

# Reslizumab, nova terapijska mogućnost u bolesnika s teškom eozinofilnom astmom

## *Reslizumab, a New Therapy Option for Patients with Severe Eosinophilic Asthma*

**NEVEN TUDORIĆ**

Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

**SAŽETAK** — Dostupni epidemiološki podaci sugeriraju da 3 – 10% bolesnika s astmom boluje od teške astme. U ovih bolesnika, usprkos adekvatnoj primjeni standardne inhalacijske terapije, provedbi mjera kontrole okolišnih čimbenika i primjerenoj suradljivosti, ne može se postići zadovoljavajuća kontrola bolesti. U znatnog broja bolesnika radi se o teškoj eozinofilnoj astmi u kojoj glavni etiopatogenetski mehanizam jest eozinofilni obrazac upalne reakcije u dišnim putovima, neovisan o alergenu. Za ove bolesnike odnedavno su dostupna dva biološka lijeka sa snažnim antieozinofilnim učinkom. To su monoklonska protutijela usmjerena protiv interleukina 5 (IL-5), reslizumab i mepolizumab. Ovi lijekovi znatno poboljšavaju plućnu funkciju, smanjuju broj akutnih pogoršanja astme, smanjuju potrebu za primjenom sustavnih kortikosteroida te poboljšavaju kvalitetu života sniženu astmom. Antieozinofilni lijekovi učinkoviti su u dobro definiranoj podskupini bolesnika s teškom astmom. Stoga je prije odluke o njihovoj primjeni potreban pažljiv probir bolesnika temeljen na fenotipskim karakteristikama astme.

**KLJUČNE RIJEČI:** teška astma, eozinofilna astma, eozinofili, antieozinofilni lijekovi, reslizumab, mepolizumab

**SUMMARY** — Available epidemiological data suggest that 3-10% of asthmatic patients suffer from severe asthma. Despite the adequate administration of standard inhalation therapy, the implementation of measures controlling environmental factors and appropriate compliance, it is not possible to achieve satisfactory control of the disease in these patients. A significant number of these patients have severe eosinophilic asthma in which the allergen-independent eosinophilic form of inflammatory reaction in the airway represents a major etiopathogenetic mechanism. Two biological drugs with a strong anti-eosinophilic effect have recently become available for these patients. These drugs, reslizumab and mepolizumab, are monoclonal antibodies directed against interleukin 5 (IL-5). They significantly improve pulmonary function, reduce the number of acute asthma aggravations, reduce the need to administer systemic corticosteroids, and improve the reduced quality of life in asthmatic patients. Anti-eosinophilic drugs are effective in a well-defined subgroup of patients with severe asthma. Therefore, prior to deciding on the administration of these drugs, careful patient screening based on phenotypic characteristics of asthma should be made.

**KEY WORDS:** severe asthma, eosinophilic asthma, eosinophils, anti-eosinophilic drugs, reslizumab, mepolizumab



Tijekom posljednjih dvadesetak godina postignut je velik napredak u liječenju astme. Suvremena terapija temeljena na primjeni inhalacijskih kortikosteroida (engl. *Inhaled corticosteroids* – ICS) omogućuje učinkovitu kontrolu simptoma bolesti u većine bolesnika. Ipak, u manjeg broja bolesnika prisutni su znatni, često i trajni, simptomi astme, što uzrokuje sniženu kvalitetu života, česte izostanke iz škole ili s radnog mjesta, česte hitne medicinske intervencije te bolničko liječenje. Iako relativno rijetko, astma može uzrokovati i smrt bolesnika. Treba istaknuti da su uz učinkovito liječenje navedeni povoljni pomoci uvelike omogu-

ćeni globalnom implementacijom smjernica GINA za zbrinjavanje astme (engl. *Global initiative for asthma*) (1, 2). Ove smjernice primjenjuju se u Hrvatskoj od 1997. godine (3).

### **Teška astma**

Razlozi loše kontrolirane astme višestruki su. Pri analizi uzroka neprimjerene kontrole bolesti potrebno je provjeriti ispravnost dijagnoze, tj. razmotriti diferencijalnodijagnostičke mogućnosti poput kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), srčanog popuštanja, sindroma disfunkcije grkljana, opstrukcije velikih dišnih putova i sl. U slučaju

pouzdana dijagnoze lošu kontrolu astme mogu uzrokovati pridružene bolesti, osobito bolest gornjih dišnih putova (kronični sinusitis, sinonazalna polipoza), kao i teži oblici gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB). Nadalje, teži oblici astme češći su u starijih bolesnika (dob > 55), žena, pretilih osoba te aktivnih ili bivših pušača. Ipak, najvažniji uzroci loše kontrole astme jesu nepridržavanje naputaka vrijedećih smjernica te neprimjerena suradljivost bolesnika, pri čemu valja naglasiti važnost loše tehnike inhaliranja lijekova i neprimjerenog odabira inhalera. Smjernice preporučuju da se loše kontrolirana astma nazove astmom koja se teško kontrolira (engl. *Difficult-to-control asthma*), dok se termin teška i refraktorna astma odnosi samo na bolesnike koji imaju simptome bolesti usprkos prikladnoj terapiji i uz provjereno dobru suradljivost, primjeren inhaler i dobru tehniku inhaliranja. Smatra se da doista tešku astmu ima 20 – 30% bolesnika s loše kontroliranom bolešću (4). Teška se astma, prema preporuci radne skupine Američkoga torakalnog društva i Europskoga respiratornog društva, definira kao oblik bolesti u kojem je potrebno trajno liječenje, preporučeno za stupnjeve GINA-e 4 i 5, kako bi se spriječilo da bolest postane nekontrolirana te, nadalje, astma koja ostaje nekontrolirana unatoč ovoj terapiji (5). Odrednice loše kontrole astme jesu: zbroj ACT-a < 20 (engl. *Asthma control test*),  $\geq 2$  egzacerbacije astme u prethodnoj godini koje su iziskivale propisivanje sustavnih kortikosteroida, teška egzacerbacija u prethodnoj godini ( $\geq 1$  hospitalizacije, boravak u JIL-u, mehanička ventilacija), trajna bronhoopstrukcija određena spirometrijskim nalazom od  $FEV_1 < 80\%$  (4).

Učestalost teške astme manje-više je aproksimativna. Najčešće se procjenjuje na 3 – 5% ukupne populacije astmatičara (6, 7). Pri pokušaju procjene učestalosti teške astme odraslih u Hrvatskoj može poslužiti nedavno nizozemsko ispitivanje u kojem je u populaciji od 500.000 stanovnika (383.000 odraslih) utvrđena učestalost loše kontrolirane astme od 0,7%. 20,5% ovih bolesnika zadovoljilo je kriterije teške astme (8). Uz učestalost astme u općoj odrasloj populaciji Nizozemske od 2,9% utvrđena je učestalost teške astme u populaciji odraslih astmatičara od 3,6%, odnosno 10 bolesnika s teškom astmom na 10.000 stanovnika. Koristeći se navedenim podacima možemo pretpostaviti da u Hrvatskoj ima 3350 bolesnika s teškom astmom. Ipak, s obzirom na kliničko iskustvo, ovaj je broj vjerojatno znatno manji. Nizozemski autori navode da je učestalost teške astme uz maksimalno rigorozne dijagnostičke kriterije, adherenciju > 80% i pravilnu uporabu inhalera 0,9% populacije odraslih astmatičara, što bi – preneseno u naše prilike – značilo oko 840 bolesnika s teškom astmom. Ove podatke podupiru podaci belgijskog registra teške astme u kojem je u 9 belgijskih centara evidentirano 350 bolesnika (9) te talijanskog regi-

stra prema kojem su u 27 talijanskih centara u periodu 2011. – 2014. registrirana ukupno 493 bolesnika s teškom/nekontroliranom astmom (10).

## Fenotipovi teške astme

S obzirom na izrazitu heterogenost teške astme, s vremenom je prihvaćena potreba definiranja fenotipova ovoga kliničkog entiteta (11). Fenotipizacija, sa stajališta kliničara, postupak je kojim se na temelju konzistentnih kliničkih i fizioloških osobitosti te odgovarajućih biomarkera mogu definirati skupine bolesnika s predvidivim odgovorom na opće i specifične terapijske opcije. Fenotipizaciju astme preporučljivo je provesti u svih bolesnika u kojih izostane povoljan terapijski odgovor na primjenu adekvatnih doza ICS-a. Ovakav pristup omogućuje kvalitetnije i individualizirano liječenje teške astme, što je osobito važno pri odabiru diferentnih terapijskih postupaka poput primjene specifičnih bioloških lijekova. Recentne smjernice GINA ističu potencijalnu korist od fenotipizacije teške astme u tri kategorije: teškoj alergijskoj, aspirinskoj i eozinofilnoj astmi (1). Valja istaknuti da je područje fenotipizacije astme, usprkos činjenici da se radi o racionalnom i korisnom pristupu, još daleko od općenito prihvaćenog konsenzusa (5, 12). Ipak, s obzirom na kliničko značenje i mogućnost relativno pouzdanog definiranja u okviru standardnoga kliničkog okruženja, treba istaknuti neke općeprihvaćene primjere fenotipova teške astme:

**Teška alergijska astma.** Simptomi se javljaju rano, obično u djetinjstvu, često uz druge alergijske manifestacije. Bolest je karakterizirana povećanim brojem eozinofila u krvi i iskašljaju, visokom razinom IgE-protutijela te povišenom koncentracijom NO u izdahnutom zraku (FeNO) (1, 12). Bolest s navedenim obilježjima može se javiti i poslije. Tada govorimo o alergijskoj astmi kasnog početka ili Th2-LOA (engl. *T helper 2, Late-onset asthma*).

**Teška eozinofilna astma.** Bolest se redovito javlja kasnije, u 3. ili 4. desetljeću života, obično uz negativnu atopijsku anamnezu, progresivne simptome, česte egzacerbacije te povoljan odgovor na kortikosteroide. Astmi je često pridružena bolest paranazalnih sinusa. Tipični biomarkeri jesu povećan broj eozinofila u krvi i iskašljaju, visok FeNO te povišena razina interleukina 5 i 13 (IL-5 i IL-13) (1, 5, 13).

**Nealergijska astma kasnog nastanka.** Bolest počinje kasnije, nešto je češća u žena i pretilih osoba. Atopijska anamneza redovito je negativna. Tijek bolesti često je progresivan, uz znatne simptome koji se ne ublažavaju uz kortikosteroide. Th2-interleukini nisu povišeni pa se bolest katkad naziva ne-Th2-LOA (1, 11).

**Teška astma s ireverzibilnom (fiksnom) bronhoopstrukcijom.** Ovaj fenotip ima karakteristike preklapanja astme i

## EOZINOFILNA UPALA DIŠNIH PUTOVA

### NEALERGIJSKA



bakterijski  
produkti



onečišćivači

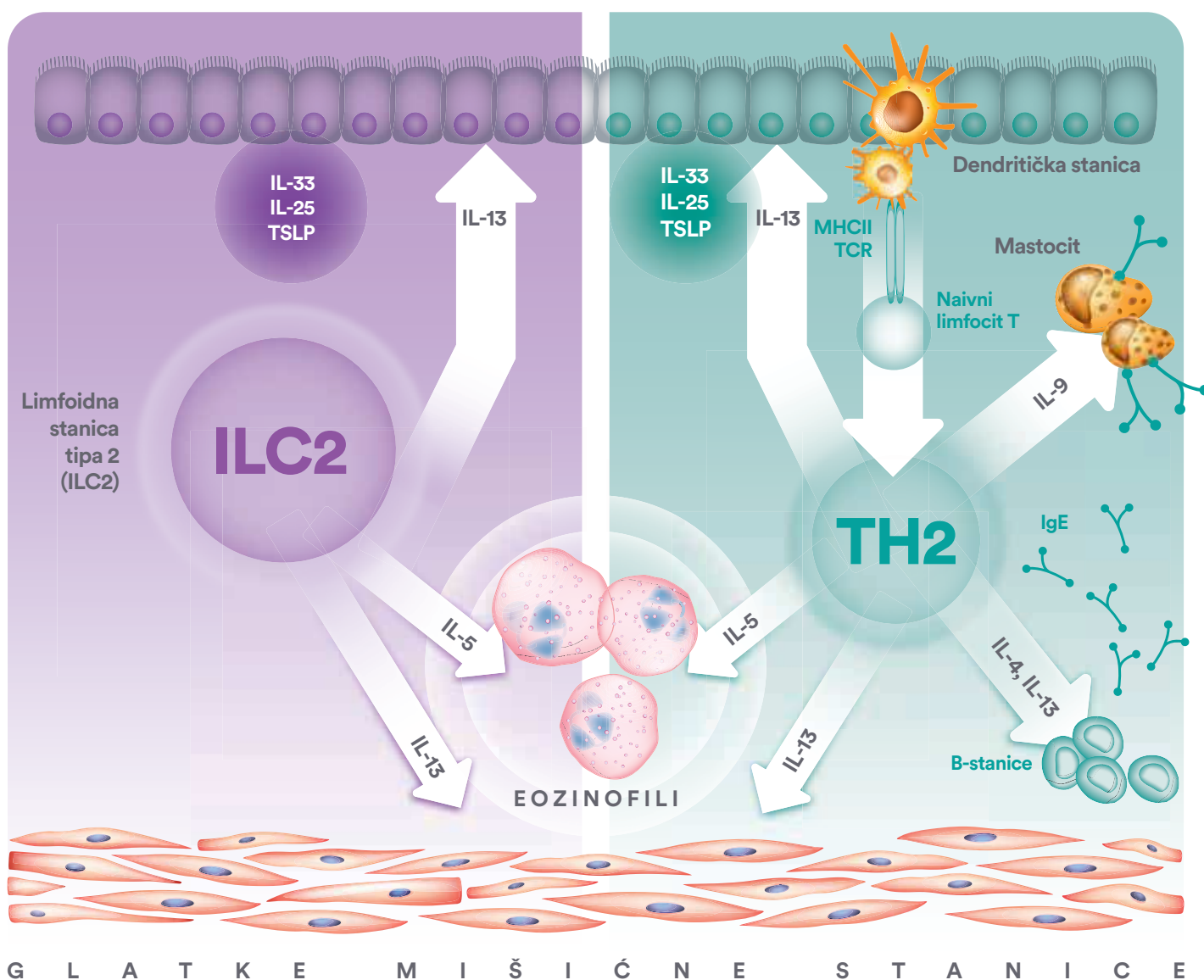


dim  
cigarete

### ALERGIJSKA



alergeni



Slika 1. Dva mehanizma nastanka eozinofilne upale u astmi. Lijevi dio slike pokazuje sintezu IL-5 i IL-13 uzrokovanu indukcijom stanice ILC2. Ovaj mehanizam nije ovisan o alergenu, mogu ga pokrenuti bakterijski produkti, aerogeni polutaniti itd. Desni dio slike pokazuje molekularnu podlogu alergijske astme, indukciju Th2-stanice uzrokovanu alergenom te posljedičnu sintezu imunoregulacijskih citokina tipa 2 (IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13). Priređeno prema ref. 18.

KOPB-a. Dijagnosticira se u pušača koji su u djetinjstvu ili adolescenciji imali astmu. Bolest je progresivnog tijeka, egzacerbacije su česte, plućna funkcija progresivno slabi uz tipičan nalaz ireverzibilne bronhoopstrukcije. Citološkim pregledom iskašljaja detektira se neutrofilni obrazac upale.

**Teška neutrofilna astma.** Javlja se obično u pušača ili pri dugotrajnoj izloženosti različitim aeroonečišćenjima. Čest su komorbiditet kardiovaskularne bolesti. Uz biomarkere neutrofilne upale u dišnim putovima, progresivno slabljenje plućne funkcije i neučinkovitost kortikosteroida, čest nalaz jest i sustavna upalna reakcija uz povišene C-reaktivni protein (CRP) i interleukin 6 (IL-6) (14, 15).

### Teška eozinofilna astma

Povišena razina eozinofila tradicionalno se povezuje s alergijskom astmom, tj. dobro poznatim obrascem Th2-upalnog odgovora pri čemu povišena razina sintetiziranog IL-5 regulira sazrijevanje eozinofila u koštanoj srži, njihovu mobilizaciju, transport u dišne putove te njihovu efektorsku aktivnost. Danas se zna da imunoregulacijske citokine tipa 2 (IL-5 i IL-13) ne stvaraju samo Th2-stanice, nego i prirodene limfoidne stanice tipa II (engl. *Type 2 Innate lymphoid cells* – ILC2) (17). Tako se može objasniti činjenica da se eozinofilna astma u odraslih može javiti i u odsutnosti aktivacije Th2-stanica inducirane alergenom (slika 1.).

Naziv teška eozinofilna astma odnosi se na astmu u odraslih osoba posredovanu nealergijskom eozinofilnom upalnom reakcijom. Kao važna dijagnostička odrednica, tj. biomarker eozinofilne astme, obično se navodi razina eozinofila u iskašljaju  $\geq 3\%$ , uz  $< 76\%$  neutrofila. Pri dijagnostičkom vrednovanju eozinofila u krvi, kao jednostavnijeg i lako dostupnog testa, najčešće se navodi nalaz od 300 eozinofila/mm<sup>3</sup> (9, 19). Analizom podataka bolesnika iz belgijskog registra teške astme dobiven je podatak da nalaz od 188 eozinofila/mm<sup>3</sup> upućuje na nekontroliranu eozinofiliju u dišnim putovima (3%) uz osjetljivost nalaza od 72,3% i specifičnost od 72,7% (9). Na temelju navedenih kriterija čest je podatak da oko polovine bolesnika s teškom astmom ima upravo tešku eozinofilnu astmu (9, 19, 20).

Značajke ovoga kliničkog entiteta uključuju kasniji početak uz podjednaku distribuciju između žena i muškaraca. Iako je atopijska anamneza obično negativna, razina IgE-protutijela može biti umjereno povišena. Bolest karakterizira progresivan tijek, simptomi su obično trajno prisutni, a pogoršavaju se tijekom čestih, katkad i vrlo teških, akutnih egzacerbacija. Uz tipičan spirometrijski obrazac opstruktivnih smetnja ventilacije može se utvrditi i znatna hiperinflacija uz smetnje plućne difuzije. Ovom obliku astme često su pridruženi kronični rinosinuitis, nosna polipoza i preosjetljivost na nesteroidne protuupal-

ne lijekove. Uz znatno povišenu razinu eozinofila u krvi i iskašljaju tipičan je nalaz i povišena vrijednost FeNO, obično  $> 50$  ppb. Bolest karakterizira povoljan odgovor na oralne kortikosteroide koje, sukladno razini tegoba, znatan broj bolesnika uzima trajno, kao i na liječenje primjenom antieozinofilnih lijekova, o čemu se govori u nastavku ovog teksta.

### Liječenje teške astme

Pri liječenju teške astme rabe se lijekovi preporučeni u smjernicama GINA za bolesnike skupina 4 i 5 (1). Smjernice nalažu optimizirati dozu kombinacije ICS-a/simpatomimetika dugog djelovanja (engl. *Long-acting beta-agonist* – LABA) koji su temelj liječenja teške astme. U većine bolesnika s teškom astmom potreban je preparat s visokom dozom ICS-a. Ako se uz ovu terapiju ne postigne potrebna kontrola bolesti, preporučuje se uvesti tiotropij, antikolinergik dugog djelovanja (engl. *Long-acting muscarinic antagonist* – LAMA). U obzir dolaze teofilin i antagonisti leukotrijenskih receptora, iako glede njihove primjene u teškoj astmi postoji malen broj studijskih podataka o ograničenoj učinkovitosti (1). U slučaju neuspjeha navedenog liječenja potrebno je provesti spomenuti postupak fenotipizacije: alergološku obradu, detaljnu funkcionalnu obradu uključujući FeNO, CT paranasalnih sinusa, određivanje razine IgE-protutijela i citološki pregled iskašljaja (20). U specijaliziranim centrima može se učiniti i bronhoskopija s prikupljanjem bronhoalveolarnog lavata te, eventualno, biopsijom plućnog parenhima. Ovakav pristup omogućuje individualizirano i učinkovitije liječenje. Postupci individualiziranog liječenja specifičnih fenotipova teške astme uključuju primjenu antileukotrijena, bioloških lijekova (anti-IgE, anti-IL-5), termoplastike i antibiotika.

### Antieozinofilni lijekovi za tešku astmu

Primjena bioloških lijekova u liječenju astme započela je uporabom omalizumaba, monoklonskog anti-IgE-protutijela. Ovaj lijek, više godina u širokoj kliničkoj primjeni, pokazao se učinkovit u znatnog broja bolesnika s teškom alergijskom astmom karakteriziranom visokom razinom IgE-a, bez obzira na inicijalnu razinu eozinofila (21). Omalizumab u stanovitoj mjeri reducira i broj eozinofila te je pokazao učinkovitost i u nekih bolesnika s nealergijskom astmom (22). Noviji biološki lijekovi u kliničkoj uporabi jesu antieozinofilni lijekovi učinkoviti u alergijskoj i nealergijskoj eozinofilnoj astmi. Reslizumab i mepolizumab monoklonska su protutijela protiv IL-5, dok je benralizumab monoklonsko protutijelo usmjereno protiv alfa-podjedinice receptora za IL-5 (23).

IL-5 ima temeljnu ulogu u sazrijevanju eozinofila u koštanoj

srži, migraciji u ciljna tkiva te aktivaciji na mjestu alergijske eozinofilne upale. Anti-IL-5-protutijela (reslizumab i mepolizumab) blokiraju vezanje IL-5 za receptor na površini eozinofila. Benralizumab blokira receptor za IL-5 te uzrokuje staničnu citotoksičnost posredovanu protutijelom (engl. *Antibody-dependent cellular cytotoxicity* – ADCC) vežući prirodne ubilačke stanice (engl. *natural killer* – NK) na receptor za IL-5 na eozinofilu.

Antieozinofilni lijekovi mogu se primijeniti u teškoj astmi s eozinofilijom bez obzira na mehanizam njezina nastanka, u teškoj alergijskoj astmi, kao i u teškoj eozinofilnoj astmi koja nije posredovana alergenima. U bolesnika s teškom alergijskom astmom može se primijeniti i omalizumab, dok su u onih s nealergijskom eozinofilnom astmom antieozinofilni lijekovi za sada jedina dodatna terapijska mogućnost. Pri postavljanju indikacije za antieozinofilne lijekove rabe se prije spomenuti kriteriji, dok u odabiru između omalizumaba i antieozinofilnih lijekova publicirani postupnici omalizumab preporučuju u bolesnika s visokom razinom IgE-protutijela, a bez znatnije eozinofilije (24). U nekih bolesnika indikacije se za omalizumab i antieozinofilne lijekove preklapaju pa argumentirani odabir nije moguć. Tada se kliničar može rukovoditi dodatnim momentima poput dostupnosti lijeka, cijene liječenja, sigurnosnog profila i sl. (25).

## Reslizumab

Reslizumab je monoklonsko protutijelo protiv IL-5 indicirano u bolesnika s teškom eozinofilnom astmom u kojih učinkovito smanjuje broj eozinofila. Primjenjuje se iv. u dozi od 3 mg/kg tjelesne mase svaka 4 tjedna. U bolesnika s eozinofilijom  $> 400/\text{mm}^3$  znatno poboljšava razinu kontrole bolesti, reducira broj akutnih egzacerbacija, produžuje vrijeme do prve egzacerbacije, povisuje kvalitetu života mjerenu standardnim upitnicima te poboljšava plućnu funkciju (26, 27). Važno je istaknuti da je reslizumab osobito učinkovit u bolesnika koji u dnevnoj kliničkoj praksi, čak i u specijaliziranim centrima, stvaraju najveći problem, tj. u onih s većim brojem teških egzacerbacija (28), u bolesnika s pridruženom bolešću gornjih dišnih putova, kroničnim rinosinusitisom, sinonazalnom polipozom, preosjetljivošću na nesteroidne antireumatike (27) te u bolesnika na trajnoj terapiji sustavnim kortikosteroidima (29). Razina poboljšanja navedenih parametara u znatnoj mjeri nadilazi učinke inhalacijskih li-

jekova na koje smo navikli u rezultatima prijašnjih kliničkih ispitivanja. Tako je rizik od egzacerbacija astme u dvije studije, u kojima je učinak reslizumaba uspoređen s placebom, snižen za čak 41%, odnosno 50% (28). Nadalje, zabilježen je i veći učinak u najtežih bolesnika, tj. onih inicijalno liječenih prema smjericama GINA za stupnjeve 4 i 5. U usporedbi s placebom reslizumab je smanjio broj egzacerbacija u kategoriji 4 GINA-e za 53%, a u kategoriji 5 za čak 72%. FEV<sub>1</sub> poboljšao je za 103, odnosno 237 ml (30). Povoljni učinci postignuti su, prema dosadašnjim saznanjima, uz povoljan sigurnosni profil reslizumaba i pri prolongiranoj, dvogodišnjoj primjeni (31).

Na kraju treba istaknuti da do sada nisu publicirane izravne usporedbe dostupnih antieozinofilnih lijekova. Ipak, na temelju neizravne metaanalize randomiziranih kliničkih ispitivanja kontroliranih placebom, Cabon i sur. ističu da je reslizumab glede sniženja stope egzacerbacija i poboljšanja plućne funkcije (FEV<sub>1</sub>) vjerojatno najučinkovitije antieozinofilno monoklonsko protutijelo, iako su mepolizumab i benralizumab odlične alternative (32).

## Zaključak

Biološki su lijekovi za astmu nakon više godina prva velika novost u liječenju ove česte bolesti. Njihova puna klinička učinkovitost može se očekivati samo u pažljivo odabranim skupinama bolesnika. Postupak probira bolesnika (fenotipiziranje) preporučljivo je provesti u svih bolesnika kod kojih astma nije učinkovito kontrolirana visokim dozama ICS-a. Uz omalizumab odnedavno su i našim bolesnicima dostupni antieozinofilni lijekovi reslizumab i mepolizumab, indicirani u relativno malenog broja bolesnika s teškom eozinofilnom astmom. Bez obzira na broj bolesnika, dostupnost ovih lijekova izuzetno je važna imajući na umu da se radi o najtežim bolesnicima s astmom koji zbog intenziteta tegoba imaju dramatično sniženu kvalitetu života, znatan morbiditet, nerijetko i mortalitet. Stoga, usprkos visokoj cijeni ovi lijekovi zbog navedenih korisnih učinaka mogu imati i farmakoekonomsku opravdanost (33).

Kao i kod svake druge nove terapije, mnoga pitanja čekaju odgovor. U slučaju antieozinofilnih lijekova to su svakako pitanja racionalnog odabira bolesnika, pouzdanih biomarkera za dijagnosticiranje i praćenje tijekom liječenja, trajanja liječenja i sigurnosti njihove dugotrajne primjene.

## LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Dostupno na: <http://ginasthma.org/>. Datum pristupa: 12. 3. 2018.
2. Tudorić N, Vrbica Z, Pavičić F i sur. Smjernice Hrvatskoga pulmološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje astme u odraslih. *Liječ Vjesn* 2007;129:315–21.
3. Tudorić N, Plavec D, Kljajić-Turkalj M, Sušac A; Croatian Medical Association. GINA guidelines in Croatia. *Allergy* 2002;57:556–7.
4. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:81–22. DOI: 10.1164/rccm.200902-0166OC.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL i sur. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
6. Lang DM. Severe asthma: Epidemiology, burden of illness, and heterogeneity. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:418–24. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3908.
7. Skloot GS. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:3–9. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000225.
8. Hekking PP, Wener RR, Amelink M i sur. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
9. Schleich F, Brusselle G, Louis R i sur. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med* 2014;108:1723–32. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
10. Maio S, Baldacci S, Bresciani M i sur. RiTA: The Italian severe/uncontrolled asthma registry. *Allergy* 2018;73:683–95. DOI: 10.1111/all.13342.
11. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716–25. DOI: 10.1038/nm.2678.
12. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ i sur.; U-BIOPRED Study Group. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J* 2015;46:1308–21. DOI: 10.1183/13993003.00779-2015.
13. Yancey SW, Keene ON, Albers FC i sur. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1509–18. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.005.
14. Wood LG, Baines KJ, Fu J, Scott HA, Gibson PG. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest* 2012;142:86–93. DOI: 10.1378/chest.11-1838.
15. Chang HS, Lee TH, Jun JA i sur. Neutrophilic inflammation in asthma: mechanisms and therapeutic considerations. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:29–40. DOI: 10.1080/17476348.2017.1268919.
16. Hirano T, Matsunaga K. Late-onset asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy* 2018;11:19–27. DOI: 10.2147/JAA.S125948.
17. Barlow JL, McKenzie AN. Type-2 innate lymphoid cells in human allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:397–403. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000090.
18. de Groot JC, Ten Brinke A, Bel EH. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res* 2015 Sep 23;1(1). pii: 00024-2015. DOI: 10.1183/23120541.00024-2015.
19. Fowler SJ, Tavernier G, Niven R. High blood eosinophil counts predict sputum eosinophilia in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:822–4. DOI: 10.1038/nm.3300.
20. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med* 2016;279:192–204. DOI: 10.1111/joim.12382.
21. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M i sur. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583–93. DOI: 10.1164/rccm.200312-1651OC.
22. Sattler C, Garcia G, Humbert M. Novel targets of omalizumab in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:56–61. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000340.
23. Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, Heffler E, Canonica GW. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:186–200. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000251.
24. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR i sur. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J* 2016;47:304–19. DOI: 10.1183/13993003.01824-2014.
25. Menzella F, Galeone K, Bertolini F, Castagnetti C, Facciolo N. Innovative treatments for severe refractory asthma: how to choose the right option for the right patient? *J Asthma Allergy* 2017;10:237–47. DOI: 10.2147/JAA.S144100.
26. Castro M, Mathur S, Hargreave F i sur. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1125–32. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
27. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in

- patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;43:39–45. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.01.011.
28. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME i sur. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355–66. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
29. Svenningsen S, Nair P. Asthma Endotypes and an Overview of Targeted Therapy for Asthma. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:158. DOI: 10.3389/fmed.2017.00158.
30. Brusselle G, Canvin J, Weiss S, Sun SX, Buhl R. Stratification of eosinophilic asthma patients treated with reslizumab and GINA Step 4 or 5 therapy. *ERJ Open Res* 2017 17;3. pii: 00004-2017. DOI: 10.1183/23120541.00004-2017.
31. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L i sur. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1572–81. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.024.
32. Cabon Y, Molinari N, Marin G i sur. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy* 2017;47:129–38. DOI: 10.1111/cea.12853.
33. Bukstein DA, Luskin AT. Pharmacoeconomics of Biologic Therapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:413–30. DOI: 10.1016/j.iac.2017.01.011.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Prof. dr. sc. Neven Tudorić  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinička bolnica Dubrava  
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb  
e-mail: ntudoric@kbd.hr

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

26. 2. 2018./February 26, 2018

**PRIHVACENO/ACCEPTED:**

7. 3. 2018./March 7, 2018

