

Jesmo li napredovali u liječenju astme?

Have we Made Progress in the Treatment of Asthma?

LJILJANA BULAT-KARDUM

Zavod za pulmologiju Interne klinike, KBC Rijeka; Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

SAŽETAK ____ Astma je složen respiratorni poremećaj koji karakterizira izražena heterogenost u pokretačima bolesti i individualnim reakcijama na terapiju. Identificirano je nekoliko fenotipa astme, svaki definiran jedinstvenom interakcijom između genetskih i okolišnih čimbenika, uključujući upalne, kliničke karakteristike povezane s pokretačem bolesti. Različiti endotipovi astme, temeljeni na upalnom odgovoru, nazvani T2-high (T2) i T2-low astmom, doveli su do razvoja bioloških tretmana usmjerenih na različite upalne medijatore. U T2 astmi vodeće obilježje je povišena razina eozinofila u krvi i sputum, ali i drugih markera kao što su IgE u serumu, frakcija izdahnutoga dušičnog oksida i periostina. U kliničkoj praksi anti-IgE biološka terapija omalizumabom značajno je smanjila egzacerbacije astme. Dva različita humanizirana monoklonska antitijela anti-IL-5 (mepolizumab i reslizumab) te benralizumab (kao anti-IL-5R α), značajno su smanjila rizik od egzacerbacija i poboljšala plućnu funkciju u usporedbi s placebom. Napredak u razumijevanju mehanizama T2-high (T2) i T2-low astme i biomarkera može pomoći u unapređivanju mogućnosti liječenja za mnoge pacijente s astmom koji ostaju nekontrolirani unatoč korištenju postojeće terapije.

KLJUČNE RIJEČI: teška astma, fenotipovi, endotipovi, T2 astma, ne-T2 astma, biološka terapija, anti-IgE, anti-IL-5

SUMMARY ____ Asthma is a complex respiratory disorder characterized by marked heterogeneity in individual patient disease triggers and response to therapy. Several asthma phenotypes have been identified, each defined by a unique interaction between genetic and environmental factors, including inflammatory, clinical and trigger-related characteristics. Different endotypes of asthma, based on the inflammatory pattern, may be regarded as T2-high (T2) or T2-low asthma, have led to the development of biological treatments targeting different inflammatory mediators. The hallmarks of T2 asthma are increased levels of blood and sputum eosinophils and other markers such as serum IgE, fractional exhaled nitric oxide and periostin. In clinical practice, omalizumab, an anti-IgE antibody biologic treatment, significantly reduced asthma exacerbations. Two different anti-IL-5 humanized monoclonal antibodies, mepolizumab, reslizumab and benralizumab as anti-IL-5R α , significantly reduced the risk of exacerbations and improved lung function compared to placebo. Improving the understanding of T2-high and T2-low mechanisms and biomarkers may help to advance treatment options for many patients with asthma who remain uncontrolled despite the use of current standard of care.

KEY WORDS: severe asthma, phenotypes, endotypes, T2 disease, non-T2 disease, biologic treatments, anti-IgE, anti-IL-5



Više od 300 milijuna osoba širom svijeta boluje od astme, a očekuje se da će ih 2025. biti 400 milijuna. Astma je prisutna širom svijeta bez obzira na socioekonomsku razinu iako njezina prevalencija varira ovisno o regijama. U SAD-u prevalencija astme za odrasle i djecu iznosi 7,6 %, odnosno 8,4 %; u Europskoj uniji prevalencija je 8,2 %, odnosno 9,4 % (1, 2).

Većina bolesnika može postići dobru kontrolu bolesti i zadovoljavajuću kvalitetu života konvencionalnim liječenjem prema međunarodnim smjernicama kao što je Globalna inicijativa za astmu (GINA). Unatoč maksimalnom liječenju više od 20 % bolesnika s astmom ima nekontroliranu, umjerenu do tešku bolest, sa znatno smanjenom plućnom funkcijom i rizikom progresivnog pogoršanja. Postoji povećani rizik od egzacerbacija i nesrazmjerna upotreba zdravstvenih resursa povezanih s astmom, uključujući bolničku skrb (3). Iz ove skupine bolesnika potrebno je izdvojiti one koji se manifestiraju astmom koja se teško liječi, a u kojih adekvatna dijagnoza ili tretman znatno poboljšavaju trenutno stanje (*difficult-to-treat asthma*). Preostali bolesnici koji imaju astmu koja

zahtijeva inhalacijske kortikosteroide (ICS) u visokim dozama uz drugi kontroler s ili bez oralnih kortikosteroida (OCS), unatoč dobroj adherenciji, dobroj inhalacijskoj tehnici i ekspanzijskoj profilaksi imaju tešku astmu. Teška astma slabo reagira na terapiju visokog intenziteta i često postoji potreba za učestalim ili redovitim korištenjem oralnih kortikosteroida (OCS) radi kontrole simptoma. Takav režim liječenja u GINA koracima 4 ili 5 omogućuje da teška astma bude kontrolirana ili ostaje nekontrolirana unatoč optimalnom liječenju (3).

Koliko je česta teška astma? _____

Prema nizozemskom registru teške astme, 24 % bolesnika s astmom ima tretman GINA koraka 4 ili 5, 17 % svih pacijenata s astmom ima astmu koja se teško liječi (*difficult-to-treat asthma*), dok 3,7 % bolesnika s astmom ima tešku astmu (4). Sistematskim pregledom literature u kojem je analizirano 195 članaka koji su izvještavali o studijama teške astme, nađena prevalencija teške nekontrolirane astme bila je čak 87,4 %. Pacijenti s teškom nekontroliranom astmom imali su više simptoma, noćnih buđenja, upotrebu simptomatskih

lijekova, a troškovi povezani s njihovim liječenjem bili su 3 puta veći od troškova liječenja bolesnika s teškom, kontroliranom astmom (5).

Varsano i suradnici proveli su veliku analizu elektroničke baze podataka u osoba od 20 do 70 godina. Učestalost astme u toj populaciji ispitanika bila je 5,68 %, od čega je 4,65 % bila teška astma. Trećina bolesnika s teškom astmom imala je nekontroliranu bolest i imali su značajno više potreba za hitnom intervencijom i hospitalizacijama u odnosu na one s kontroliranom astmom (6).

U *International Severe Asthma Registry* retrospektivno su i prospektivno prikupljeni podaci o pacijentima s teškom astmom. Većina bolesnika imala je nekontroliranu astmu GINA korak 4 u rasponu od 18,2 % (UK) do 77,7 % (Južna Koreja) i u koraku 5 od 22,3 % (Južna Koreja) do 81,8 % (UK), s većim udjelom žena. U SAD-u je podskupina pacijenata s teškom eozinofilnom astmom imala više troškove liječenja nego pacijenti s teškom astmom bez povišenog broja eozinofila u krvi (7).

Razumijevanje fenotipova i endotipova astme i mehanizama bolesti

Astma predstavlja heterogenu bolest s različitim fenotipskim karakteristikama koje proizlaze iz kompleksnog međuodnosa genotipskih karakteristika osobe i okolišnih faktora. Model astme s jedinstvenim mehanizmom nastanka zamijenjen je znatno složenijom mrežom različitih i međusobno povezanih upalnih putova. Termin astma danas je skupna „kišobran“ dijagnoza za nekoliko bolesti sa specifičnim patofiziološkim mehanizmima (endotipi) i različitim kliničkim manifestacijama (fenotipi).

Precizna definicija fenotipova i endotipova ima terapijske i prognostičke implikacije s ciljem postizanja kontrole astme. Jedinstveni terapijski pristup neće biti učinkovit jer specifični patofiziološki mehanizmi u podlozi određenog subtipa bolesti mijenjaju odgovor na konvencionalnu terapiju (8). Razumijevanje heterogenosti astme i karakteristika različitih fenotipova i endotipova moraju pomoći u odabiru učinkovite biološke terapije prema potrebama pojedinačnog pacijenta.

Prije gotovo dva desetljeća Wenzel i suradnici stratificirali su o kortikosteroidima ovisnu astmu u dvije različite podvrste zasnovane na prisutnosti eozinofilne upale dišnih putova. To je dovelo do definiranja dva glavna astmatična endotipa: *Th2-high* (eozinofilni) i *Th2-low* (ne-eozinofilni) inflamatorni tip, što je dosad najbolje etablirana klasifikacija endotipova teške astme. Kada se u analizu uključe biomarkeri upale, posebno Th2 imunskog odgovora, te ključne kliničke značajke: veličina opstrukcije, intenzitet simptoma i broj egzacerbacija, tada se definirane fenotipove astme može podijeliti u Th2 astmu i ne-Th2

astmu. Ove kliničke fenotipove je Saly Wenzel sa svojom grupom suradnika dobro definirala u pet fenotipova (9, 10).

U Th2 ili Th2-high (eozinofilnoj) astmi definirana su tri fenotipa:

1. *Early-onset allergic asthma* ili alergijska astma koja počinje često prije 12. godine života. Okidači astme su alergijski antigeni. Često su pridružene druge alergijske bolesti i pozitivna obiteljska anamneza. Specifični biomarkeri su povišeni ukupni i specifični IgE te citokini Th2 upale. Postoji osjetljivost na kortikosteroide (9, 10).

2. *Late-onset persistent eosinophilic asthma* ili perzistentna eozinofilna astma odrasle dobi heterogena je grupa bolesnika, često udružena s kroničnim sinusitisom i polipozom nosa. Biomarkeri ovog fenotipa su povišeni eozinofili periferne krvi i sputuma, a postoji refraktornost na kortikosteroide. Ovaj fenotip je često teška nekontrolirana astma od početka bolesti. U nekih bolesnika prisutna je i osjetljivost na acetilsalicilnu kiselinu, odnosno *aspirin exacerbated respiratory disease* (AERD). AERD fenotip je povezan s genima leukotrienskog imunog odgovora (9, 10).

3. *Exercise-induced asthma* (EIA) ili vježbom izazvana astma je udružena s blagom bronhokonstrikcijom kao odgovor na vježbanje, a povezana je s Th2 imunološkim odgovorom. Nisu nađeni genski faktori niti specifični biomarkeri za EIA fenotip (9, 10).

Ne-Th2 ili Th2-low astma karakterizirana je s dva fenotipa:

1. Debljinom izazvana astma ima predominaciju u žena. Debljina ima značajnu ulogu u razvoju, kontroli i težini bolesti. U podlozi ovog fenotipa je ne-Th2 astma. Vjerojatno je visoki BMI povezan s pojačanom produkcijom upalnih medijatora TNF- α , IL-6 i leptina. Karakteristična je refraktornost na kortikosteroide i dobar odgovor na gubitak težine, antioksidanse i vjerojatno hormonsku terapiju (11, 12).

2. Neutrofilna astma – postoje umjereni dokazi o ovome specifičnom fenotipu. Pretpostavlja se povezanost s Th17 imunskim odgovorom. Neutrofilija je često viđena nakon terapije steroidima i kod pušenja. Udružena je s kroničnom infekcijom atipičnim bakterijama i abnormalnosti glatke muskulature nejasnog mehanizma nastanka. Ovaj je fenotip praćen niskom plućnom funkcijom i hiperinflacijom te rezistencijom na kortikosteroide (13).

T2-high imunološki odgovor

Paralelno s potrebom za fenotipizacijom teške astme napredovala su i nova saznanja o patofiziološkim, odnosno inflamatornim mehanizmima u astmi, što je dodatno doprinijelo razlikovanju određenih fenotipova i endotipova astme te olakšalo odluku o izboru učinkovite terapije. Dva patofiziološka puta uzrokuju eozinofilnu upalu u Th2 astmi:

1. U alergijskoj astmi dendritične stanice prezentiraju antigen Th0-naivnim limfocitima CD4+, inducirajući njihov razvoj u aktivirane Th2 stanice koje zatim produciraju citokine IL-4, IL-5 i IL-13 uzrokujući eozinofiliju dišnih putova i hipersekreciju mukoze, a B limfocite potiču na povećanu produkciju IgE (14,15). Dok je IgE rano uključen u kaskadu upale i može biti smatran uzrokom alergijske astme, eozinofilija se može smatrati posljedicom cijelog procesa. Iz tog slijede različite uloge IgE puta i IL-5 eozinofilnog puta u patogenim mehanizmima upale koji se pojavljuju u alergijskoj astmi, a time i mogućih razloga za odabir anti-IgE ili anti-IL-5 biološke terapije (16).

2. U nealergijskoj eozinofilnoj astmi, aerozagadenje, mikrobi i glikolipidi induciraju oslobađanje alarmina IL-33, IL-25 i timični stromalni limfoprotein (TSLP) iz epitelnih stanica dišnog puta. Oni aktiviraju naivne limfoidne stanice 2 (ILC2) antigen-neovisnim načinom. Iako se nalaze u različitim tkivima, ILC2 su posebno visoke koncentracije u tkivima dišnih putova. Aktivirane ne-alergijskim agensima poput infekcije ili upale, produciraju IL-5 i IL-13 s posljedičnom regrutacijom eozinofila. Iz tog slijedi zamršena veza između urođenog i adaptivnog imuniteta u patofiziologiji astme. Zajedno, Th2 stanice i ILC2 primarni su regulator imuniteta tipa 2, stoga je Th2-high upala alternativno označena i kao upala tipa 2 (ili T2) (14 – 16).

Non-T2-high (T2-low) imunološki odgovor

T2-low astma je nedovoljno proučena. Može se opisati nepostojanjem markera T2-high astme, kao što je eozinofilija. Obično je karakterizirana neutrofilnom upalom gdje neutrofili u sputumu čine 40 – 60 % stanica ili paucigranulocitna gdje postoji normalna razina eozinofila i neutrofila u sputumu te refraktornost na kortikosteroide. T2-low astma povezana je s aktiviranjem Th1 i/ili Th17 stanica i IL-17, IL-8 citokinima. Mehanizmi koji su u podlozi regrutiranja i održavanja neutrofilne upale još uvijek nisu poznati. Teška neutrofilna astma povezana je s kroničnom infekcijom atipičnim bakterijama (17), pretilošću i pušenjem. Moguće da je u nekim slučajevima astma označena kao T2-low zato što je steroidna terapija prikrila T2 odgovor. Raundhal i suradnici nedavno su izvijestili o Th1 imunološkom odgovoru s produkcijom IFN- γ u otprilike 50 % bolesnika s teškom astmom (18, 19). Povišeni IFN- γ povezan je s neosjetljivošću na kortikosteroide. Kortikosteroidi u tom slučaju mogu pogoršati temeljno upalno stanje povećanim Th1 regrutiranjem (10).

Uloga T2-high biomarkera u odabiru terapije

Identifikacija različitih putova IgE ili IL-5/eozinofila u patogenim mehanizmima upale dišnih putova u teškoj astmi razlog su za odabir anti-IgE ili anti-IL-5 liječenja.

Neki od biomarkera, sami ili u kombinaciji, bit će korisni u identifikaciji pacijenata za ciljanu tip2 astmu, usmjerenu biološku terapiju.

Serumski IgE ili ukupni IgE koristi se kao surogat marker atopije. U skladu sa svojom središnjom ulogom u razvoju alergijske astme, IgE u serumu je dobar biomarker za atopijski status. Razina IgE u serumu pozitivno korelira s težinom astme u odraslih i djece (15, 16).

Biomarkeri eozinofilne astme uključuju eozinofile u krvi i sputumu, FeNO i periostin, od kojih eozinofili periferne krvi i FeNO kao pojedinačni biomarkeri imaju najveću dijagnostičku točnost (20, 21). Eozinofili krvi i sputuma se zbog visoke prediktivne vrijednosti koriste kao inicijalni biomarker za predviđanje odgovora na biološku terapiju usmjerenu na IL-4, IL-5 i IL-13 (20).

Uloga FeNO u biološkoj terapiji usmjerenoj tip2 astmi ima manje jasnu ulogu, dok promjena FeNO dobro korelira s anti-IL13 terapijom.

Periostin je protein ekstracelularnog matriksa koji se luči iz epitelnih stanica dišnih putova koje su inducirane citokinima T2 astme IL-4 i IL-13. Koristi se samo u istraživačke svrhe jer se nije pokazao korisnim biomarkerom u svakodnevnoj praksi (21).

Biološka terapija u liječenju teške astme

Posljednjih desetljeća astma je u fokusu ne samo temeljnih već i farmakoloških istraživanja. Zapravo, znanje o patofiziološkim mehanizmima i fenotipovima kao i mogućnosti učinkovitog liječenja znatno su poboljšane tim istraživanjima. Posljedično, uvođenje bioloških lijekova za tešku astmu predstavlja revoluciju u smislu farmakološke terapije otvarajući put pristupu preciznoj medicini. U skladu s time, posljednja revizija GINA smjernica predlaže kod teške astme razmotriti indikaciju za biološku terapiju gdje postoji mogućnost uvođenja anti-IgE ili anti-IL-5 terapije, dok su oralni kortikosteroidi prema GINA smjernicama rezervna terapijska opcija (3).

Upotreba OCS-a kao terapije održavanja povezana je sa značajnim štetnim učincima te ih zbog toga treba smatrati zadnjom terapijskom opcijom. U *British Thoracic Society Difficult Asthma Registry* 93 % ispitanika s teškom astmom imali su jedno ili više poremećaja uzrokovanih sustavnom izloženosti OCS-a, a stopa obolijevanja bila je značajno viša u usporedbi s blagom i umjerenom astmom. Sustavna izloženost steroidima povezana je s razvojem dijabetesa tipa II (10 %), osteoporoze (16 %), dispeptičkih poremećaja, uključujući ulkus želuca ili dvanaesnika (65 %), kataraktom (9 %), osteopenijom (35 %) i opstruktivnom apnejom u snu (11 %). Novi tretmani koji smanjuju izloženost oralnim kortikosteroidima mogu smanjiti učestalost štetnih učinaka (22).

1. Anti-IgE terapija

Omalizumab se veže za slobodne IgE i tako smanjuje vezanje

IgE za stanice mastocite, bazofile i eozinofile. Uz to smanjuje ekspresiju receptora visokog afiniteta FcεRI za IgE na tim stanicama čime dodatno smanjuje vezanje IgE na njih. Time smanjuje oslobađanje medijatora iz stanica, smanjuje alergijsku upalu, prevenira egzacerbaciju astme i smanjuje simptome u usporedbi s placebom. Omalizumab je značajno smanjio broj dana sa simptomima astme, s 1,96 na 1,48 dana u intervalu od 2 tjedna, smanjenje od 24,5 % ($p < 0,001$). Značajno je smanjio udio bolesnika koji su imali jedno ili više pogoršanja s 48,8 na 30,3 % ($p < 0,001$). Do poboljšanja je došlo s omalizumabom unatoč smanjenju upotrebe inhaliranih glukokortikoida i beta-agonista dugog djelovanja. Omalizumab je dodatno poboljšao kontrolu astme, gotovo eliminirao sezonski vrhunac u egzacerbacijama i smanjio potrebu za drugim lijekovima za kontrolu astme (23, 24).

2. Anti IL-5 terapija:

Iako eozinofili doprinose upali u T2 astmi i mogu biti prisutni zbog više od jednoga molekularnog mehanizma, deplecija eozinofila može poboljšati kontrolu bolesti i rizik pogoršanja kod mnogih bolesnika s teškom astmom. Na raspolaganju za liječenje teške eozinofilne astme su humanizirana monoklonalna antitijela koja inhibiraju funkciju eozinofila: anti-IL5 terapija veže se i neutralizira učinke IL-5 (reslizumab i mepolizumab) (25 – 27) te benralizumab, blokator IL-5Rα s dvojakim učinkom: sprječava vezanje aktiviranog IL-5 i tako smanjuje njegov učinak te veže NK stanice (23, 28).

Reslizumab je humanizirano monoklonsko IgG4 antitijelo koje se veže s visokim afinitetom na cirkulirajući IL-5 i smanjuje IL-5 signalni put što narušava sazrijevanje i preživljavanje eozinofila. Aplikira se intravenski u dozi od 3 mg/kg. Pacijenti koji su primali reslizumab imali su značajno smanjenje učestalosti pogoršanja astme (studija 1: omjer stope [RR] 0,50 [95 % CI 0,37 0,67]; studija 2: 0,41 [0,28 – 0,59]; oba $p < 0,0001$) u usporedbi s onima koji su primali placebo. U dozi od 3,0 mg/kg značajno je poboljšao FEV1 (razlika u odnosu na placebo je 160 mL, $p = .0018$), a klinički značajno povećava i FVC (130 mL) i FEF_{25%–75%} (233 mL/s). Poboljšana je kontrola astme (ACQ) i kvaliteta života (AQLQ) u odnosu na placebo. Dobro se tolerirao u bolesnika s teškom nekontroliranom astmom, dok su štetni događaji bili slični placebo. Ovi rezultati podržavaju upotrebu reslizumaba u bolesnika s astmom i povišenim brojem eozinofila u krvi koji nisu kontrolirani s inhalacijskom terapijom na bazi kortikosteroida (23, 25, 26).

Mepolizumab, također humanizirano monoklonsko IgG4 antitijelo, apliciran supkutano smanjuje stopu egzacerbacija za 53 % u odnosu na placebo ($p < 0,001$). Egzacerbacije koje zahtijevaju posjet hitnoj službi ili hospitalizacije smanjene su za 61 %. U 32. tjednu liječenja prosječni porast FEV1 bio je 98

mL veći u odnosu na placebo ($p = 0,03$). Poboljšava kvalitetu života (SGRQ 7,0 bodova bolji od početnih vrijednosti), dok je sigurnosni profil bio sličan placebo (23, 27).

Benralizumab se veže na α podjedinicu interleukin-5 (IL-5) receptora i na FcγRIIIa receptor NK-stanica, blokirajući tako učinak IL-5 na eozinofile i pokreće eozinofilnu apoptozu. U dozi od 30 mg apliciran supkutano, brzo smanjuje broj eozinofila u krvi. Ovaj učinak bio je povezan s brzim i značajnim povećanjem zbroja kontrolnog testa astme (ACT), povećanjem FEV1 (od 1441 ± 757,9 mL do 1887 ± 837,3 mL; $p < 0,001$). Tijekom 4 tjedna terapije pacijenti su progresivno smanjivali, a zatim i potpuno prekinuli dnevni unos OCS-a sa 15,58 ± 8,30 na 0 mg ($p < 0,0001$) prednizona. U bolesnika s teškom alergijskom eozinofilnom astmom benralizumab može pokazati brzo i učinkovito terapijsko djelovanje već 4 tjedna nakon prve primjene lijeka (23, 28).

Dupilumab će nam biti na raspolaganju u skoroj budućnosti. Inhibira signalizaciju IL-4 i IL-13 blokirajući alfa lanac receptora IL-4, stoga učinci nisu ograničeni samo na one bolesnike koji imaju eozinofiliju (28). Dupilumab je poboljšao plućnu funkciju i smanjio teške egzacerbacije u bolesnika s nekontroliranom teškom astmom bez obzira na početni broj eozinofila i imao je povoljan sigurnosni profil, pa bi zbog toga uz inhalacijske kortikosteroide i dugotrajnu terapiju β2-agonistima mogao poboljšati život bolesnika s nekontroliranom perzistentnom astmom u usporedbi sa standardnom terapijom astme (23, 29).

Kako pristupiti bolesniku s teškom astmom?

Terapijski pristup teškoj astmi podrazumijeva prethodni postupak fenotipizacije u sklopu kojeg treba odrediti razinu ukupnih IgE, alergotest i specifične IgE te razinu eozinofila u krvi i induciranom sputumu. Kod povišenih IgE i pozitivnoga perenijalnog antigena omalizumab bi mogao imati optimalni terapijski učinak. Terapijski učinak potrebno je procijeniti nakon 3 – 6 mjeseci. Ako očekivani terapijski učinak izostane, u bolesnika s povišenim eozinofilima preporuka je prijeći na anti-IL-5 terapiju. Kod bolesnika s niskim IgE i povišenim eozinofilima preporuka je uvesti anti-IL-5 terapiju. Ako nema učinka niti s anti-IL-5 liječenjem, treba razmotriti bronhalnu termoplastiku, kao i u onih bolesnika s niskim IgE i niskim eozinofilima.

Brojni elementi pridonose odgovoru na biološku terapiju, a pojedinačni odgovori pacijenata će se razlikovati. Praćenje plućne funkcije, simptoma, kvalitete života i broja egzacerbacija pomoći će u ranoj kliničkoj procjeni odgovora na liječenje.

U nizu učinkovitih bioloških lijekova odobrenih za tešku nekontroliranu astmu, sve aktualne biološke terapije

djelomično se preklapaju u subpopulacijama astmatskih bolesnika s Th2 posredovanim imunološkim odgovorom. Iako imamo učinkovitu biološku terapiju, nedostaju nam odgovarajući biomarkeri za optimalan odabir prave strategije liječenja. Za procjenu i utvrđivanje dugoročnih učinaka bolesnike liječene biološkim lijekovima potrebno je duže pratiti.

Nažalost, niti jedan od bioloških agenasa ne može zadovoljiti

potrebe pacijenata kojima astma nije posredovana Th2 odgovorom (Th2-low ili non-Th2 astma). S obzirom na naše ograničeno razumijevanje onoga što pokreće ne-eozinofilnu astmu i temeljnu složenost imunskog odgovora ovog fenotipa, naše su terapijske mogućnosti jako ograničene i odraz su nezadovoljenih potreba u teškoj nekontroliranoj astmi.

LITERATURA

1. Asthma. Data, statistics, and surveillance. Centers for Disease Control and Prevention Dostupno na: <https://www.cdc.gov/asthma/asthadata.htm>. Datum pristupa: 26. 4. 2021.
2. Eurostat. Respiratory disease statistics. Dostupno na: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Respiratory_diseases_statistics. Datum pristupa: 26. 4. 2021.
3. Global Initiative for Asthma. GINA. 2019. Dostupno na: <https://ginasthma.org/>. Datum pristupa: 26. 4. 2021.
4. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
5. Chen S, Golam S, Myers J, Bly C, Smolen H, Xu X. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. *Curr Med Res Opin* 2018;34(12):2075–88. DOI: 10.1080/03007995.2018.1505352.
6. Varsano S, Segev D, Shitrit D. Severe and non-severe asthma in the community: A large electronic database analysis. *Respir Med* 2017;123:131–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.12.017.
7. Wang E, Wechsler ME, Tran TN i sur. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry. *Chest* 2020;157(4):790–804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053.
8. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(2):219–33. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
9. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18(5):716–25. DOI: 10.1038/nm.2678.
10. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy* 2012;42(5):650–8. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
11. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(4):1169–79. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
12. Rastogi D, Fraser S, Oh J i sur. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(2):149–60. DOI: 10.1164/rccm.201409-1587OC.
13. Carr TF, Kraft M. Chronic Infection and Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36(3):483–502. DOI: 10.1016/j.iac.2016.03.010.
14. Ray A, Oriss TB, Wenzel SE. Emerging molecular phenotypes of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;308(2):L130–40. DOI: 10.1152/ajplung.00070.2014.
15. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(2):219–33. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
16. Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res* 2018;19(1):113. DOI: 10.1186/s12931-018-0813-0.
17. Carr TF, Kraft M. Chronic Infection and Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36(3):483–502. DOI: 10.1016/j.iac.2016.03.010.
18. Raundhal M, Morse C, Khare A i sur. High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. *J Clin Invest* 2015;125(8):3037–50. DOI: 10.1172/JCI80911.
19. Ricciardolo FLM, Sorbello V, Folino A i sur. Identification of IL-17F/frequent exacerbator endotype in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(2):395–406. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.10.034.
20. Pignatti P, Visca D, Cherubino F i sur. Do blood eosinophils strictly reflect airway inflammation in COPD? Comparison with asthmatic patients. *Respir Res* 2019;20(1):145. DOI: 10.1186/s12931-019-1111-1.
21. Liu T, Wu J, Zhao J i sur. Type 2 innate lymphoid cells: A novel

- biomarker of eosinophilic airway inflammation in patients with mild to moderate asthma. *Respir Med* 2015;109(11):1391–6. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.016.
22. Chung LP, Upham JW, Bardin PG, Hew M. Rational oral corticosteroid use in adult severe asthma: A narrative review. *Respirology* 2020;25(2):161–172. DOI: 10.1111/resp.13730.
 23. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res* 2019;20(1):179. DOI: 10.1186/s12931-019-1138-3.
 24. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ i sur. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364(11):1005–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1009705.
 25. 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(5):355–66. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9. Erratum in: *Lancet Respir Med* 2015;3(4):e15. Erratum in: *Lancet Respir Med* 2016;4(10):e50.
 26. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest* 2016;150(4):789–98. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
 27. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID i sur; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371(13):1198–207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290. Erratum in: *N Engl J Med* 2015;372(18):1777.
 28. Pelaia C, Busceti MT, Vatrella A i sur. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: Assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;58:101830. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.101830.
 29. Wenzel S, Castro M, Corren J i sur. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016;388(10039):31–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Ljiljana Bulat-Kardum, dr. med.
Zavod za pulmologiju Interne klinike, KBC Rijeka
Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka
e-mail: bulat.ljiljana@medri.uniri.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

3. kolovoza 2020./August 3, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

27. travnja 2021./April 27, 2021

