



Biolška zdravila v sodobnem zdravljenju hudih oblik astme in kroničnega rinosinuzitisa

Treatment with biologics in severe asthma and chronic rhinosinusitis

Sabina Škrgat,^{1,2} Tanja Košak Soklič,^{2,3} Jure Urbančič,^{2,3} Mihaela Zidarn^{2,4}

Izveček

Med pogoste kronične vnetne bolezni zgornjih in spodnjih dihalnih poti sodijo alergijski rinitis, kronični rinosinuzitis in astma. Bolezni so znotraj enotne dihalne poti med seboj epidemiološko in patofiziološko povezane. Pri večini bolnikov z astmo lahko preodzivnost in obstrukcijo dihalnih poti nadzorujemo z zdravili. Bolnike s kroničnim rinosinuzitisom z nosnimi polipi zdravimo z lokalnimi glukokortikoidi, sistemskimi antibiotiki v podaljšanem odmerjanju, pulzno s sistemskimi glukokortikoidi in kirurško. Slab nadzor bolezni zgornjih dihal lahko povzroči poslabšanje bolezni spodnjih dihal, saj jih v okviru enotne dihalne poti razumemo kot eno funkcionalno enoto. S pomočjo bioloških označevalcev je treba bolnike z astmo in/ali kroničnim rinosinuzitisom z nosnimi polipi razdeliti v endotipe. Z endotipizacijo bi utegnili v prihodnosti razkriti tudi patofiziološko ozadje bolezni in napovedati odziv na zdravljenje. Huda astma in hud kronični rinosinuzitis sta stanji, ko bolnikovih težav, kljub skrajnim oblikam zdravljenja, ne uspe več nadzorovati, sistemsko zdravljenje z glukokortikoidi pa povzroča obolevnost zaradi njihovih neugodnih učinkov. Biolška zdravila so protitelesa, ki predstavljajo bolj usmerjen način zdravljenja težkega rinosinuzitisa z nosnimi polipi in težke astme. Vsako biološko zdravilo je tarčno zdravilo, ki zavira samo določene dele vnetne poti, zato gre za personalizirano zdravljenje bolezni dihalnih poti. Na aktivnost posameznih poti sklepamo iz klinične slike in nekaterih bioloških označevalcev. Dragoceno bi bilo zgodnje prepoznavanje dejavnikov in bioloških označevalcev ugodnega odziva, kar bi omogočilo hitrejšo in lažjo odločitev o načinih zdravljenja.

Abstract

The concept of the common airway is a paradigm shift in the understanding of common diseases such as allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma. These clinical entities share common epidemiology and probably some pathophysiological cornerstones. In asthma, airway obstruction and hyperresponsiveness can be well-controlled by local

¹ Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

² Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Klinični oddelek za otorinolaringologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁴ Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Sabina Škrgat, e: sabina.skrgat@gmail.com

Ključne besede: biološka zdravila; astma; kronični rinosinuzitis; breme oralnih glukokortikoidov; imunopatogeneza

Key words: biologics; asthma; chronic rhinosinusitis; oral glucocorticoid load; immunopathogenesis

Prispelo / Received: 11. 1. 2021 | **Sprejeto / Accepted:** 31. 5. 2021

Citirajte kot/Cite as: Škrgat S, Košak Soklič T, Urbančič J, Zidarn M. Biolška zdravila v sodobnem zdravljenju hudih oblik astme in kroničnega rinosinuzitisa. Zdrav Vestn. 2022;91(3–4):150–60. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3214>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

glucocorticoid therapy. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is treated by local glucocorticoids, prolonged systemic antibiotic administration, systemic glucocorticoid pulses and surgery. Suboptimal management of the disease in the upper airways can also lead to worsening of the condition in the lower airways. Patients with severe asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps have persistent uncontrolled symptoms despite maximal treatment; however, receiving systemic glucocorticoids carries a growing risk for long-term side effects. Biologicals are the latest, next-generation treatment used in asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. These antibodies target only specific inflammation pathways. Therefore, they represent essentially personalized medicine. Different pathways seen in upper and lower airway diseases can be recognized by characteristic biomarkers. Ideally, early endotyping would help us select the particular type of endotype tailored treatment as quickly as possible.

1 Uvod

Dihalna pot, ki jo arbitrarno delimo na zgornja in spodnja dihalna, ima mnoge skupne anatomske in imunološke lastnosti. Vnetne bolezni, ki prizadenejo zgornja in spodnja dihalna, imajo pogosto podobno imunopatofiziološko osnovo, katere posledica je kronično vnetje. Zdravila, usmerjena v zdravljenje imunske pogojenega vnetja, so uporabna za zdravljenje bolezni zgornjih in spodnjih dihalnih poti.

Astma in kronični rinosinuzitis vse bolj pojmujejo kot sindrom z več podtipi, ki jih opredeljujejo predvsem imunopatofiziološki mehanizmi. Fenotip opiše vidne in merljive značilnosti, ki temeljijo na izražanju genotipa in medsebojnem delovanju z okoljem. Nova spoznanja o imunopatofiziologiji astme in kroničnega rinosinuzitisa z nosnimi polipi pa so omogočila opredelitev njenih endotipov na podlagi prevladujočih mediatorjev vnetja in vnetnic ter odziva na zdravila (1). Pomemben premik v smeri personaliziranega zdravljenja (*angl.* personalized medicine) astme in kroničnega rinosinuzitisa z nosnimi polipi je omogočil razvoj bioloških zdravil, ki so usmerjena v ključne imunopatofiziološke mehanizme. Biološka zdravila so omogočila zdravljenje, ki je bolj prilagojeno podskupinam bolnikov v okviru posamezne diagnoze.

Astma in kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi sta povezani bolezni (2). Ker se obe bolezni zelo verjetno pričneta že dolgo časa, preden jih kot polno izražene tudi diagnosticiramo, so na nosne simptome bolniki tako navajeni, da jih v pogovoru z zdravnikom niti ne omenijo, če jih o tem usmerjeno ne sprašujemo (3). Eozinofilno vnetje spodbujajo limfociti Th2, limfoidne celice naravne odpornosti tipa 2 (*angl.* Type 2 innate lymphoid cells, ILC2) in citotoksični limfociti tipa 2 (4). Aktivirajo jih citokini, ki izvirajo iz epitela kot odziv na različne dražljaje iz okolja. Za visoko vnetje T2 je značilno prevladovanje eozinofilcev, pri nizkem vnetju T2 lahko prevladujejo nevtrofilci ali pa je vnetnic malo (1).

V preglednem članku opisujemo mehanizme

delovanja bioloških zdravil, ki so zaenkrat na voljo za zdravljenje eozinofilnega vnetja T2 dihalnih poti in predloge za njihovo izbiro ter opisujemo potencialne tarče za biološka zdravila v prihodnosti.

2 Huda astma

Astma označuje kronično vnetje dihalnih poti, ki se klinično kaže s preodzivnostjo in variabilno obstrukcijo dihalnih poti. Pri večini bolnikov lahko astmo uredimo s pravilnim naborom inhalacijskih zdravil, ki naj vselej vključuje inhalacijske glukokortikoide (5,6). Pri okoli 5 % ljudi pa astma izrazito neugodno poteka in ostane neurejena, kljub temu, da se bolniku predpišejo visoki odmerki inhalacijskih glukokortikoidov (IGK) in dolgodelujočih bronhodilatatorjev (*angl.* Long Acting Beta Agonists, LABA) in jih ti vestno jemljejo. Hudo astmo opredeljujejo priporočila Evropskega respiratornega združenja Ameriškega torakalnega združenja (ERS / ATS) z naslednjimi merili (7):

- Diagnoza astme je nedvomno potrjena.
- Pridružene bolezni so čim bolj obvladane.
- Bolnik prejema velike odmerke IGK in/ali sistemske glukokortikoide več kot 2-krat letno za ureditev simptomov astme. Pri pojmovanju velikih odmerkov upoštevamo priporočila ERS/ATS, razvidna v **Tabeli 1**.
- Bolniku se stanje hitro poslabša, če poskusimo zmanjšati jemanje sistemskih glukokortikoidov ali če poskusimo zmanjšati visoke odmerke IGK.

V primerjavi z bolniki z urejeno boleznijo se bolniki s hudo astmo pogosto obravnavajo v bolnišnici, imajo stranske učinke sistemskih glukokortikoidov (OGK) in slabo kakovost življenja (8).

V zadnjih letih smo doživeli pomemben napredek pri razumevanju kompleksne patofiziologije astme. To pa je privedlo do razvoja novih možnosti pri zdravljenju hude astme. Za bolnike, pri katerih astme ni možno optimalno

Tabela 1: Veliki odmerki IGK (inhalacijski glukokortikoidi) pri odraslih bolnikih. Povzeto po priporočilih ERS/ATS, 2014 (7) in priporočilih GINA, 2021 (5).

Inhalacijski glukokortikoid	Dnevni odmerek (mcg) ERS/ATS	Dnevni odmerek (mcg) GINA
beklometazon	≥ 2000 prah ali ≥ 1000 aerosol	≥ 1000 CFC ali ≥ 400 HFA
budezonid	≥ 1600	≥ 800
ciklosonid	≥ 320	≥ 320
flutikazon propionat	≥ 1000	≥ 500 prah ali ≥ 500 aerosol
flutikazon furoat (prah)		200
mometazon	≥ 800	≥ 400

Legenda: ERS – Evropsko Respiratorno združenje (*angl.* European Respiratory Society); ATS – Ameriško Torakalno Združenje (*angl.* American Thoracic Society); CFC – klorofluorokarbon; HFA – hidrofluoroalkan; GINA – *angl.* Global Initiative for Asthma.

urediti na primarni in sekundarni ravni, je primerna obravnava v specializiranih enotah, vključno z oceno primernosti za uvedbo sodobnih načinov zdravljenja. Ta vključujejo biološka zdravila in bronhialno termoplastiko (9,10). Astma je heterogena bolezen z več fenotipi, ki imajo v ozadju različne patofiziološke mehanizme in endotipe (11-14). Pri opredelitvi endotipa v osnovi ločimo »astmo T2« in »astmo ne-T2«, ki se razlikujeta po izražanju citokinov. Astmo T2 označuje vnetje tipa 2, pri katerem sodelujejo interlevkine IL-4, IL-5, IL-13, posredujejo pa ga CD4+ celice T pomagalka 2 (*angl.* T helper cells 2-Th2), prirojene limfoidne celice tipa 2 (*angl.* innate lymphoid cells type 2, ILC-2) in CD8+ citotoksične celice T tipa 2 (Tc2) (4,15). Zato se je v zadnjem času tudi terminologija poimenovanja endotipa spremenila iz endotipa Th2 v endotip astme T2. Bistvo zdravljenja je vplivanje na natančno določene citokine in poti, kjer ti citokini igrajo ključne vloge. Pri obravnavi bolnika torej iščemo specifične tarče, na katere usmerimo biološko zdravljenje. Govorimo o personaliziranem zdravljenju (*angl.* personalized medicine) hude astme (16).

2.1 Pristop k bolniku z astmo T2

Vnetje T2 oziroma endotip je prisoten pri več kot polovici bolnikov s hudo astmo (16). Pri tem endotipu prihaja do interakcije med vdihanimi alergeni, mikrobi in onesnaževalci okolja na eni stani ter epitelom dihalnih

poti na drugi strani. Ta interakcija aktivira prirojeni imunski odziv, izločanje mediatorjev (alarminov), kot so timični stromalni limfopoetin (TSLP), IL-25 in IL-33. Ta proces v nadaljevanju preko celic Th2, ILC2 in Tc2 sproži tip vnetja T2. Citokini IL-4, IL-5 in IL-13 privabljajo in aktivirajo bazofilce, eozinofilce ter mastocite, tvorijo IgE iz limfocitov B, aktivirajo se mukozne žleze, pri tem pa se krčijo gladke mišice dihalne poti. Klinična posledice tega imunopatofiziološkega procesa so: bronhokonstrikcija, preodzivnost dihalnih poti, nastajanje sluzi v dihalni poti in preoblikovanje dihalnih poti (17,18).

Astma T2 vključuje alergijsko in nealergijsko eozinofilno astmo. Čeprav za alergen specifični procesi IgE igrajo pomembno vlogo pri alergijski astmi, igrajo citokini T2 prevladujočo vlogo ob vnetju pri nealergijski eozinofilni astmi. Eozinofilci v izkašljaju in krvi, serumski IgE, dušikov oksid v izdihanem zraku (NO) so prepoznani označevalci vnetja T2, ki nam pomagajo pri izbiri in napovedi odziva na biološka zdravila (19).

2.2 Biološki označevalci in kazalci astme T2, uporabni v klinični praksi

Citokinov, ki so vpleteni v patofiziologijo vnetja T2, v klinični praksi ne merimo. Biološki označevalci, ki jih merimo, morajo biti enostavno merljivi in dostopni. Ključno je, da potem iz njihove prisotnosti sklepamo na aktivnost določene patofiziološke poti in tako opredelimo endotip astme pri posameznem bolniku. To je t.i. personalizirani pristop k bolniku z astmo, ki je temelj pravilne izbire zdravljenja za bolnika (16).

2.2.1 Ocena krvne eozinofilije

Preverjanje stopnje krvne eozinofilije je enostaven način določanja prisotnosti profila astme T2. Ocena eozinofilije v krvi je zelo dober posnetek vnetja na ravni dihalne poti. Citokini iz profila T2 namreč spodbujajo preživetje in dozorevanje eozinofilcev. Le-te bi lahko merili tudi v induciranjem izkašljaju. Eozinofilija v induciranjem izkašljaju namreč zanesljivo napove izražanje vnetnega profila T2 (20). Ker je tehnični postopek za pridobitev ustreznega vzorca in izvida zahteven, široka uporaba te preiskave ni možna. Prihrani se le za specializirane centre. Stopnja krvne eozinofilije med 250 do 300 celic/mikroL kaže na prag, ki ločuje med astmo T2 in ne-T2 (20-23).

Pri oceni krvne eozinofilije je potrebno vselej preveriti, ali je bolnik doslej prejemal sistemske glukokortikoide. Slednji v krvi namreč povsem zabrišejo eozinofilijo. Pri najtežjih oblikah astme, ko bolnik prejema tudi

sistemske glukokortikoide, je korelacija med krvno eozinofilijo in sluznično eozinofilijo na ravni dihalne poti zato slaba (24). To pomeni, da bolnik ob prejemanju sistemskih glukokortikoidov v krvi nima eozinofilcev, so pa lahko prisotni v sluznici dihalne poti.

Če nismo pozorni, pri bolniku napačno opredelimo, da gre za astmo tipa ne-T2 in ga tako prikrajšamo za zdravljenje. Ocena krvne eozinofilije zaenkrat predstavlja najbolj enostaven način preverjanja prisotnosti vnetja T2 oz. ločevanja med astmo T2 in ne-T2.

2.2.2 NO (dušikov oksid) v izdihanem zraku

Če je epitel dihal izpostavljen IL-13 in IL-5, izloča inducibilno NO sintazo (iNOS), ta pa spodbudi nastajanje NO, ki ga lahko izmerimo v izdihanem zraku (FeNO). To je neinvazivna meritev, ki se opravi po standardiziranem postopku (25).

Podatki glede značilne koncentracije, ki že kaže na vnetje T2, niso zelo čvrsti; FeNO > 50 ppb pri odraslih in >35 ppb pri otrocih pomenijo eozinofilno vnetje na ravni dihalne poti. Meritve FeNO pa je treba dejansko gledati v širšem kontekstu celotne klinične slike bolnika: tako npr. povišane vrednosti preko 45 ppb kažejo tudi na bolnikovo slabše sodelovanje pri zdravljenju z inhalacijskimi glukokortikoidi (26). Prav tako obstajajo poročila o zmanjšanju pogostosti poslabšanj astme pri nosečnicah in posameznikih z več kot enim poslabšanjem astme na leto, če titriramo odmerek inhalacijskih glukokortikoidov z upoštevanjem meritve FeNO v izdihanem zraku (27,28).

Zadnja priporočila za obravnavo bolnika s težko obliko astme (5,6) opredeljujejo možnost vnetja T2 že pri bolnikih, ki imajo FeNO > 20 ppb. Tukaj upoštevamo, da gre za bolnike, ki prejemajo visoke odmerke inhalacijskih glukokortikoidov ali celo dnevne odmerke sistemskih glukokortikoidov. FeNO v izdihanem zraku torej tolmačimo v širšem kontekstu, spremljanje dinamike pa nam pove veliko več kot ena sama meritev. Tako npr. biološka zdravila iz skupin anti IgE in anti IL4/13 znižujejo FeNO. Če je FeNO kot biološki označevalec izhodno povišan, je v tem primeru npr. lahko napovedni dejavnik ugodnega odziva na biološko zdravljenje z zdravili teh skupin (23,29).

Meritev NO v izdihanem zraku pomeni dodano vrednost v primerih, ko sumimo na astmo T2, čeprav je stopnja krvne eozinofilije nizka.

2.2.3 Celokupni IgE

Koncentracije IgE zdravniki v klinični praksi večkrat določajo, da bi z namenom opredelili atopijski status. V

resnici pa je vloga IgE kot napovednika vnetja T2 v dihalnih poteh omejena in ni vezana le na atopijski status, saj imajo citokinski profil T2 lahko tudi neatopiki (30).

Celokupni IgE so tudi šibek biološki označevalec za opredelitev ugodnega odziva na zdravljenje z anti IgE. Verjetno bi bile meritve lokalnih IgE v dihalni sluznici uporaben označevalec, vendar pa v klinični praksi to nikjer ni dosegljivo (31).

Specifična protitelesa IgE proti alergenom okolja kažejo na senzibilizacijo za določeni alergen. V klinični praksi je potem potrebno presoditi, ali je odkrita senzibilizacija tudi klinično pomembna. To pomeni, da odkrijemo povezavo med senzibilizacijo, izpostavitvijo alergenom in slabšanjem simptomov alergijskega rinitisa in/ali astme (32).

3 Alergijska astma

Alergijska astma je bolezen, povezana s klinično pomembno senzibilizacijo za aeroalergene, ki povzroči simptome astme in vnetje v dihalnih poteh. Gre za posredovano vnetje T2.

Alergijska astma se navadno začne v otroštvu; bolezen v tem zgodnjem obdobju lahko spremljata atopijski dermatitis in alergijski rinitis (33).

Vdihavanje aeroalergena povzroči akutno bronhokonstrikcijo, ki sproži takojšnjo fazo astmatskega odziva. Temu sledi vnetni imunski odziv, ki povzroči pozno (odloženo) fazo astmatskega odziva (1).

Alergijska astma je verjetno najpogostejši fenotip astme. Okrog 80 % otrok in 50 % odraslih z astmo ima alergijsko komponento te bolezni. Pogosta je tudi družinska anamneza astme (34).

Alergijska senzibilizacija za aeroalergene se navadno zgodi po drugem letu starosti, zato prevalenca alergijske astme narašča v otroštvu in adolescenci. V etiopatogenezo je vključen imunski odziv na virusno okužbo in aeroalergene v zgodnjem otroštvu, tveganje pa se še poveča pri otrocih z okužbami dihal v prvem letu in z atopijo. Alergijska astma je pogosto trajna in se nadaljuje v odraslo dobo (35,36).

Pri nekaterih bolnikih se v odrasli dobi alergijska astma pokaže v težki obliki. Anamneza je ključnega pomena pri začetni opredelitvi glede diferencialne diagnoze.

4 Eozinofilna, nealergijska astma

Nealergijska eozinofilna astma je fenotip astme, ki nastane v odrasli dobi. Značilno se pojavi v 4. ali 5. desetletju življenja. Označuje ga eozinofilno vnetje T2

v dihalnih poteh, ki vztraja kljub zdravljenju z inhalacijskimi glukokortikoidi. Astma običajno že od samega začetka težje poteka, obstaja še težnja za razvoj preoblikovanja dihalne poti in trajne obstrukcije, pri čemer z bronhodilatatorjem ne dosežemo več normalizacije pljučne funkcije. Poslabšanja bolezni so pogosta, tako da bolniki velikokrat prejemajo sistemske glukokortikoide. Bolniki tako nosijo precejšnje glukokortikoidno breme in stranske učinke zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi. Značilno pridruženo stanje pri eozinofilni nealergijski astmi je eozinofilni kronični rinosinusitis z nosnimi polipi, ki ima najtežji potek ter številna poslabšanja. Posebna, klinično hujša podskupina so bolniki z intoleranco na aspirin in nesteroidne antirevmatike (37,38).

5 Kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi

Kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi (KRSzNP) je kronično vnetje sluznice nosu in obnosnih votlin, ki traja več kot 12 tednov. Endoskopsko ugotovimo nosne polipe obojestransko v srednjih nosnih hodnikih, lahko z gostim izcedkom. Računalniškotomografski (CT) ali magnetnoresonančni (MRI) znaki so zadebeljena sluznica sinusov in zapora osteomeatalnih kompleksov. Značilni simptomi KRSzNP so mukopurulentni izcedek, zamašenost nosu in delna ali popolna izguba vonjanja, lahko tudi obrazna bolečina ali pritisk v predelu obnosnih votlin (39,40). Bolnike s KRSzNP zdravimo z glukokortikoidi za nos, sistemskimi glukokortikoidi v obliki kratkega pulznega zdravljenja do 2-krat letno, sistemskimi antibiotiki v podaljšanem odmerjanju, kirurško pa z endoskopskim posegom in z intenzivnim izpiranjem nosu in sinusov s fiziološko raztopino v veliki količini, da bi odstranili vnetne presnovke iz nosu in obnosnih votlin (39).

5.1 Eozinofilni KRSzNP

Pomnoženi in aktivirani degranulirani sluznični eozinofilni granulociti, ki jih je več kot 10 na polje visoke povečave (*angl.* high power field, HPF), so značilni za eozinofilni KRSwNP, ki ga običajno spremlja eozinofilna astma z začetkom v odrasli dobi. Bolniki imajo težje simptome, slabšo kakovost življenja, neustrezen imunski odziv, akutne virusne okužbe in pogoste bakterijske superinfekcije ter zato ponovna poslabšanja tudi po endoskopskem kirurškem zdravljenju (41-45). Gre za vnetje tipa 2, kjer sodelujejo celice Th2 in ILC2 (46-48), pomnožene in aktivirane pa so tudi dvojno negativne (CD4-CD8-) celice T, ki so prav tako sposobne izločati vnetne mediatorje tipa 2 (49,50). Sluznica je pri eozinofilnem

KRSzNP infiltrirana z limfociti in eozinofilci. Značilno je remodeliranje mukoznih žlez s hiperplazijo, zadebeljeno bazalno membrano, ploščatocelično metaplazijo, izgubo migetalk in submukoznim edemom.

5.2 Hud KRSzNP

Vsaj 20 % bolnikov ima kljub ustreznemu zdravljenju z zdravili in kirurškemu zdravljenju hud KRSzNP z vztrajajočimi motečimi hudimi simptomi z oceno 5 ali več na vizualni analogni lestvici (*angl.* visual analogue scale, VAS) od 0 do 10 (0 stanje brez simptomov in 10 stanje z nevzdržnimi simptomi) ter endoskopskimi znaki. Ti bolniki imajo zaradi KRSzNP pomembnejše slabšo kakovost življenja, ki jo zaznamo tudi v vprašalniki o kakovosti življenja, kot je Sino Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22), prirejen in validiran tudi za slovenske bolnike (51). Hkrati imajo pogosta poslabšanja tudi po endoskopski operaciji in potrebujejo vsaj 2-krat letno sistemski glukokortikoid, pogosteje pa tudi ponovne kirurške posege (52,53).

6 Biološka zdravila

6.1 Biološka zdravila, usmerjena proti IgE

Omalizumab je humanizirano monoklonsko prototelo anti IgE (mAb), ki je bilo prvo biološko zdravilo za zdravljenje hude astme. V Sloveniji je na trgu od leta 2009. Uporablja se za zdravljenje hude alergijske astme, pri kateri igrajo ključno vlogo protitelesa IgE. Po izpostavitvi alergenu namreč pride do neustreznega odziva imunskega sistema na antigen. V procesu senzibilizacije so limfociti B spodbujeni k tvorbi specifičnih protiteles IgE, za kar so potrebne celice pomagalk CD4+ limfocitov T, ki tvorijo IL-4. Protitelesa IgE krožijo v krvi in se vežejo na mastocite in bazofilce. Ponovna izpostavitve alergenu v vdihanem zraku povzroči sproščanje predpripravljenih mediatorjev iz mastocitov. Posledica je takojšnja alergijska reakcija v dihalnih poteh. Sledi tvorba lipidnih mediatorjev in sproščanje citokinov, kar povzroči počasneje potekajočo vnetno ali pozno fazo, ki jo označuje kopičenje nevtrofilcev, eozinofilcev in makrofagov. Omalizumab prepreči vezavo bolnikovih IgE na mastocite in bazofilce, ker zasede mesta na protitelesih IgE, s katerimi se ta vežejo na receptorje z visoko afiniteto FcεRI na mastocitih in bazofilcih. Posledica je manjše sproščanje vnetnih mediatorjev in tako zmanjšan alergijski odziv (54,55). Omalizumab je učinkovit tako pri hudi alergijski astmi (56) kot pri neurejenem alergijskem rinitisu (57). Klinične študije so pokazale, da

Tabela 2: Hud kronični rinosinusitis z nosnimi polipi: kazalci vnetja tipa 2. Povzeto po Cardell LO, et al., 2020 (63).

Klinični kazalci	Verjetnost vnetja T2	Diagnosticiranje
tkivna eozinofilija nad 10 eozinofilcev/HPF	zagotovo vnetje T2	histološko, klinično (biopsija)
aspirinska intoleranca	zagotovo vnetje T2	klinično
bilateralni KRSzNP brez sobolewnosti	Velika	klinično, endoskopsko
alergijska senzibilizacija	zelo velika	klinično
enkrat ali večkrat letno potreba po sistemske glukokortikoidu	zelo velika	klinično
obojestranski KRSzNP brez sobolewnosti	velika	klinično
Biološki označevalci	Verjetnost vnetja T2	Diagnosticiranje
eozinofilija v krvi > 150	zelo velika	laboratorijsko
povišani serumski poliklonalni IgE	zelo velika	laboratorijsko
serumski IgE proti stafilokoknem enterotoksinu	zagotovo vnetje T2	laboratorijsko

Legenda: KRSzNP – Kronični rinosinuzitis z nosnimi polipi; HPF – na polje visoke povečave (*angl.* high power field).

omalizumab lahko zmanjšuje število poslabšanj astme tufi zaradi virusnih okužb. Kaže, da je klinični odziv na zdravljenje povezan s pospešenim nastajanjem interferona (IFN), kar dovoli možnost spremenjeniti protivirusni učinek (58). Klinični učinki omalizumaba so povzeti v Tabeli 2. Če se po prvih 16 tednih izkaže za neučinkovitega, ga lahko brez vmesnega premora zamenjamo za drugo biološko zdravilo (59).

Osnovna dejstva pri uvajanju omalizumaba pri bolniku s hudo alergijsko astmo (5,6) so:

- Registriran je za bolnike s hudo alergijsko astmo.
- Celotni IgE mora biti med 30–1500 IU/ml.
- Večji klinični učinek pričakujemo, kadar je NO večji od 20 ppb in krvna eozinofilija preko 260 celic/mikroL.
- Vnese se podkožno na 2 ali 4 tedne (glede na koncentracijo cIgE in telesno težo).
- Uspešnost kliničnega odgovora se oceni po približno 4 mesecih.
- Pri spremljanju učinkovitosti ne merimo koncentracij IgE. Bazalni periostin in prosti IgE sta sicer biološka označevalca učinkovitosti omalizumaba (60), vendar ju v klinični praksi ne merimo.
- Možnost anafilaksije je 0,1–0,2 %, zato naj ima bolnik pri sebi set za samopomoč.
- Bolnika opazujemo 2 uri v času prvih 3 aplikacij, kasneje 30 minut. Če bolnik zdravilo dobro prenaša, si ga lahko daje tudi sam v domačem okolju s posrednim nadzorom.

6.2 Biološka zdravila, usmerjena proti citokinu IL-5 (mepolizumab, reslizumab) in proti receptorju za citokin IL-5 (benralizumab), pri težki eozinofilni nealergijski astmi

IL-5 (interlevkin 5) je citokin, ki sodeluje pri zorenju eozinofilcev in njihovem izplavljanju iz kostnega mozga, privabljanju v sluznico, aktiviranju ter preživetju eozinofilcev. Z inhibiranjem te poti zdravila iz skupine anti IL-5 zmanjšujejo eozinofilno vnetje v bronhialni sluznici (40). Mepolizumab in reslizumab sta protitelesi, ki se vežeta na IL-5 in preprečita, da bi se IL-5 vezal na svoj receptor na eozinofilcih. Benralizumab se veže na alfa podenoto receptorja za IL-5 na eozinofilcih in bazofilcih. IL-5 se tako ne more vezati na svoj receptor. Poleg tega benralizumab deluje na celice ubijalke (*angl.* natural killer cells); končni izid je apoptoza eozinofilcev (61).

Pričakuje se boljši klinični odziv teh zdravil pri izrazitejši eozinofiliji, višjem številu poslabšanj v preteklem letu in odvisnosti od sistemskih glukokortikoidov.

Zdravila iz skupine anti IL-5, ki so registrirana za zdravljenje hude eozinofilne astme:

- **Mepolizumab** – daje se podkožno, 100 mg 1-krat na 4 tedne. Mejna krvna eozinofilija znaša 150/300 celic/mikroL ali več. Možnost, da si ga bolnik daje sam na domu.
- **Reslizumab** – daje se v veno 3 mg/kg 1-krat na 4 tedne. Mejna krvna eozinofilija znaša 400 celic/mikroL ali več.

Tabela 3: Učinkovitost bioloških zdravil za zdravljenje astme T2. Povzeto po McGregor MC, et al., 2019 (16).

Biološko zdravilo	Poslabšanja astme	Ukinitiv OGK	Pljučna funkcija	Stranski učinki
Omalizumab	zmanjšana za okoli 25 %	zmanjša porabo IGK, manj čvrsti dokazi, da zmanjšuje OGK	minimalno izboljšanje	v 0,1–0,2 % tveganje za anafilaksijo
Mepolizumab	zmanjšana za okoli 50 %	zmanjša breme OGK, ukinitiv OGK iz osnovnega zdravljenja (14 %)	brez spremembe	redko povzroča anafilaksijo, lahko povzroči reaktiviranje herpesa zostra
Reslizumab	zmanjšana za okoli 50–60 %	ni ocene	izboljšana	0,3-odstotno tveganje za anafilaksijo
Benralizumab	zmanjšana za 25–60 %	zmanjšanje uporabe OGK, prekinitiv zdravljenja z OGK (50 %).	izboljšana	redko preobčutljivostna reakcija
Dupilumab	zmanjšana od 50–70 %	zmanjšanje uporabe OGK, ukinitiv OGK (50 %)	izboljšana	bolečnost na mestu injekcije zdravila, prehodno višja eozinofilija v periferni krvi (4–14 %)

Legenda: OGK – oralni glukokortikoidi; IGK – inhalacijski glukokortikoidi.

- **Benralizumab** – daje se podkožno, 30 mg na 4 tedne 3-krat zapored, nato na 8 tednov. Mejna krvna eozinofilija znaša 300 celic/mikroL ali več. Možnost, da si ga bolnik daje sam na domu.
- pomembno slabša kakovost življenja (SNOT-22 > 40);
- izguba vonjanja;
- spremljajoča astma.

6.3 Anti-IL-4/IL-13

Dupilumab je protitelo, katerega tarča je receptor IL-4 alfa. Blokira delovanje tako IL-4 kot tudi IL-13, torej dveh ključnih citokinov, ki vzdržujeta zorenje limfocitov B in nastajanje IgE, privabljata vnetne celice, stimulirata hiperplazijo mukoznih žlezni celic (časič) v sluznici in tvorbo sluzi, spodbujata zadebelitev bazalne membrane, odlaganje fibrina (tvorbo nosnih polipov) in kolagena (fibrozo). IL-4 in IL-13 modulirata pretirano odzivost dihalnih poti in sčasoma njihovo preoblikovanje. Posledica tega je slabša učinkovitost standardnega zdravljenja (z bronhodilatatorji in glukokortikoidi) (62).

Ključni klinični učinki pri **bolnikih z astmo** so povzeti v Tabeli 2. IL-13 in IL-4 sta udeležena pri sintezi iNOS (inducibilna NO sintaza), zato je povišan NO v izdihnem zraku napovednik ugodnega odziva na dupilumab. Kandidati za zdravljenje z dupilumabom so tudi bolniki s **hudim kroničnim rinosinusitisom z nosnimi polipi**, ki so že bili endoskopsko operirani na sinusih in izpolnjujejo 3 od naslednjih 5 meril:

- pozitivni kazalci vnetja tipa 2 (Tabela 2) (63);
- potrebujejo vsaj enkrat na leto pulzno zdravljenje s sistemskim glukokortikoidom ali pa so zanje sistemski glukokortikoidi kontraindicirani;

Bolniki, ki niso kandidati za endoskopsko kirurško zdravljenje, morajo imeti izpolnjene 4 od prej naštetih 5 meril (64). Bolniki niso kandidati za kirurško zdravljenje, če niso sposobni zanj zaradi spremljajočih težjih bolezni. Če se bolnik ne odloči za predlagano kirurško zdravljenje, ki bi mu po mnenju zdravnika koristilo, je o predpisu bioloških zdravil primerna presoja v multidisciplinarnem timu (pulmolog, alergolog in specialist ORL) glede na pričakovane koristi in tveganja za bolnika.

6.4 Izbira bioloških zdravil pri zdravljenju hudih oblik astme in hudega KRSzNP

Vseh pet bioloških zdravil, ki so na voljo, kot kaže, zmanjšuje pogostost poslabšanj astme za okoli 50 % (Tabela 3). Učinkovitejša so pri bolnikih, ki imajo višje koncentracije eozinofilcev v krvi. Ker je glavna vloga anti IL-5 omejena na dozorevanje, sproščanje iz kostnega mozga, preživetje in privabljanje eozinofilcev v sluznico, se tudi pričakuje, da bodo zdravila učinkovala pri tistih bolnikih, ki jim obstrukcijo v dihalnih poteh in simptome ter težo bolezni vzdržuje eozinofilija sluznice (16).

Pri KRSwNP se je zdravljenje z anti IL-5 v kliničnih raziskavah že izkazalo za uspešno, vendar se vsi bolniki ne odzovejo dobro na zdravljenje ali pa po nekaj letih

prejemanja teh zdravil učinek na KRSwNP ni več opazen (39,65).

IL-4 in IL-13 vplivata na dozorevanje limfocitov B in izločanje IgE, privabljanje eozinofilcev ter drugih vnetnih celic, hiperplazijo čašastih mukoznih žlez, kopičenje sluzi, fibrina ter kolagena, kontrakcijo gladkih mišic in bronhialno preodzivnost. Pričakuje se torej, da anti IL4/13 učinkuje širše in ne samo na eozinofilijo sluznice (66).

Pri napovedi odziva na posamezno biološko zdravilo bi pomagale izhodne klinične značilnosti bolnikov in biološki označevalci in/ali kombinacija obojega. Nekaj je že znanega, sicer je pa to področje še strokovni in raziskovalni izziv:

- **Omalizumab** – bolje se odzivajo bolniki, ki imajo težek potek alergijske astme, imajo povišan NO v izdihanem zraku prek 20 in krvno eozinofilijo prek 260 celic/mikroL.
- **Anti IL-5** – bolje odreagirajo bolniki, ki imajo krvno eozinofilijo, kronični rinosinuzitis in nosne polipe, neoptimalno pljučno funkcijo, pogosto potrebujejo sistemske glukokortikoide in imajo pogosta poslabšanja.

Dragoceno bi bilo, ko bi poznali napovedne dejavnike ugodnega odgovora kmalu po uvedbi zdravljenja. Na ta način bi še pred obdobjem 4 mesecev vedeli, ali zdravljenje nadaljevati ali ne.

Pri hudih oblikah astme je ključna klinična ocena po 4 mesecih zdravljenja. Najpomembnejši je podatek o zmanjšanju pogostosti poslabšanj bolezni, zaradi katerih bi bolnik potreboval sistemske glukokortikoid (Tabela 3). Pri bolnikih, ki so pred uvedbo bioloških zdravil potrebovali stalno bazično odmerjanje sistemskih glukokortikoidov, je ključen podatek, ali smo uspeli jemati OGK prekiniti in/ali odmerjanje vsaj pomembno zmanjšati. Na ta način zmanjšujemo breme zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi.

6.5 Astma brez izraženega vnetja T2

V slovenskem jeziku v stroki uporabljamo še izraz »astma ne-T2«. Astma, pri kateri se vnetje T2 ne izraža, vključuje: nevtrofilno in paucigranulocitno astmo, ki nastaneta zaradi aktiviranja Th1 in Th17 celic; opisano je povečano izločanje IL-17 pri bolnikih z zmerno in hudo astmo (20). Ti bolniki se slabo odzivajo na sistemske glukokortikoide in so ob postavitvi diagnoze navadno nekoliko starejši, niso atopiki, se slabše odzivajo na agoniste beta, pogosto je bolezen povezana z debelostjo in zapleti zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi.

Trenutno za ta podtip astme ni bioloških zdravil, možni terapevtski pristopi pa so uvedba tiotropija, makrolidov in bronhialna termoplastika (67,68).

Pomembni sta spremembi življenjskega sloga, ki vključujeta popolno abstinenco od aktivnega in pasivnega kajenja ter zmanjšanje telesne mase (69).

6.6 Neeozinofilni KRSzNP

Le manjši delež bolnikov s KRSzNP ima neozinofilni endotip, pri katerem je prisotna infiltracija z nevtrofilci ter mešano vnetje tipa 1 in tipa 3. Vnetje tipa 1 posredujejo celice Th1, ILC1, Tc1 in NK; izloča se predvsem interferon gama (IFN- γ). Vnetje tipa 3 posredujejo Th17, Tc17 in ILC3, citokina tipa 3 pa sta IL-17 in IL-22 (4,48,69,70). Pri teh bolnikih nosni ali sistemski glukokortikoidi niso učinkoviti. Zdravljenje je endoskopsko kirurško z izdatnim izpiranjem s fiziološko raztopino z veliko količino ali z višjim tlakom. Izredno pomembna je opustitev kajenja (39).

7 Biološka zdravila v bližnji prihodnosti

Z izboljšanim razumevanjem imunopatogeneze astme danes lahko vidimo še druge vnetne poti, ki jih lahko opredelimo kot terapevtske tarče za nova biološka zdravila. Med njimi prepoznavamo tarče IL-25, IL-33 in alarmin TSLP (tymično stromalni lipoprotein). Tezepelumab je protitelo proti TSLP, katerega uporaba se klinično kaže z zmanjšano pogostostjo poslabšanj astme neodvisno od periferne eozinofilije, IgE in NO v izdihanem zraku (71).

8 Zaključek

Hude oblike astme in kroničnega rinosinuzitisa z nosnimi polipi si delijo nekatere imunopatogenetske značilnosti. Biološka terapija bolezni dihalnih poti pomeni revolucijo pri zdravljenju bolnikov s hudo astmo; najnovejša biološka zdravila pa so učinkovita tudi pri bolnikih s hudimi oblikami kroničnega rinosinuzitisa z nosnimi polipi. Ključnega pomena je, da bolnike, ki so kandidati za tovrstno zdravljenje, čim prej prepoznamo in tako zmanjšamo breme neželenih stranskih učinkov zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi ter izboljšamo njihovo kakovost življenja. S tem bolnikom s kroničnim rinosinuzitisom z nosnimi polipi tudi prihranimo ponovne operacije.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):355-60. DOI: [10.1016/j.jaci.2010.11.037](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037) PMID: 21281866
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al.; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63:8-160. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x) PMID: 18331513
- Chang EH, Stern DA, Willis AL, Guerra S, Wright AL, Martinez FD. Early life risk factors for chronic sinusitis: A longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1291-1297.e2. DOI: [10.1016/j.jaci.2017.11.052](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.052) PMID: 29355680
- Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):626-35. DOI: [10.1016/j.jaci.2014.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.001) PMID: 25528359
- Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention: updated 2020. Fontana: GINA; 2021 [cited 2021 Oct 14]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>.
- Škrjat S, Triller N, Košnik M, Poplas Susič T, Petek D, Vodopivec Jamšek V, et al. Priporočila za obravnavo bolnika z astmo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2016;85(11/12):693-706.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. DOI: [10.1183/09031936.00202013](https://doi.org/10.1183/09031936.00202013) PMID: 24337046
- Hyland ME, Whalley B, Jones RC, Masoli M. A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales. *Qual Life Res*. 2015;24(3):631-9. DOI: [10.1007/s11136-014-0801-x](https://doi.org/10.1007/s11136-014-0801-x) PMID: 25201169
- Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al.; Asthma Intervention Research 2 Trial Study Group. Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1295-302. DOI: [10.1016/j.jaci.2013.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.009) PMID: 23998657
- Dombret MC, Alagha K, Boulet LP, Brillat PY, Joos G, Laviolette M, et al. Bronchial thermoplasty: a new therapeutic option for the treatment of severe, uncontrolled asthma in adults. *Eur Respir Rev*. 2014;23(134):510-8. DOI: [10.1183/09059180.00005114](https://doi.org/10.1183/09059180.00005114) PMID: 25445950
- Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1001-8. DOI: [10.1164/ajrccm.160.3.9812110](https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9812110) PMID: 10471631
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-25. DOI: [10.1038/nm.2678](https://doi.org/10.1038/nm.2678) PMID: 22561835
- Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107-19. DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)61452-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61452-X) PMID: 18805339
- Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet*. 1999;353(9171):2213-4. DOI: [10.1016/S0140-6736\(99\)01813-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01813-9) PMID: 10392993
- Lee N, You S, Shin MS, Lee WW, Kang KS, Kim SH, et al. IL-6 receptor α defines effector memory CD8⁺ T cells producing Th2 cytokines and expanding in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(12):1383-94. DOI: [10.1164/rccm.201403-0601OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0601OC) PMID: 25390970
- McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):433-45. DOI: [10.1164/rccm.201810-1944CI](https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1944CI) PMID: 30525902
- Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57-65. DOI: [10.1038/nri3786](https://doi.org/10.1038/nri3786) PMID: 25534623
- Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(10):965-76. DOI: [10.1056/NEJMr1608969](https://doi.org/10.1056/NEJMr1608969) PMID: 28877019
- Godar M, Blanchetot C, de Haard H, Lambrecht BN, Brusselle G. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects. *MAbs*. 2018;10(1):34-45. DOI: [10.1080/19420862.2017.1392425](https://doi.org/10.1080/19420862.2017.1392425) PMID: 29035619
- Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, Bhakta NR, Woodruff PG, Fahy JV. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):388-94. DOI: [10.1016/j.jaci.2013.07.036](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.036) PMID: 24075231
- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al.; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-27. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1) PMID: 27609408
- Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. 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](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9) PMID: 25736990
- Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455-66. DOI: [10.1056/NEJMoa1304048](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304048) PMID: 23688323
- Mukherjee M, Nair P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy? *Lancet Respir Med*. 2015;3(11):824-5. DOI: [10.1016/S2213-2600\(15\)00419-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00419-1) PMID: 26493937
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al.; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-15. DOI: [10.1164/rccm.9120-11ST](https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST) PMID: 21885636
- McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(11):1102-8. DOI: [10.1164/rccm.201204-0587OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0587OC) PMID: 23024023
- Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9795):983-90. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)60971-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60971-9) PMID: 21907861
- Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(5). DOI: [10.1002/14651858.CD011439.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011439.pub2) PMID: 27825189
- Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573-82. DOI: [10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002](https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002) PMID: 21536936
- Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388-95. DOI: [10.1164/rccm.200903-0392OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0392OC) PMID: 19483109
- Pillai P, Chan YC, Wu SY, Ohm-Laursen L, Thomas C, Durham SR, et al. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1593-601. DOI: [10.1183/13993003.01501-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01501-2015) PMID: 27824606

32. Rath N, Raje N, Rosenwasser L. Immunoglobulin E as a Biomarker in Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(4):587-97. DOI: [10.1016/j.jiac.2018.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.06.007) PMID: 30342581
33. Lemanske RF, Busse WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):S95-102. DOI: [10.1016/j.jaci.2009.10.047](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.047) PMID: 20176271
34. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Kooimen C, Dreborg S, Haahtela T, et al.; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56(9):813-24. DOI: [10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x](https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x) PMID: 11551246
35. Holt PG, Upham JW, Sly PD. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(1):16-24. DOI: [10.1016/j.jaci.2005.04.017](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.04.017) PMID: 15990766
36. Oddy WH. A review of the effects of breastfeeding on respiratory infections, atopy, and childhood asthma. *J Asthma.* 2004;41(6):605-21. DOI: [10.1081/JAS-200026402](https://doi.org/10.1081/JAS-200026402) PMID: 15584310
37. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(4):315-23. DOI: [10.1164/rccm.200906-0896OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC) PMID: 19892860
38. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):336-41. DOI: [10.1016/j.jaci.2013.04.052](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.052) PMID: 23806634
39. Fokkens WJ, Lund VJ, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, et al. EPOS 2020: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020:1-464.
40. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, Bunnag C, Fokkens WJ, Hamilos DL, et al. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):25. DOI: [10.1186/1939-4551-7-25](https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-25) PMID: 25379119
41. Soler ZM, Sauer D, Mace J, Smith TL. Impact of mucosal eosinophilia and nasal polyposis on quality-of-life outcomes after sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142(1):64-71. DOI: [10.1016/j.otohns.2009.10.005](https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.10.005) PMID: 20096225
42. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1449-1456.e4. DOI: [10.1016/j.jaci.2015.12.1324](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1324) PMID: 26949058
43. Bachert C, Nan Z. Medical Algorithm: Diagnosis and Treatment of Chronic Rhinosinusitis. *Allergy.* 2020;75(1):240-2. DOI: [10.1111/all.13823](https://doi.org/10.1111/all.13823) PMID: 30993703
44. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(2):328-46. DOI: [10.1111/cea.12472](https://doi.org/10.1111/cea.12472) PMID: 25482020
45. Stevens WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1442-53. DOI: [10.1016/j.jaci.2015.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.009) PMID: 26654193
46. Miljkovic D, Bassiouni A, Cooksley C, Ou J, Hauben E, Wormald PJ, et al. Association between group 2 innate lymphoid cells enrichment, nasal polyps and allergy in chronic rhinosinusitis. *Allergy.* 2014;69(9):1154-61. DOI: [10.1111/all.12440](https://doi.org/10.1111/all.12440) PMID: 24924975
47. Soklic TK, Rijavec M, Silar M, Koren A, Kern I, Hocevar-Boltezar I, et al. Transcription factors gene expression in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Radiol Oncol.* 2019;53(3):323-30. DOI: [10.2478/raon-2019-0029](https://doi.org/10.2478/raon-2019-0029) PMID: 31326962
48. Wang X, Zhang N, Bo M, Holtappels G, Zheng M, Lou H, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1344-53. DOI: [10.1016/j.jaci.2016.05.041](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.041) PMID: 27544740
49. Soklic TK, Silar M, Rijavec M, Koren A, Kern I, Hocevar-Boltezar I, et al. CD3+CD4-CD8- mucosal T cells are associated with uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1235-1237.e5. DOI: [10.1016/j.jaci.2018.10.045](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.045) PMID: 30439404
50. Fischer K, Voelkl S, Heymann J, Przybylski GK, Mondal K, Laumer M, et al. Isolation and characterization of human antigen-specific TCR alpha beta+ CD4(-)CD8- double-negative regulatory T cells. *Blood.* 2005;105(7):2828-35. DOI: [10.1182/blood-2004-07-2583](https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2583) PMID: 15572590
51. Urbančič J, Soklič Košak T, Jenko K, Igljič Č, Matos A, Rainer K, et al. SNOT-22: vrednotenje vprašalnika in ocena zdravljenja kroničnega rinosinuzitisa. *Med Razgl.* 2016;55:39-45. PMID: 15572590
52. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de Loos D, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy.* 2013;68(1):1-7. DOI: [10.1111/all.12040](https://doi.org/10.1111/all.12040) PMID: 23025484
53. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol.* 2006;31(5):390-8. DOI: [10.1111/j.1749-4486.2006.01275.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2006.01275.x) PMID: 17014448
54. Manka LA, Wechsler ME. Selecting the right biologic for your patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(4):406-13. DOI: [10.1016/j.anai.2018.07.033](https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.033) PMID: 30056149
55. McCracken JL, Trippl JW, Calhoun WJ. Biologic therapy in the management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(4):375-82. DOI: [10.1097/ACI.0000000000000284](https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000284) PMID: 27362324
56. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1). DOI: [10.1002/14651858.CD003559.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4) PMID: 24414989
57. Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):332-40.e1. DOI: [10.1016/j.jaip.2014.02.001](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.001) PMID: 24811026
58. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1476-85. DOI: [10.1016/j.jaci.2015.09.008](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.008) PMID: 26518090
59. Papadopoulos NG, Barnes P, Canonica GW, Gaga M, Heaney L, Menzies-Gow A, et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(7):1555-63. DOI: [10.1111/all.14256](https://doi.org/10.1111/all.14256) PMID: 32124991
60. Tajiri T, Matsumoto H, Gon Y, Ito R, Hashimoto S, Izuhara K, et al. Utility of serum periostin and free IgE levels in evaluating responsiveness to omalizumab in patients with severe asthma. *Allergy.* 2016;71(10):1472-9. DOI: [10.1111/all.12922](https://doi.org/10.1111/all.12922) PMID: 27113353
61. Pelaia C, Calabrese C, Vatrella A, Busceti MT, Garofalo E, Lombardo N, et al. Benralizumab: From the Basic Mechanism of Action to the Potential Use in the Biological Therapy of Severe Eosinophilic Asthma. *BioMed Res Int.* 2018;2018:4839230. DOI: [10.1155/2018/4839230](https://doi.org/10.1155/2018/4839230) PMID: 29862274
62. Pepper AN, Renz H, Casale TB, Garn H. Biologic Therapy and Novel Molecular Targets of Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):909-16. DOI: [10.1016/j.jaip.2017.04.038](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.04.038) PMID: 28689841
63. Cardell LO, Stjärne P, Jonstam K, Bachert C. Endotypes of chronic rhinosinusitis: impact on management. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):752-6. DOI: [10.1016/j.jaci.2020.01.019](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.019) PMID: 32001254
64. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(5):469-79. DOI: [10.1001/jama.2015.19330](https://doi.org/10.1001/jama.2015.19330) PMID: 26836729
65. Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1431-40. DOI: [10.1016/j.jaci.2015.10.010](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.010) PMID: 26654192

66. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):161-75. DOI: [10.1111/cea.12880](https://doi.org/10.1111/cea.12880) PMID: 28036144
67. Bullens DM, Truyen E, Coteur L, Dilissen E, Hellings PW, Dupont LJ, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res*. 2006;7(1):135. DOI: [10.1186/1465-9921-7-135](https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-135) PMID: 17083726
68. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10095):659-68. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3) PMID: 28687413
69. Fitzpatrick AM, Chipps BE, Holguin F, Woodruff PG. T2-“Low” Asthma: Overview and Management Strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):452-63. DOI: [10.1016/j.jaip.2019.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.006) PMID: 32037109
70. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Holtappels G, DeRuyck N, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):961-8. DOI: [10.1016/j.jaci.2008.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.07.008) PMID: 18804271
71. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936-46. DOI: [10.1056/NEJMoa1704064](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064) PMID: 28877011