

## Značenje fenotipova astme za terapijski odabir

### *Impact of Asthma Phenotypes on Therapeutic Selection*

**Alenka Gagro**

Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju

Klinika za dječje bolesti Zagreb

KBC "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Klaićeva 16

**Sažetak** Astmu obilježava velika heterogenost u stupnju opstrukcije dišnih putova, tegobama koje uključuju osjećaj zaduhe, stezanja u prsima, pištanju i kašlju te hiperreaktivnosti bronha u provokacijskome metakolinskom testu. Međunarodne smjernice klasifikacije i liječenja astme, uz povremene kritičke evaluacije i izmjene, nastoje poboljšati skrb za bolesnike. Potreba za kontinuiranim unapređenjem smjernica rezultat je istraživanja patofizioloških mehanizama nastanka, razvoja, pogoršanja i perzistencije astme. Dobro je poznato da dio bolesnika unatoč pravilnoj primjeni terapije neće uspostaviti dobru kontrolu astme pa se u njih radi dopunska obrada i primjenjuje individualni pristup u odabiru terapije. Uz bolje poznavanje kliničkih, etioloških i patofizioloških čimbenika nastoje se pronaći zajednička obilježja te opisati različiti fenotipovi astme. Pod fenotipom se u tom smislu razumijeva skup vidljivih i mjerljivih značajki u bolesnika s astmom nastalih kao posljedica ekspresije genotipa i interakcije s okolišem. Takvim pristupom nastoji se omogućiti racionalna terapija astme uključujući i odabir najučinkovitijeg lijeka među brojnim novim lijekovima – kandidatima za određene grupe bolesnika.

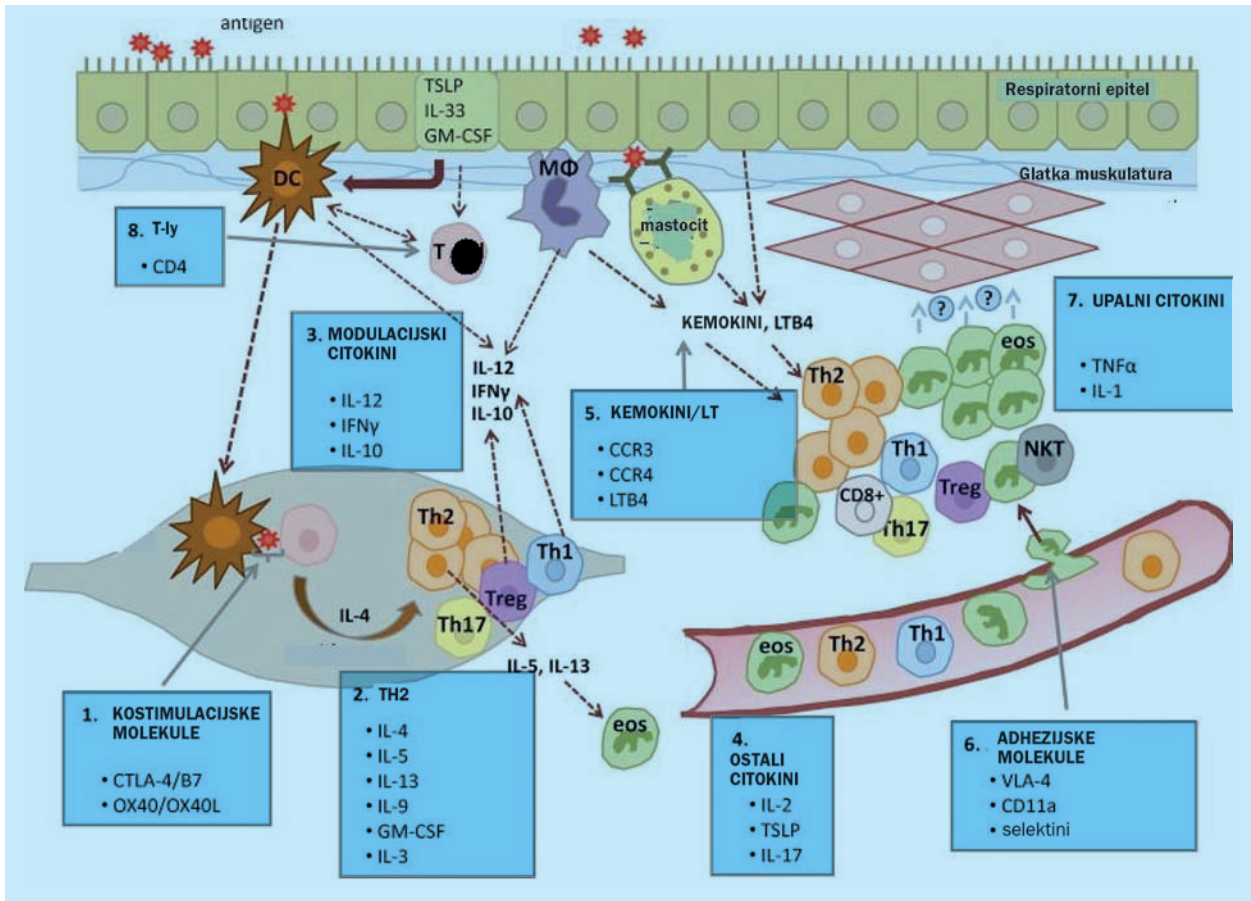
**Ključne riječi:** fenotipovi astme, lijekovi

**Summary** Asthma is characterized by great heterogeneity in the degree of airway obstruction, sense of breathlessness, chest tightness, wheezing and coughing, and bronchial hyperreactivity in methacholine provocation test. International guidelines for the classification and treatment of asthma, which are subject to occasional critical evaluations and changes, seek to improve patient care. The need for changing these guidelines results from the studies of pathophysiological mechanisms of development, exacerbation and persistence of asthma. Although the treatment is properly applied, some patients will not establish a good control of asthma. These patients should be evaluated in greater detail and their physicians should take an individual approach to the selection of therapy. It is expected that a better knowledge of clinical, etiological and pathophysiological factors in asthma will help us define common features among subgroups of patients and thus lead to the description of different asthma phenotypes. Phenotype in this sense implies a set of observable and measurable characteristics of patients with asthma incurred as a result of the expression of the genotype and the interaction with the environment. Using this approach should improve rational treatment of asthma, including the selection of the most effective drug among a number of new drug-candidates for certain groups of patients.

**Key words:** asthma phenotypes, treatment

Brojni genetski i okolišni čimbenici povezuju se s nastankom astme, težinom kliničke slike i učinkom terapije. Bolje poznavanje uloge brojnih čimbenika koji sudjeluju u upali dišnih putova u astmi promijenilo je i način promišljanja o ovoj bolesti (slika 1). Tako o astmi danas govorimo kao o sindromu s više podtipova definiranih različitim imunopatofiziološkim mehanizmima. Pod fenotipom se u tom smislu razumijeva skup vidljivih i mjerljivih značajki u bolesnika s astmom nastalih kao posljedica ekspresije genotipa i interakcije s okolišem. U kliničkom smislu važno je uočiti bolesnike koji unatoč odabiru terapije temeljenom na općeprihvaćenim smjernicama ne uspostavljaju dobru kon-

trolu bolesti. Učestalost takvih bolesnika u većini je studija od 5 do 10%, a po nekima i do 45% (1, 2). Velika varijabilnost astme proizlazi iz raznolikosti pokretača i/ili okidača tegoba kao što su tjelesni napor, izlaganje alergenima, lijekovima (npr. acetilsalicilnoj kiselini), učinku infekcija, iritansima i onečišćivačima u svakodnevnom i/ili radnom okolišu, pretilosti te raznolikosti dugoročnog učinka bolesti u smislu oštećenja plućne funkcije zbog pregradnje (engl.: *remodelling*) dišnih putova. Cilj je ovog rada dati pregled sadašnjih znanja o fenotipovima astme i kritički procijeniti pomažu li oni i u kojih bolesnika u odabiru terapije te uspostavi dobre kontrole bolesti.



Slika 1. Imunosni i upalni čimbenici koji sudjeluju u patofiziologiji astme. Temeljna istraživanja omogućila su otkriće brojnih imunskih i upalnih čimbenika u astmi. Te se spoznaje dijelom već i rabe u razumijevanju pojedinih fenotipova astme, odabiru najučinkovitije terapije, kao i razvoju novih lijekova.

Legenda: TSLP – limfopoetin strome timusa, engl.: thymic stromal lymphopoietin; IL – interleukin; GM-CSF – granulocitno-makrofagni faktor stimulacije kolonija; IFN – interferon; LT – leukotrijeni; LTB4 – leukotrijen B4; TNF – faktor nekroze tumora, engl.: tumor necrosis factor; CTLA-4 – citotoksički antigen T-limfocita 4, engl.: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4; OX40L – ligand za OX40; DC – dendritička stanica; eos – eozinofil; NKT – T-limfocit sličan NK

Izvor: MULLANE K. Asthma translational medicine: Report card. *Biochem Pharmacol* 2011;82:567-85.

## Predloženi fenotipovi astme

Potreba za grupiranjem različitih fenotipova astme nametnula se kao jedan od prioriteta u pravilnom liječenju bolesnika, no do danas nemamo jasnu i općeprihvaćenu kategorizaciju astme po fenotipu. Broj bolesnika i vrsta te način prikupljanja podataka otežavaju usporedbu studija pa je tako svaka podjela astme u fenotipove dobra koliko su dobro definirani njezini fenotipovi. Također, treba imati u vidu moguću promjenu, a vjerojatno i preklapanje fenotipova astme u bolesnika. Podjela astme na osnovi triju skupina obilježja prema Wenzelovoj često se navodi kao najbolji opis fenotipova astme u odraslih (3) (tablica 1). Temelji se na ovim obilježjima:

1. pokretaču i/ili okidaču bolesti (npr. alergijski, nealergijski, lijekovi, npr. acetilsalicilna kiselina, infekcije, napori),

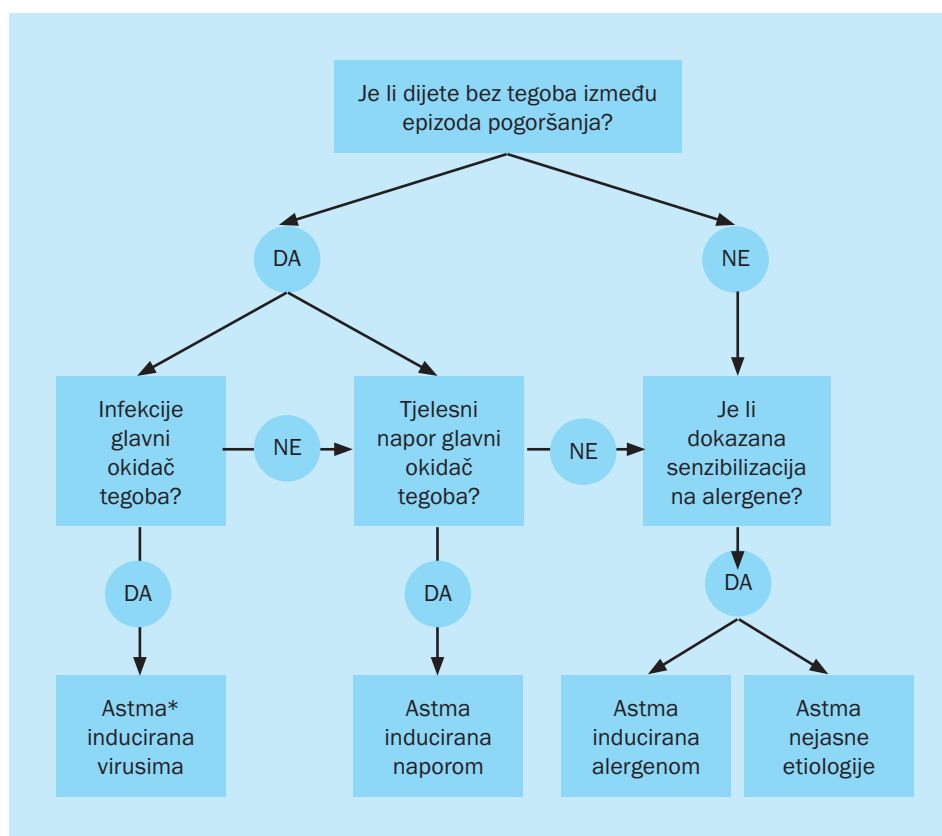
2. kliničkoj slici (sipnja koja prethodi astmi u dojenčadi kao posljedica virusne infekcije ili ostalih višestrukih okidača bolesti, fenotip obilježen značajnim pogoršanjima, fenotip obilježen ireverzibilnom opstrukcijom dišnih putova) i
3. upalnim biljezima (eozinofilni, neutrofilni, miješani i neupalni fenotip).

U ranoj životnoj dobi, osobito do druge godine života, sipnja (engl.: *wheezing*) u djeteta može biti i prolazna, pa je otežana i njezina dijagnoza, kao i eventualna podjela astme u fenotipove (4). Za djecu stariju od dvije godine najčešće se opisuju četiri fenotipa: 1. prolazna sipnja, 2. ne-atopijska sipnja, 3. perzistentna astma i 4. teška povremena sipnja (5) (slika 2).

Tablica 1. Fenotipovi astme prema Wenzelovoj (3) i njihovi do danas dokazani ili pretpostavljeni patofiziološki mehanizmi

Vrsta fenotipa	Okidač	Ovisnost o Th2-limfocitima	Mehanizam ili izvršne stanice
<b>Okidač bolesti</b>	Alergijski	Da	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TSLP, IL-25, IL-33, IL-17? CD4 <sup>+</sup> T-limfociti, DC, eozinofili, mastociti, bazofili, NKT*-stanice
	Nealergijski (npr. onečišćenje zraka, dim cigareta, razgradni produkti goriva)	Ne	IL-17, oksidacijski stres, sitne čestice, neutrofilni, NKT*-stanice, povećana podražljivost glatke muskulature?
	Lijekovi (npr. acetilsalicilna kiselina)	Ne	Leukotrijeni, manjak prostaglandina E <sub>2</sub>
	Infekcija	Ne?	IL-13? (Th2-citokini), alveolarni makrofagi, NKT*-stanice (stanice nespecifične imunosti)
	Fizički napor	Ne	Prijenos topline, promjene osmolalnosti sluznica, citokini?
<b>Klinička slika</b>	sipnja koja prethodi astmi u dojenčadi kao posljedica virusne infekcije ili ostalih višestrukih okidača bolesti	?	traheobronhomalacija?
	fenotip obilježen značajnim pogoršanjima	?	rasa, pridruženi psihološki poremećaj (npr. depresija), hormoni (npr. predmenstrualno)
	fenotip obilježen ireverzibilnom opstrukcijom dišnih putova	Ne	TGF-beta, IL-11, TNF-alfa, IL-8
<b>Upalni biljezi</b>	Eozinofilni	Da?	IL-5, eotaksin?
	Neutrofilni		IL-8, neutrofilna elastaza, metaloproteinaza matriksa 9
	Miješani		?
	Neupalni fenotip		?

? = nije poznato; NKT = engl.: natural killer T cells



Slika 2. Fenotipovi astme u djece > 2 godine prema smjernicama Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju i Američke akademije za alergiju, astmu i imunologiju (5). Prema tim smjernicama fenotip astme definira se ponajprije prema pokretaču ili okidaču bolesti (alergen, infekcija, napor)  
\*djeca mogu imati i atopiju

## Fenotipovi astme definirani pokretačem i/ili okidačem bolesti

Čimbenici koji uzrokuju ili pogoršavaju napadaje astme brojni su i uključuju alergene, virusne infekcije dišnog sustava, lijekove, kemijske tvari, pretilost, fizikalne čimbenike, duhanski dim i snažne emocije. U nekih bolesnika moguće je i združeno djelovanje više različitih čimbenika (npr. učinak duhanskog dima na sipnju induciranu virusima), što potencijalno otežava definiranje fenotipa astme u takvog bolesnika.

Najčešći fenotip astme jest onaj definiran alergijskom upalom (6). Taj se tip javlja u ranijoj životnoj dobi, češći je u djece nego u odraslih, a obilježavaju ga pozitivna obiteljska anamneza i veća incidencija u muških bolesnika. Dokazuje se postojanjem senzibilizacije na okolišne alergene kožnim ubodnim testom (engl.: *skin prick test*) i/ili povišenom razinom specifičnih IgE-protutijela.

Za razliku od tog fenotipa, nealergijska astma obilježena je normalnom koncentracijom ukupnog IgE, odsutnošću senzibilizacije u ubodnim testovima na standardni set alergena, većom učestalosti u odraslih, i to žena, negativnom obiteljskom anamnezom i neadekvatnom kontrolom bolesti inhalacijskim kortikosteroidima (ICS) (7). Astmu potaknutu lijekovima u njezinoj tipičnoj prezentaciji obilježavaju tegobe nastale nakon izlaganja acetilsalicilnoj kiselini i ostalim COX-1-inhibitorima. Obično su to bolesnici stariji od 20 godina koji imaju i kronični sinusitis s polipozom te anosmiju i u kojih bronhoopstrukcije uslijede nakon pogoršanja tegoba u gornjim dišnim putovima (8). Astma potaknuta lijekovima povezuje se s dva HLA-lokusa, HLA-DQw2 i HLA-DPB1, kao i s polimorfizmom gena za sintazu leukotrijena C4 (LTC4S), 5-lipooksigenazu (5-LO), ciklooksigenazu 1 (COX-1), ciklooksigenazu 2 (COX-2) i receptor prosta-glandina E2 (9).

Infekcija može potaknuti astmu u svih bolesnika (dakle, neovisno o dobi) na barem tri načina: 1. inducirati astmu (npr. respiratorni sincicijski virus, rinovirus, virusi parainfluenze, metapneumovirus); 2. pogoršati astmu (npr. rinovirus, respiratorni sincicijski virus, virus influenza/parainfluenze, koronavirus, metapneumovirus) i/ili 3. dovesti do perzistencije tegoba (npr. adenovirus, klamidofila, mikoplazma) (10, 11). U astmi povezanoj s infekcijama obično u početku nalazimo predominaciju neutrofila, a potom eozinofila u dišnim putovima.

Većina alergologa ne smatra astmu koja se javlja u naporu posebnim fenotipom budući da i u 80-90% bolesnika s astmom napor također potiče bronhoopstrukciju. Smatra se da napor dovodi do gubitka vode i topline u dišnim putovima zbog čega nastane bronhoopstrukcija s padom FEV1 za  $\geq 10\%$  5-10 minuta nakon prestanka napora. Ako se nakon uzimanja detaljne anamneze, fizikalnim pregledom, laboratorijskim testovima pa i testiranjem plućne funkcije posumnja da je napor jedini pokretač astme, potrebno je učiniti spiroergometriju. Bronhoopstrukciju potaknutu naporom najčešće uspješno preveniramo, odnosno liječimo inhalacijom beta2-adrenergika (12).

## Fenotipovi astme definirani kliničkom slikom

Osobitosti kliničke slike sipnje odnosno astme ovisno o dobi, načinu i reverzibilnosti bronhoopstrukcije rezultirali su razlikovanjem triju fenotipova astme:

1. preastmatske sipnje u dojenčadi,
2. astme sklone pogoršanjima i
3. astme obilježene ireverzibilnom bronhoopstrukcijom.

Dojenčad mogu imati povremene epizode sipnje uz virusne infekcije između kojih mogu biti bez ikakvih tegoba ili i dalje imati sipnju. U te djece obično se može dokazati značajni porast broja upalnih stanica krajem prve godine života, dok se predominacija eozinofila, zadebljanje retikularne bazalne membrane i poremećaj funkcije pluća razvija kasnije (oko treće godine života). Pojava sipnje u to rano doba života povezuje se s rizikom od razvoja astme ako su djeca imala kasniji nastup sipnje ili ako su muškog spola čije majke puše cigarete, ili ako i sama majka ima astmu (13, 14).

Obilježja astme sklone pogoršanju jesu nizak FEV1, prebojla pneumonija, niža životna dob i pojava bronhoopstrukcije vezana za menstruaciju ili za uzimanje NSAID. Osobito je važna i astma u bolesnika u kojih nalazimo ireverzibilnu bronhoopstrukciju unatoč pravilnoj primjeni lijekova. Taj klinički fenotip astme obilježava sniženi omjer FVC/FEV1 i snižen FEV1 ( $< 90\%$  prediktivnog nakon uzimanja kratkodjelujućeg beta2-agonista) unatoč liječenju steroidima parenteralnim putem ( $\geq 2$  tjedna;  $\geq 0,5$  mg/kg) ili ICS (srednja do visoka doza  $\geq 4$  tjedna) i bronhodilatatorima ( $\geq 4$  potiska salbutamola prije spirometrije) (15).

## Fenotipovi astme definirani upalnim biljezima

Predominacija vrste stanica u dišnim putovima (eozinofili ili neutrofilni) određuje četiri fenotipa astme koja se nastoje dokazati analizom iskašljaja, bronhoalveolarnom lavižom, biopsijom bronha i/ili nalazom eozinofilije u krvi. Eozinofiliju najčešće nalazimo u bolesnika u kojih bronhoopstrukcija nastaju kao posljedica upale potaknute alergenom. Nalaz više od 2% eozinofila u iskašljaju upućuje na lošije kontroliranu astmu i pretkazuje povoljan odgovor na bronhodilatatore. U dijela bolesnika na terapiji ICS-om perzistiranja eozinofilije znak je slabije plućne funkcije ili pogoršanja. Taj fenotip astme češće se viđa u bolesnika s astmom potaknutom lijekovima i onima s nižim indeksom tjelesne mase. Neutrofilni fenotip astme češći je u starijih bolesnika i u onih s teškom astmom. Uzrok nastanka astme posredovane neutrofilima nije posve jasan. Pretpostavlja se da neki vanjski čimbenici, npr. izlaganje duhanskom dimu, profesionalnim alergenima, iritantima, kao i učestale virusne infekcije, imaju ulogu u nastanku tog upalnog fenotipa. Ne smije se zanemariti ni mogući učinak liječenja visokim dozama ICS-a na nastanak ovog upalnog fenotipa

astme budući da ti lijekovi smanjuju apoptozu neutrofila (3, 16). U bolesnika s astmom obilježenom ireverzibilnom bronhopneumonijom često nalazimo istodobno obje vrste upalnih stanica (tzv. miješani tip) (16). U dijela bolesnika ne možemo dokazati nijednu od opisanih upalnih stanica. Učinak ICS-a u takvih bolesnika upitan je jer u većine ne uspostavljaju dobru kontrolu bolesti (16).

## *Pomažu li nam fenotipovi astme u odabiru najbolje terapije za bolesnike?*

Budući da etiološko liječenje astme nije moguće, glavni je cilj skrbi za bolesnike s astmom uspješna kontrola bolesti primjenom različitih mjera i lijekova uz minimalne nuspojave i prihvatljivu kvalitetu života. Taj se cilj nastoji postići smjernicama u svrhu standardizacije liječenja. Opisanim fenotipovima astme pokušavamo obuhvatiti složenost zbiivanja u astmi te pravodobno otkriti bolesnike koji će trebati individualan pristup u odabiru terapije. Aktualne smjernice koriste samo dijelu bolesnika, tj. onima s nekim od opisanih fenotipova astme, a prikazani su u nastavku.

## *Izbjegavanje alergena*

U bolesnika s atopijom senzibilizacija alergenom ključna je za razvoj bilo koje alergijske bolesti. Izbjegavanje alergena trebalo bi biti učinkovito ne samo za primarnu već i za sekundarnu prevenciju astme ako je alergen glavni pokretač bolesti.

Prospektivne studije pokazale su međutim neujednačene rezultate ovisno o ispitivanom alergenu (17). Tako smanjenje izlaganja kućnoj prašini u ranom djetinjstvu nema nikakav učinak ili čak i povećava senzibilizaciju posredovanu IgE-om (18, 19). Čini se da samo potpuno izbjegavanje alergena može uspostaviti toleranciju, što je za većinu alergena i nemoguće. Bolji uspjeh može se postići višestrukim intervencijama u ranom djetinjstvu koje uključuju izbjegavanje istodobnog izlaganja više alergena (npr. kućnoj prašini i kućnim ljubimcima) uz isključivo dojenje majčinim mlijekom koje ne sadržava alergene (20). U osoba u kojih je već nastala senzibilizacija na alergene, mjere izbjegavanja nisu jednoznačno uspješne pa ovisi o više čimbenika od kojih se posebno ističe dob. Te su se mjere pokazale uspješnim samo u djece s astmom i alergijskim rinitisom (17). Bolesnici s ostalim fenotipovima astme najvjerojatnije nemaju koristi od izbjegavanja alergena.

## *Jesu li ICS zlatni standard terapije za sve bolesnike s astmom?*

ICS, temelj današnje terapije astme, ne pomažu svima. U bolesnika s eozinofilnim fenotipom astme ti lijekovi značajno smanjuju broj pogoršanja, za razliku od onih s predo-

minacijom neutrofila u sputumu (21). Povoljan učinak ICS-a na eozinofilni fenotip astme objašnjava se proapoptotskim učinkom tih lijekova na eozinofile za razliku od njihova djelovanja na neutrofile (22, 23). Pokušaj da se doza ICS-a titrira na osnovi broja eozinofila u induciranom sputumu pokazao se učinkovitim u odraslih bolesnika (24). Mjerenje izdahnutoga dušičnog oksida (NO) kao surrogatnog biljega eozinofilne upale dišnih putova tijekom titriranja terapije ICS-om nije se pokazalo dovoljno osjetljivim ni u odraslih ni u djece u prevenciji pogoršanja bolesti (25). Bolesnici s pogoršanjima astme induciranim virusom, kao i oni koji puše također neučinkovito kontroliraju bolest ICS-ima (26). Do danas su opisani brojni mehanizmi rezistencije na steroidnu terapiju u tih bolesnika (mutacija i sniženje broj receptora i/ili njihova afiniteta, poremećaji u vezanju za DNK, poremećaj imunomodulacije regulacijskim T-limfocitima, citokinima, dimom cigareta, infekcijama i drugi) (27). Razumijevanje tih mehanizama trebalo bi također pridonijeti razvoju novih lijekova za astmu.

## *Beta2-agonisti*

Kratkodjelujući beta2-agonisti najučinkovitiji su bronhodilatatori pa se rabe u bolesnika s jasno izraženom bronhopneumonijom u svrhu brze redukcije astmatskih simptoma. Osobito su uspješni u bolesnika s opstrukcijom potaknutom naporom. Ti kao i njima srodni lijekovi, tzv. dugodjelujući beta2-agonisti, ne rabe se kao monoterapija astme jer mogu maskirati pogoršanje upale, glavnog obilježja astme (28). Polimorfizam u genu za  $\beta_2$ -adrenergički receptor u lokusu Arg16Gly može utjecati na učinak lijeka kod učestale primjene za brzdjelujuće beta2-agoniste, dok se to nije nedvojbeno potvrdilo i za dugodjelujuće agoniste. Učestalost ovog polimorfizma procjenjuje se na svakoga šestog bolesnika s astmom. Podaci dobiveni studijama *in vitro* pokazali su da kortikosteroidi povećavaju ekspresiju  $\beta_2$ -adrenergičkog receptora pa se tako objašnjava kliničko opažanje o boljoj kontroli astme u bolesnika koji dobiju oba lijeka (29). Na oprez u davanju kombinacije inhalacijskih kortikosteroida s dugodjelujućim beta2-agonistima uputila je studija SMART u kojoj je utvrđen statistički značajno veći mortalitet u odnosu prema placebo, no metaanaliza 215 kliničkih studija koje su uspoređivale salmeterol s drugim lijekovima iste indikacije nije pokazala takav rezultat (30-32).

## *Antagonisti leukotrijenskih receptora*

Cisteinil leukotrijeni moćni su agonisti kontrakcije glatke muskulature dišnog stabla. Osim tog učinka djeluju i na ostala tkiva i stanice koje imaju receptore za te molekule (male krvne žile, mukozne žlijezde, eozinofile i živčane okrajke). Iako se često rabe, njihov učinak u liječenju astme još je nedovoljno ispitan. Prema međunarodnim smjernicama rabimo ih vrlo rijetko kao monoterapiju (u djece s blagom do umjerenom astmom), a ponajviše uz inhalacijske steroide. Imaju li i u kojoj mjeri prednost pred ostalim lijekovima u liječenju astme određenog fenotipa

(npr. kod bolesnika s teškom astmom sklonom egzacerbacijama; bolesnika s bronhopneumonijom potaknutom lijekovima; bolesnika s astmom i alergijskim rinitisom) opisano je u radu R. Polose koji je usporedio rezultate studija u kojima je ispitan učinak tih lijekova. Ta je analiza pokazala da antagonisti leukotrijenskih receptora nisu lijek izbora za monoterapiju u astmi, osim u bolesnika koji imaju bronhopneumoniju potaknutu lijekovima. Ako uz astmu bolesnici imaju i alergijski rinitis, dodatak tih lijekova pomaže kontroli tegoba. Međutim učinak im je slabiji od kombinacije ICS-a i dugodjelujućih beta2-agonista (33). Povoljan učinak antagonista leukotrijenskih receptora kao dodatne terapije opisan je i u bolesnika s bronhopneumonijom potaknutom naporom i u bolesnika izloženih duhanskom dimu (34). U djece od 2 do 5 godina s povremenim simptomima astme antagonisti leukotrijenskih receptora, poglavito montelukast, pokazali su se korisnima u prevenciji bronhopneumonije inducirane virusom (tzv. studija PREVIA) (35). U kolikoj mjeri varijacije gena kao što su one iz slijeda 5-lipoxygenaze ili geni za leukotrijenske receptore pridonose i učinku terapije antagonistima leukotrijenskih receptora predmet je farmakogenetskih istraživanja (36).

## Antikolinergici

Iz ove skupine lijekova posebno se značenje u posljednje vrijeme pridaje dugodjelujućim antikolinergicima kao što je tiotropij bromid, i to u liječenju teške astme s tzv. eozinofilnim fenotipom (37, 38). Čini se da korist od dodavanja tog lijeka standardnoj terapiji astme (ICS i dugodjelujući beta2-agonist) imaju bolesnici s polimorfizmom u genu za  $\beta_2$ -adrenergički receptor na lokusu Arg16Gly (39).

## Makrolidni antibiotici

Uz antimikrobnu aktivnost makrolidi imaju i brojna protuupalna djelovanja. Osobito su učinkoviti u liječenju bolesnika s difuznim panbronhilitisom. Bolesnici s astmom refrakternom na standardnu terapiju i predominantnim nalazom neutrofila u sputumu nakon duže osmotjedne terapije klaritromicinom imaju niži IL-8 i manje nakupljanje neutrofila te bolju plućnu funkciju (40). S obzirom na to da u bolesnika s astmom pogoršanje bolesti mogu izazvati *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*, pretpostavlja se da prolongirano davanje makrolidnih antibiotika eradicira kroničnu infekciju tim bakterijama, a pomaže li i u kojoj mjeri bolesnicima s refrakternom astmom tek treba istražiti.

## Biološka terapija

Boljim razumijevanjem uloge specifičnih sastavnica imunskog sustava u imunopatogenezi astme sve je više ciljnih molekula koje se mogu blokirati ili pojačati u svrhu kontrole bolesti pa se smatraju novim smjerom u individual-

nom odabiru terapije za bolesnike s određenim fenotipom astme. Njihovu primjenu ograničava i cijena terapije te još uvijek slabo poznate kratkoročne i dugoročne nuspojave. Do danas su se najviše istraživali učinci takvih lijekova na alergijski i eozinofilni fenotip astme. Jedan od prvih primijenjenih u ljudi bio je omalizumab, humanizirano protutijelo na alfa-podjedinicu visokoafinitetnog receptora za IgE, Fc $\epsilon$ RI. Analiza osam do danas objavljenih, kliničkih studija kontroliranih placebom pokazala je da omalizumab smanjuje učestalost pogoršanja bolesti i omogućava sniženje doze ICS-a u bolesnika s alergijskim fenotipom astme (41, 42). Biološki lijekovi koji blokiraju IL-5 (mepolizumab, reslizumab), citokin važan za nastanak, sazrijevanje, aktivaciju i preživljenje eozinofila, dijelom su već istraženi u eozinofilnom fenotipu astme i pokazali su dobar učinak na kontrolu bolesti u tih bolesnika (43, 44). Monoklonsko protutijelo na IL-13, lebrikizumab, također ima povoljan učinak u bolesnika s eozinofilnim fenotipom astme (45). U bolesnika s alergijskim fenotipom astme u kojih se ne može uspostaviti dobra kontrola bolesti ICS-om i dugodjelujućim beta2-agonistima povoljan učinak pokazuju i pitakinra (antagonist IL-4 i IL-13) i AMG-317 (protutijelo protiv zajedničke receptorske podjedinice IL-4 i IL-13) (42, 46, 47). Uzimajući u obzir spoznaje o važnosti stanica nespecifične imunosti, osobito mastocita u kontroli bronhalne hiperaktivnosti, nastoje se ispitati i lijekovi koji bi blokirali čimbenike odgovorne za taj proces. Jedan od njih je i čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ), moćni proupalni citokin s djelovanjem u različitim bolestima, pa tako i u astmi. Nijedan od do danas otkrivenih lijekova nije se pokazao učinkovitim u kontroli bolesti, a neki su bili povezani i s teškim nuspojavama (48). Osim opisanih, ispitivali su se ili se tek istražuju i brojni drugi lijekovi, a zainteresirani čitatelj upućuje se na recentni revijski Mullaneov prikaz (49).

## Korak dalje – astma u svjetlu novih imunopatofizioloških spoznaja: od fenotipa do endotipa

Prije desetak godina prvi put je postavljena hipoteza u kojoj se uz upalu potaknutu alergenom spominje i poremećaj mehanizama u oštećenju i cijeljenju respiracijskog epitela kao moguće osnove za različite endotipove astme na osnovi kojeg o astmi sve više govorimo kao o sindromu, a ne o bolesti (50). Endotipom se u tom slučaju smatraju vrste astme koje obilježava molekularna heterogenost nastala kao posljedica različite imunopatogeneze i/ili terapijskog odgovora. Pomak u tom promišljanju nastao je i boljim razumijevanjem uloge imunskih mehanizama osim onih potrebnih za indukciju Th2-limfocita nakon izlaganja alergenu, a posebno prepoznavanjem uloge epitelnih, mezenhimalnih stanica i dendritičkih stanica dišnih putova (51). Za sada ne postoje studije koje su testirale ovu hipotezu u praksi, no s nestrpljenjem očekujemo te rezultate.

## Zaključak

Poznavanje uloge brojnih čimbenika koji sudjeluju u upali dišnih putova u astmi preduvjet je za razumijevanje heterogenosti te bolesti. Bolesnici koji imaju slične vidljive i mjerljive značajke astme nastale kao posljedica ekspresije njihova genotipa i interakcije s okolišem imali bi isti fenotip bolesti. Podjela u fenotipove trebala bi prema tome omogućiti racionalnu terapiju astme i smanjiti udio bole-

snika u kojih se ne postiže zadovoljavajuća kontrola bolesti prema suvremenim smjernicama za liječenje astme. Međutim iako većina alergologa podjelu astme u do danas opisane fenotipove smatra potencijalno korisnom, ona još nije zaživjela u praksi jer se smatra deskriptivnom i fokusiranom samo na jedan aspekt bolesti. Općeprihvaćeni stav jest da bi se tek razvojem metoda koje bi sjedinile brojne aspekte astme uz pomoć složenih biostatističkih analiza unaprijedilo razumijevanje ove heterogene bolesti i učinkovito se liječili svi bolesnici.

## Literatura

- MARTIN RJ, SZEFLER SJ, KING TS i sur. The Predicting Response to Inhaled Corticosteroid Efficacy (PRICE) trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:73-80.
- SZEFLER SJ, MARTIN RJ. Lessons learned from variation in response to therapy in clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:285-92.
- WENZEL SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804-13.
- BUSH A, MENZIES-GOW A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:712-9.
- BACHARIER LB, BONER A, CARLSEN KH i sur. European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
- BHAKTA NR, WOODRUFF PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev* 2011;242:220-32.
- BORISH L, CULP JA. Asthma: a syndrome composed of heterogeneous diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:1-8.
- FAHRENHOLZ JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:113-24.
- KIM SH, HUR GY, CHOI JH, PARK HS. Pharmacogenetics of aspirin-intolerant asthma. *Pharmacogenomics* 2008;9:85-91.
- WONG T, HELLERMANN G, MOHAPATRA S. The infectious march: the complex interaction between microbes and the immune system in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:453-80.
- PAPADOPOULOS NG, CHRISTODOULOU I, ROHDE G i sur. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations - a GALLLEN-DARE systematic review. *Allergy* 2011;66:458-68.
- KRAFCZYK MA, ASPLUND CA. Exercise-induced bronchoconstriction: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2011;84:427-34.
- BUSH A, MENZIES-GOW A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:712-9.
- CHIPPS BE, BACHARIER LB, HARDER JM. Phenotypic Expressions of Childhood Wheezing and Asthma: Implications for Therapy. *J Pediatr* 2011;158:878-84.
- DOUGHERTY RH, FAHY JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy* 2009;39:193-202.
- GIBSON PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. *Clin Respir J* 2009;3:198-206.
- HOLGATE ST, POLOSA R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol* 2008;8:218-30.
- CORVER K, KERKHOF M, BRUSSEE JE i sur. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:329-36.
- WOODCOCK A, LOWE LA, MURRAY CS i sur. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:433-9.
- ARSHAD SH, BATEMAN B, SADEGHNEJAD A, GANT C, MATTHEWS SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:307-13.

21. BERRY M, MORGAN A, SHAW DE i sur. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Thorax* 2007; 62:1043-9.
22. MEAGHER LC, COUSIN JM, SECKL JR, HASLETT C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol* 1996;156:4422-8.
23. LILESWC, DALE DC, KLEBANOFFSJ. Glucocorticoids inhibit apoptosis of human neutrophils. *Blood* 1995;86:3181-8.
24. PETSKEY HL, KYNASTON JA, TURNER C i sur. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005603.
25. PETSKEY HL, CATES CJ, LASSERSON TJ i sur. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2010 (u tisku).
26. HARRISON TW, OBORNE J, NEWTON S, TATTERSFIELD AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:271-5.
27. ITO K, CHUNG KF, ADCOCK IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.
28. McIVOR RA, PIZZICHINI E, TURNER MO i sur. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:924-30.
29. ORTEGA VE, HAWKINS GA, PETERS SP, BLEECKER ER. Pharmacogenetics of the beta 2-adrenergic receptor gene. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:665-84.
30. NELSON HS, WEISS ST, BLEECKER ER, YANCEY SW, DORINSKY PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
31. CATES CJ, CATES MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006363.
32. WEATHERALL M, WIJESINGHE M, PERRIN K, HARWOOD M, BEASLEY R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 2010;65:39-43.
33. POLOSA R. Critical appraisal of antileukotriene use in asthma management. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:24-30.
34. HALLSTRAND TS, HENDERSON WR Jr. Role of leukotrienes in exercise-induced bronchoconstriction. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:18-25.
35. BISGAARD H, ZIELEN S, GARCIA-GARCIA ML i sur. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-22.
36. DUROUDIER NP, TULAH AS, SAYERS I. Leukotriene pathway genetics and pharmacogenetics in allergy. *Allergy* 2009;64:823-39.
37. IWAMOTO H, YOKOYAMA A, SHIOTA N i sur. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J* 2008;31:1379-80.
38. KERSTJENS HA, DISSE B, SCHRÖDER-BABO W i sur. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
39. PARK HW, YANG MS, PARK CS i sur. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy* 2009;64:778-83.
40. SIMPSON JL, POWELL H, BOYLE MJ, SCOTT RJ, GIBSON PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:148-55.
41. RODRIGO GJ, NEFFEN H, CASTRO-RODRIGUEZ JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
42. CATLEY MC, COOTE J, BARI M, TOMLINSON KL. Monoclonal antibodies for the treatment of asthma. *Pharmacol Ther* 2011 (u tisku).
43. HALDAR P, BRIGHTLING CE, HARGADON B i sur. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360:973-84.
44. 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 (u tisku).
45. CORREN J, LEMANSKE RF, HANANIA NA i sur. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
46. WENZEL S, WILBRAHAM D, FULLER R i sur. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007;370:1422-31.
47. CORREN J, BUSSE W, MELTZER EO i sur. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4Ralpha antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:788-96.
48. WENZEL SE, BARNES PJ, BLEECKER ER i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:549-58.
49. MULLANE K. Asthma translational medicine: Report card. *Biochem Pharmacol* 2011;82:567-85.
50. HOLLGATE ST, DAVIES DE, LACKIE PM i sur. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:193-204.
51. LÖTVALL J, AKDIS CA, BACHARIER LB i sur. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355-60.

**Adresa za dopisivanje:***Doc. dr. sc. Alenka Gagro, dr. med.**Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju**Klinika za dječje bolesti Zagreb**KBC "Sestre milosrdnice"**10000 Zagreb, Klaićeva 16***Primljeno/Received:***11. 11. 2011.**November 11, 2011***Prihvaćeno/Accepted:***17. 12. 2011.**December 17, 2011*