

# Što je to teška astma?

## What is Severe Asthma?

### MARIJA GOMERČIĆ PALČIĆ

Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice; Medicinski fakultet u Zagrebu, Sveučilište u Zagrebu

**SAŽETAK** Teška astma je podtip *astme koja se teško liječi* (engl. *difficult-to-treat asthma*), a po definiciji je to nekontrolirana astma unatoč dobroj adherenciji i pravilnoj upotrebi inhalera uz maksimalno optimizirane visoke doze inhalacijskog kortikosteroida (IKS) i dugodjelujućeg beta-2 agonista (engl. *long-acting beta2-agonist*, LABA) ili koja postaje nekontrolirana kada se smanjuju visoke doze lijekova kojima je postignuta kontrola bolesti. Bolesnici s teškom astmom podliježu značajnim poteškoćama u svakodnevnom življenju, smanjenju fizičke aktivnosti, radne sposobnosti i produktivnosti te socijalnom isključenju što može pridonijeti težini astme, imitirati simptome astme i pritom utjecati na procjenu težine bolesti te provođenje neadekvatnih terapijskih modaliteta uz loše ishode (1, 2). Kriva procjena stupnja težine bolesti vodi nedovoljnom ili pretjeranom korištenju protuupalnih lijekova što dovodi do loše kontrole astme i nuspojava kao posljedica uzimanja visokih doza lijekova. Razvojem biološke terapije prepoznavanje teške astme i njena fenotipizacija od izričitog je značaja jer upravo ti bolesnici imaju najveću korist od adekvatne terapije.

**KLJUČNE RIJEČI:** teška astma, fenotip, biomarkeri, biološka terapija

**SUMMARY** Severe asthma is a subtype of “difficult-to-treat” asthma. It is asthma that is uncontrolled despite good adherence, appropriate inhaler technique and therapy with high dose inhaled corticosteroids-long-acting-beta2 agonist (ICS-LABA), or requires high dose ICS-LABA to remain controlled. Patients with severe asthma have significant difficulties in everyday living, lower physical activity and working productivity, as well as social distancing which can worsen asthma severity, mimic asthma symptoms and falsely aggravate the stage of the disease resulting in inadequate therapeutic modality and poor outcome. Wrong assessment of disease severity leads to insufficient or excessive use of anti-inflammatory drugs with the evolution of side effects. The availability of biologics leads to increased awareness of patients with severe asthma and its phenotyping, which is of great importance because these patients can initiate personalized therapy with good therapy response.

**KEY WORDS:** severe asthma, phenotype, biomarkers, biologics



### Definicija

Globalna inicijativa za liječenje astme (engl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) preporučuje procjenu stupnja težine astme prema terapiji koja je potrebna za kontrolu i smanjenje simptoma te prevenciju egzacerbacija u bolesnika s astmom (3). Preporučeno je provođenje terapije kroz razdoblje najmanje od 6 mjeseci i zatim određivanje stupnja težine bolesti. Potrebno je napomenuti da se određeni bolesnici već na samom početku bolesti prezentiraju kao teška astma. Postoje dvije skupine bolesnika s teškom astmom; oni koji trebaju visoke doze IKS/LABA za kontrolu bolesti, što znači da smanjenjem doza lijekova bolest postaje nekontrolirana, te oni bolesnici kod kojih je bolest nekontrolirana unatoč maksimalnoj terapiji, dobroj adherenciji i pravilnom korištenju inhalacijske terapije. Nekontrolirana astma je definirana kontinuiranim ili teškim simptomima (česti simptomi ili često korištenje olakšivača simptoma astme, smanjena dnevna aktivnost i noćna buđenja zbog astme), čestim ili teškim egzacerbacijama ( $\geq 2$  egzacerbacije godišnje koje zahtijevaju oralne kortikosteroide (OKS) ili  $\geq 1$  u godini dana koja zahtijeva hospitalizaciju) te

prisutnošću bronhoopstrukcije. Aktualna definicija još uvijek ne uključuje biomarkere koji identificiraju tešku astmu. Definicija teške astme nije idealna što znači da svi pacijenti koji zadovoljavaju ovu definiciju nemaju tešku astmu, primjerice bolesnici koji su neadekvatno liječeni, a moguće je da tešku astmu imaju i oni koji ne ispunjavaju uvjete. Bitno je napomenuti da je teška astma podtip *astme koja se teško liječi* (engl. *difficult-to-treat asthma*) i prije postavljanja dijagnoze teške astme moraju se isključiti drugi razlozi refrakternosti na terapiju kao što su nepravilna upotreba inhalera, loša adherencija i pušenje te je potrebno identificirati i liječiti komorbiditete kao i isključiti mogućnost alternativne dijagnoze.

### Epidemiologija

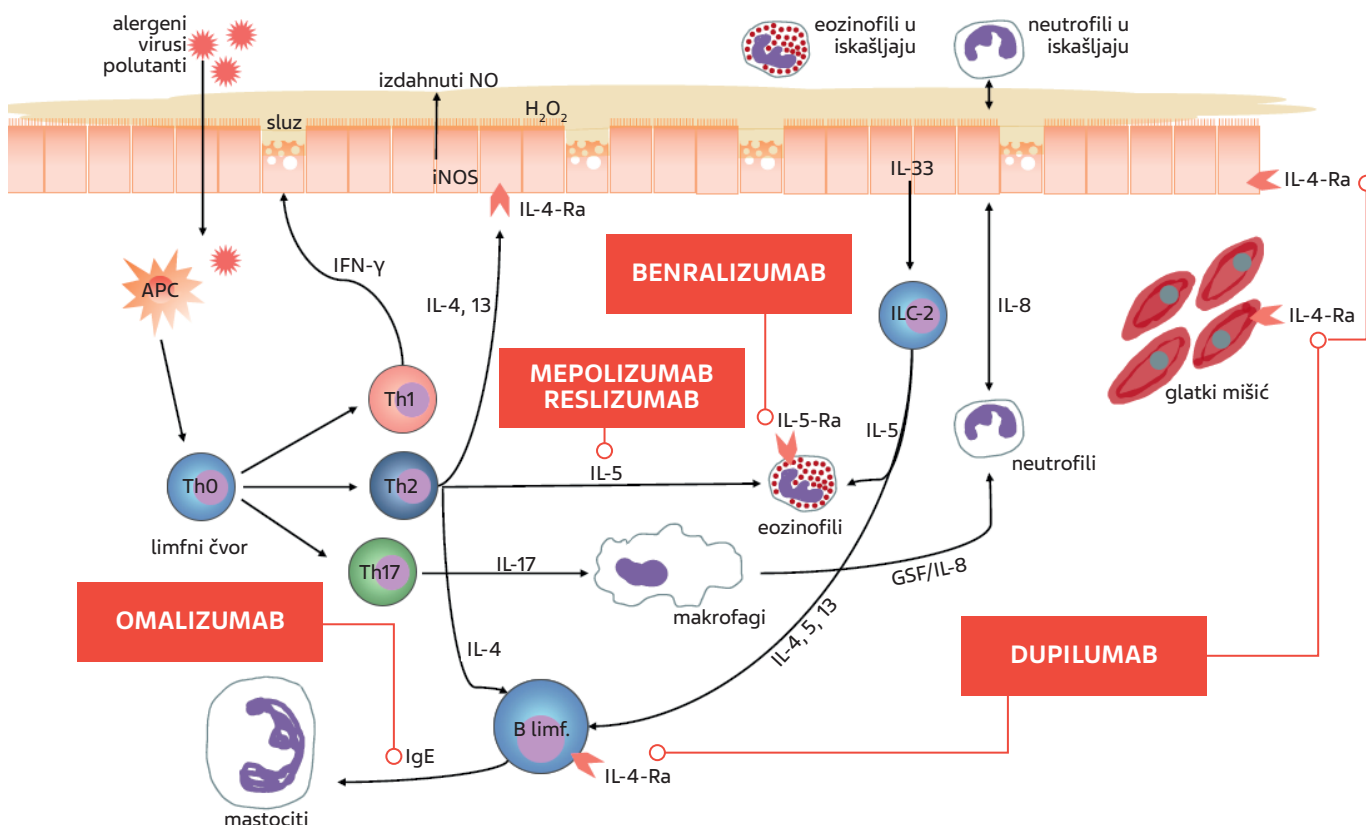
Procjenjuje se da bolesnici s teškom astmom čine oko 5 – 10 % svih pacijenata s astmom, no unatoč naizgled niskom postotku, čine 50 % zdravstvenih troškova svih bolesnika s astmom (4). U nizozemskoj studiji koja je uvrštena u GINA-u pokazalo se da bolesnici s teškom astmom čine 3,7 % od ukupnog broja bolesnika s dokazanom astmom (5).

## Patogeneza

Teška astma je heterogena bolest uzrokovana višestrukim podležućim patohistološkim mehanizmima (endotipovi). Endotipovi nisu u potpunosti istraženi, stoga se koriste fenotipovi astme, skup opservacijskih karakteristika, čime postizemo personalizaciju u terapiji astme (6). Fenotipovi teške astme dijele se u dvije skupine temeljene na podležućim upalnim mehanizmima, odnosno T2 astma ili T2-high astma (alergijska astma s ranom pojavnošću i eozinofilna astma s kasnom pojavnošću) i ne-T2 astma ili T2-low astma (neutrofilna astma i astma povezana s pretilošću). U većine pacijenata s teškom astmom su prisutni znaci T2 upale koja je karakterizirana citokinima IL-4, IL-5 i IL-13 stvorenih od strane stečenog imuniteta kao odgovor na alergene (7). Alergeni se prezentiraju preko dendritičkih stanica naivnim CD4+ T stanicama i uzrokuju njihovu diferencijaciju u Th2 stanice. U nealergijskoj eozinofilnoj astmi virusi, bakterije i iritansi induciraju stvaranje citokina, od strane respiratornog epitela i kemokina kao što su IL-33, IL-25 te limfopetin strome timusa (TSLP) (nazivaju se još alarmini) koji zatim stimuliraju urođeni imunološki sustav. Alarmini se vežu za receptore urođene limfoidne stanice tipa 2 (ILC2) (8 - 11). Obje vrste aktiviranih stanica (Th2 i ILC2) stvaraju citokine

IL-4, IL-5 i IL-13 koji su glavni efektori T2 upale. IL-5 potiče sazrijevanje eozinofila u koštanoj srži, njihovu migraciju i aktivaciju. IL-4 i IL-13 induciraju sintezu alergena specifičnog IgE-a koji potiče daljnje oslobađanje medijatora koji su odgovorni za funkcionalne i strukturalne promjene u dišnim putovima. IL-13 aktivira epitelnu inducibilnu NO sintetazu povećavajući produkciju NO u dišnim putovima, ekspresiju periostina u epitelnim stanicama pluća i fibroblastima, produkciju mukusa od strane žljezdanih stanica i kontraktilitet glatkih mišića dišnih putova. T2 upala je često karakterizirana eozinofilijom i povišenim FeNO, a može biti praćena atopijom, dok je ne-T2 upalni odgovor često karakteriziran povišenim neutrofilima (slika 1.). Ekspresija transkripcijskog faktora GATA3 je selektivno u Th2 stanicama i njegova inhibicija u eksperimentalnim modelima alergijske astme ne dovodi do razvoja alergijske upale dišnih putova. Povišena ekspresija GATA3 se pokazala u dišnim putovima pacijenata s astmom (12). Istraživanja koja koriste animalne modele pokazala su da je GATA3 ključan za ekspresiju svih T2-specifičnih citokina (IL-4, IL-5 i IL-13). U pacijenata s blagom alergijskom astmom, inhibicijom GATA3 aktivnosti kod provokacije alergenom ne dolazi do ranog niti kasnog astmatskog odgovora. S obzirom na to da T-2 citokini ostaju povišeni u

SLIKA 1. Patogeneza teške astme i terapijske intervencije bioloških lijekova



Prilagođeno prema ref. 8.

nekih pacijenata s teškom astmom unatoč visokim dozama IKS-a, targetiranje GATA-3 možda može dijelom pomoći u kontroli bolesti kod tih pacijenata (s visokim FeNO i eozinofilijom).

## Fenotipovi astme

Parametri koji se moraju uzeti u obzir za fenotipizaciju astme su dob pojavnosti astme, okidači astme (alergeni, infektivni agensi i sl.), komorbiditeti (pušenje, pretilost i sl.), izraženost i karakter simptoma, broj i težina egzacerbacija, plućna funkcija, odgovor na kortikosteroidnu terapiju (inhalacijsku i sistemsku) te prisutnost biomarkera koji ukazuju na vrstu upale (T2 ili ne-T2) kao što su broj eozinofila u iskašljaju i krvi, neutrofilni u iskašljaju te FeNO. T2 upala je karakterizirana predominacijom eozinofilne upale, dok je ne-T2 upala karakterizirana neutrofilnim staničnim infiltratima ili malim brojem upalnih stanica (paucigranulocitna).

### T2-high astma

Eozinofilna astma rane pojavnosti (engl. *early-onset allergic asthma*) obuhvaća oko 40 – 50 % svih pacijenata s astmom i izloženost inhalacijskom alergenu je inicijator upalnog zbivanja (11). Ovi pacijenti su karakterizirani pojavom bolesti u djetinjstvu, atopijom i pozitivnom obiteljskom anamnezom na atopiju, polisenzibilizacijom na alergene, visokim IgE-om, visokim FeNO-om, povišenim eozinofilima u sputumu ( $\geq 2$  % svih upalnih stanica) i serumu te povišenim periostinom u dišnim putovima (ne određuje se u svakodnevnoj kliničkoj praksi i na njegove vrijednosti utječe metabolizam kosti). Iako ju karakterizira dobar odgovor na kortikosteroidnu terapiju (inhalacijsku i sistemsku), ova vrsta može biti i nekontrolirana unatoč optimiziranoj terapiji i dobroj adherenciji, odnosno teška astma.

Eozinofilna astma kasne pojavnosti (engl. *late-onset eosinophilic asthma*) obuhvaća oko 25 % od svih pacijenata s teškom astmom, a zahtijeva visoke doze kortikosteorida. Javlja se u odrasloj dobi, često je udružena s kroničnim sinusitisom i nazalnim polipima bez anamnestičkog podatka o atopiji. Od biomarkera prisutni su povišeni eozinofili u krvi često i tijekom kortikosteroidne terapije, eozinofilija u sputumu ( $\geq 2$  % svih upalnih stanica) te fiksna bronhopneumonija.

### T2-low astma

T2-low fenotipovi su karakterizirani Th1 i Th17 vođenim imunskim odgovorom, neutrofilnom upalom, infekcijom i oksidativnim stresom. Ovi fenotipovi su povezani s pretilošću i sistemskom upalom, povišenim citokinima kao što su tumorski nekrotizirajući faktor alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-6 i leptin.

### Debljinom izazvana astma

Karakteristično se javlja u odrasloj dobi, dominantno u žena s blagom upalom u dišnim putovima, ali značajnom upalom u masnom tkivu (vrijednosti TNF- $\alpha$ , IL-6 i leptina rastu s povećanjem tjelesne težine) i povišenim oksidativnim stresom u dišnim putovima (13). Nema specifičnog biomarkera te sama debljina ima glavnu ulogu u patogenezi i ujedno utječe na simptome astme. Simptomi debljine mogu biti pogrešno shvaćeni kao simptomi astme i utjecati na procjenu težine astme i odgovora na uvedenu terapiju. Mehanizmi odgovorni za slabi odgovor na IKS su posljedica povišene produkcije proupalnih citokina u adipoznih bolesnika koji reduciraju indukciju mitogen-aktivirajuću kinaznu fosfatazu-1, signalnog proteina koji igra važnu ulogu u odgovoru na kortikosteroide. Na animalnim modelima se pokazalo da su adipozni bolesnici osjetljiviji na onečišćenje zraka što možda može pridonijeti postojanju dodatnog podtipa fenotipa (14).

### Neutrofilna astma

Karakterizirana je pojavom u odrasloj dobi i niskom plućnom funkcijom. U dišnim putovima prevladava neutrofilna upala. Nije određena razina neutrofila koja definira ovaj fenotip, a za naglasiti je da su to često pušači. U navedenih bolesnika postoji rezistencija na kortikosteroidnu terapiju, a makrolidi utječu na markere neutrofilne upale. U eksperimentalnim modelima pokazao se povišen Th1/IFN- $\gamma$  i Th17/IL-17 odgovor u pacijenata s teškom astmom rezistentnom na kortikosteroide koja je često povezana s infiltracijom neutrofila u dišnim putovima (15).

## Postavljanje dijagnoze i liječenje

U mnogo pacijenata, T2 upalni odgovor promptno odgovara na terapiju IKS-om čime se klasificira u blagu ili umjereno tešku astmu. U teškoj astmi, T2 upala može biti relativno refraktorna na visoke doze IKS-a i odgovoriti tek na OKS. Na mogućnost refraktorne tip 2 upale može se pomisliti ako se koriste visoke doze IKS-a ili OKS-a, a kod bolesnika su prisutni eozinofili u krvi  $\geq 150/\mu\text{L}$  i/ili, FeNO  $\geq 20$  ppb i/ili, eozinofili u iskašljaju  $\geq 2$  % i/ili je astma potaknuta alergenima (3). Pacijenti na terapiji OKS-om često imaju suprimirane znakove tip 2 upale, stoga se vrijednosti FeNO i eozinofila u sputumu i krvi moraju učiniti prije uvođenja OKS-a ili na minimalnoj dozi. Potrebno je minimalno tri puta ponavljati navedeno prije nego se zaključi da se radi o ne-tip 2 upali. Ako su prisutni i dalje znaci T2 upale, potrebno je povećati dozu IKS-a 3 – 6 mjeseci, a zatim procijeniti odgovor, provjeriti da se ne radi o astmi uzrokovanj acetilsalicilnom kiselinom ili alergijskoj bronhopulmonalnoj aspergilozi. Ako se ne radi o T2 upali, preporučuje se izbjegavati relevantne iritanse, dodatna dijagnostička obrada (inducirani iskašljaj, HRCT, bronhoskopija), dodati u terapiju, ako već nije

uveden, LAMA (engl. *Long-acting muscarinic antagonist*), antileukotrijen, niske doze azitromicina, niske doze OKS-a, ali i prestati s terapijom koja nema učinka, razmisliti o termoplastici (podaci o efikasnosti i dugotrajnoj sigurnosti su limitirani). Nema trenutno dostupne biološke terapije za ne-T2 tešku astmu.

Kada se postavi sumnja da se radi o nekontroliranoj astmi, mora se isključiti: nepravilna upotreba inhalera, adherencija (provjeriti uzimaju li pacijenti terapiju kako je propisano), provjeriti postojanje komorbiditeta, identificirati moguću izloženost alergenima i iritansima, pretjerano korištenje SABA-e (engl. *short-acting  $\beta$ 2-agonist*), te postojanje anksioznosti, depresije, socio-ekonomskih problema i nuspojava lijekova. Ako je sve navedeno ispitano i korigirano, preporučuje se modifikacija terapije odnosno dodatak LAMA-e, antileukotrijena, srednje visokih doza IKS/LABA te razmisliti o visokim dozama IKS/LABA-e. Potrebno je nakon tri do šest mjeseci vidjeti odgovor pacijenta. Ako je astma i dalje nekontrolirana, radi se o teškoj astmi.

## Biološka terapija

Biološka terapija je indicirana u bolesnika s egzacerbacijama ili lošom kontrolom simptoma unatoč uzimanju visokih doza IKS/LABA i koji imaju prisutne biomarkere T2 upale ili koji trebaju trajno OKS. Treba procijeniti koji im od bioloških lijekova najviše odgovara.

### Teška alergijska astma

Omalizumab je indiciran u bolesnika starijih od 6 godina, a primjenjuje se supkutano (sc) svaka 2 – 4 tjedna s dozom određenom na temelju vrijednosti IgE-a i tjelesne težine. Omalizumab je monoklonalno protutijelo koje se veže na Fc dio slobodnog IgE-a prevenirajući vezanje IgE-a na Fc $\epsilon$ R1 receptore, reducirajući slobodni IgE i ekspresiju receptora. Kriteriji za propisivanje lijeka u Hrvatskoj su pozitivan kožni ili laboratorijski test na bar jedan od inhalacijskih alergena, povišena razina IgE (vrijednosti iz literature odnosno nisu uvjetovani 30 – 1500 kU/L), loša plućna funkcija (FEV1 < 60 %), dnevni simptomi unatoč optimalnoj standardnoj terapiji te ako bolesnici trebaju trajnu ili čestu terapiju peroralnim kortikosteroidima (definirano kao 4 ili više ciklusa tijekom prethodne godine). Obavezna je reevaluacija učinka nakon 12 tjedana liječenja. U randomiziranim kontroliranim studijama oni bolesnici koji su imali više vrijednosti biomarkera T2 upale su imali manje egzacerbacija tijekom terapije omalizumabom (16), a u *real-life* studijama prati se redukcija u stopi egzacerbacija, značajno poboljšanje kvalitete života i redukcija OKS-a, bez obzira na početni broj eozinofila i vrijednosti FeNO (17, 18). Pokazalo se da omalizumab reducira produkciju TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  i IL-4 u bronhalnim epitelnim stanicama, prevenira remodeliranje glatkih mišića dišnih putova *in vitro* te smanjuje debljinu

dišnih putova procijenjenu MSCT-om toraksa. Potencijalni prediktori za dobar odgovor na omalizumab su pojava astme u ranijoj dobi i klinička slika koja sugerira na alergenom potencirane simptome. Vrijednosti IgE-a ne predviđaju odgovor.

### Teška eozinofilna astma

Mepolizumab (anti-IL-5), otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, u doziranju 100 mg sc svaka 4 tjedna je odobren za bolesnike u dobi 12 godina i više, dok su benralizumab (anti-IL-5R) 30 mg sc svaka 4 tjedna prve tri doze, zatim svakih 8 tjedana i reslizumab (anti-IL-5) 3 mg/kg iv. infuzija svaka 4 tjedna odobreni za odrasle bolesnike (18 godina i više). Mepolizumab i reslizumab se vežu na cirkulirajući IL-5, a benralizumab se veže na IL-5R alfa podjedinicu i dovodi do apoptoze eozinofila. Indikacija za navedenu terapiju u Hrvatskoj su vrijednost eozinofila u perifernoj krvi > 150 stanica/ $\mu$ l na početku terapije te > 300 stanica/ $\mu$ l u zadnjih 12 mjeseci, loša plućna funkcija (FEV1 < 60 %), bolesnici su imali  $\geq$  4 egzacerbacija koje su zahtijevale primjenu sistemskih kortikosteroida ili su tijekom posljednjih 6 mjeseci kontinuirano liječeni oralnim kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj  $\geq$  5 mg prednizolona. Liječenje se odobrava na 12 mjeseci nakon čega je obvezna procjena terapijskog odgovora. Nastavak terapije je indiciran kod onih bolesnika koji su imali redukciju od najmanje 50 % u broju egzacerbacija astme (u bolesnika koji su imali  $\geq$  4 egzacerbacije u 12 mjeseci prije početka liječenja) ili klinički značajno smanjenje razdoblja uzimanja peroralnih kortikosteroida uz održavanje ili poboljšanje simptoma astme. Sva tri lijeka snižavaju eozinofile u sputumu i krvi, a benralizumab gotovo u potpunosti. Mepolizumab i benralizumab su u studijama pokazali da reduciraju egzacerbacije, poboljšavaju kvalitetu života, ali nemaju značajnog utjecaja na poboljšanje plućne funkcije, dok se za reslizumab pokazalo da dodatno poboljšava FEV1. Mepolizumab reducira markere remodelacije u dišnim putovima i smanjuje ekspresiju TGF- $\beta$ , a benralizumab smanjuje masu glatkih mišića u dišnim putovima (19). Mepolizumab može poboljšati nosnu polipozu. Potencijalni prediktori dobrog odgovora su visoka razina eozinofila u krvi, velik broj teških egzacerbacija unatrag godinu dana, astma u odrasloj dobi, nazalna polipoza, trajna terapija OKS-om na početku liječenja i niska plućna funkcija (3).

Za bolesnike s teškom eozinofilnom/T2 astmom u dobi od 12 ili više godina indiciran je dupilumab (anti-IL-4R $\alpha$ ) 200 mg ili 300 mg sc svaka 2 tjedna, a 300 mg sc svaka 2 tjedna za tešku astmu ovisnu o OKS-u ili ako je konkomitantno prisutan umjereni/teški atopijski dermatitis. Mehanizam djelovanja je da se veže za IL-4R $\alpha$  čime blokira signalizaciju IL-4 i IL-13. U Hrvatskoj još nije dostupan. Dupilumab vodi

do redukcije u teškim egzacerbacijama, redukcije prosječne doze OKS-a za 50 % u odnosu na placebo, poboljšanja kvalitete života, kontrole simptoma i plućne funkcije, a podaci o učinku na remodelaciju dišnih putova još nisu dostupni (20). Potencijalni prediktori za dobar odgovor su viši eozinofili u krvi i viši FeNO.

Trenutno nema dobro definiranih kriterija za dobar odgovor na biološku terapiju (*T2-high* astma), ali treba uzeti u obzir broj i težinu egzacerbacija, kontrolu simptoma, plućnu funkciju, nuspojave, redukciju dotadašnje terapije i zadovoljstvo pacijenta (3). Ako je odgovor dvojbena, preporučuje se produžiti terapiju na 6 - 12 mjeseci. Ako nema odgovora, treba zaustaviti uvedenu biološku terapiju i razmisliti o promjeni na drugu biološku terapiju. Provjeriti odgovor nakon 3 - 4 mjeseca i zatim svakih 3 - 6 mjeseci. Preporučuje se prvo reducirati ili prekinuti OKS zbog njihovih sistemskih nuspojava, uz praćenje odgovora u obliku praćenja kontrole simptoma. Potrebno je naglasiti da biološka terapija često ne utječe na pad vrijednosti FeNO te njegove vrijednosti ne koreliraju direktno s kontrolom bolesti niti stupnjem težine astme. Smanjenje doze IKS-a može se razmotriti nakon 3 - 6 mjeseci biološke terapije,

ali ne prestati s inhalacijskom terapijom u potpunosti. Potrebno je nastaviti barem s umjerenom dozom IKS-a te educirati bolesnike da koriste i dalje svoje inhalere bez obzira na to što imaju bolju kontrolu simptoma. Makrolidi se zbog svog imunomodulatornog učinka preporučaju kod teške ne-T2 astme jer se pokazalo da smanjuju stopu egzacerbacija za 46 %, stoga se može uzeti u obzir u onih pacijenata koji imaju nizak broj eozinofila u krvi ( $< 0,2 \times 10^9/L$  u odsutnosti kortikosteroidne terapije) i onih koji imaju česte egzacerbacije (21).

## Zaključak

Teška astma je kompleksna i heterogena bolest koja zahtijeva personalizirani pristup. Biološka terapija je začetnik novog poglavlja u liječenju astme omogućujući liječenje bolesnika prema fenotipu astme. Biološkim lijekovima u liječenju teške astme se postiže smanjenje egzacerbacija, održavanje kontrole astme, kao i smanjenje potrebe za sistemskim kortikosteroidima, čime se preveniraju njihove nuspojave. Rano prepoznavanje teške astme i adekvatno liječenje preveniraju progresiju i poboljšavaju ishod bolesti.



## LITERATURA

- Majellano EC, Clark VL, Winter NA, Gibson PG, McDonald VM. Approaches to the assessment of severe asthma: barriers and strategies. *J Asthma Allergy* 2019;12:235–51. DOI: 10.2147/JAA.S178927.
- McDonald VM, Hiles SA, Jones KA, Clark VL, Yorke J. Health-related quality of life burden in severe asthma. *Med J Aust* 2018;209(2 Suppl):S28–S33. DOI: 10.5694/mja18.00207.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Dostupno na: <https://ginasthma.org/>. Datum pristupa: 16. 8. 2021.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL i sur. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
- Hekking PPW, 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.
- Green RH, Brightling CE, McKenna S i sur. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9347):1715–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5.
- King GG, James A, Harkness L, Wark PAB. Pathophysiology of severe asthma: We've only just started. *Respirology* 2018;23(3):262–71. DOI: 10.1111/resp.13251.
- 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.
- Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int* 2019;68(2):158–66. DOI: 10.1016/j.alit.2019.01.004.
- Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(50):847–55. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0847.
- Bittar HET, Yousem SA, Wenzel SE. Pathobiology of severe asthma. *Annu Rev Pathol* 2015;10:511–45. DOI: 10.1146/an-nurev-pathol-012414-040343.
- Nakamura Y, Ghaffar O, Olivenstein R i sur. Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 1):215–22. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70493-8.
- Sideleva O, Suratt BT, Black KE i sur. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:598–605. DOI: 10.1164/rccm.201203-0573OC.
- 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.
- Ray A, Kolls JK. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. *Trends Immunol* 2017;38(12):942–54. DOI: 10.1016/j.it.2017.07.003.
- Hanania NA, Wenzel S, Rosen K i sur. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(8):804–11. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
- Brusselle G, Michils A, Louis R i sur. “Real-life” effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med* 2009;103:1633–42. DOI:10.1016/j.rmed.2009.06.014.
- Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018;51(5):1702523. DOI: 10.1183/13993003.02523-2017.
- Kardas G, Kuna P, Panek M. Biological Therapies of Severe Asthma and Their Possible Effects on Airway Remodeling. *Front Immunol* 2020;11:1134. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01134.
- Castro M, Corren J, Pavord ID i sur. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378(26):2486–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
- Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P i sur. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): A multi-centre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322–9. DOI:10.1136/thoraxjnl-2012-202698.



### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Marija Gomerčić Palčić, dr. med.  
KBC Sestre milosrdnice  
Vinogradska bolnica 29  
10 000 Zagreb  
e-mail: marijagomercic@yahoo.com

### PRIMLJENO/RECEIVED:

7. srpnja 2021./July 7, 2021

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

17. kolovoza 2021./August 17, 2021

