

Pristup djetetu s teškom astmom

Blaženka Kljaić Bukvić¹, Irena Ivković-Jureković², Marta Navratil³, Marijana Rogulj⁴,
Davor Bandić⁵, Jadranka Kelečić⁶, Silvije Šegulja⁷, Darko Richter⁸

Teška astma je složena i heterogena bolest obilježena neprimjerenom kontrolom unatoč visokom stupnju liječenja. Procjenjuje se kako je prisutna u 2 - 5% djece s astmom, češće u djece starije od 10 godina i u dječaka. Iako je teška astma rijetka, ova skupina djece ima povećani rizik nuspojava liječenja, kao i teških i po život opasnih egzacerbacija. Povećani su izravni i neizravni troškovi u vidu potrošnje lijekova, češćih redovitih i hitnih posjeta liječniku, hospitalizacija, izostanaka s nastave i roditeljskih odsustava s posla.

Definicije teške astme nisu ujednačene, ali im je svima zajednička potreba za kombinacijskim liječenjem inhalacijskim kortikosteroidima i bronhodilatatorima dugog djelovanja u visokim dozama neophodnima za kontrolu simptoma, ili, čak nedostatnima za punu kontrolu bolesti. Nekontrolirana astma zahtijeva iscrpno preispitivanje koje uključuje diferencijalno dijagnostičku reevaluaciju i nedvojbeno potvrdu dijagnoze astme, otkrivanje otegotnih čimbenika poput neredovitog uzimanja i/ili loše tehnike primjene inhalacijskih lijekova, utjecaja okoliša (izloženost alergenima i iritansima) te komorbiditeta (bolesti gornjeg dišnog puta, gastroezofagusni refluks, pretilost i anksioznost). Ukoliko je dijagnoza astme potvrđena, a otegotni čimbenici ispravljani, te je postignuta kontrola bolesti, radi se o teško liječivoj astmi (engl. difficult-to-treat asthma). Ako se ovim mjerama ne postigne kontrola, radi se o teškoj rezistentnoj astmi (engl. severe, therapy-resistant asthma).

U pristupu djetetu s teško liječivom astmom slijedimo sistematičnu evaluaciju kojom u približno dvije trećine bolesnika djelovanjem na modificirajuće čimbenike ispunjavamo dugoročne ciljeve liječenja kroz postizanje kontrole simptoma te smanjenje rizika za pogoršanja i nepovratna oštećenja bronha/komplikacija liječenja. U preostale djece, u koje primjena ovih mjera ne dovodi do uspostave kontrole, radi se o teškoj, na terapiju rezistentnoj astmi. U njih slijedi, kroz određivanje fenotipskih obilježja, izbor biološkog liječenja temeljnog na pretpostavljenom endotipu.

Ključne riječi: ASTMA; DIJETE

¹ Odjel za pedijatriju OB Dr. Josip Benčević, Ulica Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod
Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Crkvena 21, 31 000 Osijek
Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek

² Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, KDB Zagreb, Klaićeva 16, 10 000 Zagreb
Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Crkvena 21, 31 000 Osijek
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10 000 Zagreb

³ Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, KDB Zagreb, Klaićeva 16, 10 000 Zagreb
Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek

⁴ Zavod za pulmologiju s alergologijom i kardiologiju s reumatologijom, Klinika za dječje bolesti, KBC Split, Spinčićeva 5, 21 000 Split, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Šoltanska 2, 21 000 Split

⁵ Odjel za pedijatriju NMB Vukovar, Županijska 35, 32 000 Vukovar

⁶ Zavod za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10 000 Zagreb

⁷ Zavod za kardiologiju, pulmologiju, reumatologiju, alergologiju i imunologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Istarska 43, 51 000 Rijeka,
Fakultet zdravstvenih studija, Sveučilište u Rijeci, Viktora Cara Emina 5, 51 000 Rijeka

⁸ Poliklinika DermaPlus, Kaptol 25, Zagreb

Autor za dopisivanje:

Blaženka Kljaić Bukvić, Odjel za pedijatriju OB Dr. Josip Benčević, Ulica Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Crkvena 21, 31 000 Osijek, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek, e-mail: blazenka.bukvic@gmail.com

UVOD

Astma je česta bolest u dječjoj dobi, s prevalencijom 3% - 20% u Europi (1). Prevalencija astme u Hrvatskoj iznosi 5 - 9,7% ovisno o županiji u kojoj je provedeno istraživanje (2-6). Simptomi astme poput noćnog kašlja, sipnje, stezanja u prsima te nedostatka zraka, praćeni promjenama plućne funkcije, ublažavaju se ili čak sasvim uklanjaju uvođenjem protuupalnog liječenja. Cilj je liječenja postići kontrolu simptoma i smanjenje rizika egzacerbacija i nuspojava liječenja te prevenirati napredovanje bolesti u trajnu opstrukciju bronha tijekom odrastanja. Ispunjenje zadanih ciljeva liječenja postiže se primjenom uvriježenih smjernica o uvođenju i stupnjevitom povećanju terapije. Manji dio djece, unatoč primjeni terapije visokog stupnja (visokih doza inhalacijskih kortikosteroida uz bronhodilatatore dugog djelovanja) i dalje ima simptome, ili kontrola ovisi o stalnom održavanju visokih doza kombiniranih lijekova. U tim slučajevima govorimo o teškoj, nekontroliranoj bolesti. Smatra se kako je teška astma prisutna u 2 do 5% sve djece s astmom. Iako ne tako česta kod djece, teška astma nosi rizik teških egzacerbacija, nuspojava primjenjivanih lijekova, narušene kvalitete života i trajnog oštećenja plućne funkcije. Česti simptomi i primjena diferentnih lijekova povećavaju financijske troškove zbog pojačanog korištenja zdravstvene zaštite, izostanka s posla i s nastave.

Heterogenost astme, različiti fenotipovi i endotipovi u njihovoj podlozi, jasno su izraženi i u teškom obliku bolesti, u kojem su biomarkeri vodič za primjenu ciljane biološke terapije prilagođene bolesniku.

DEFINICIJA TEŠKE ASTME

Teška astma definirana je simptomima bolesti, kliničkim tijekom i odgovorom na liječenje. Dugoročni cilj liječenja astme je postizanje kontrole simptoma i smanjenje rizika za pogoršanja i nepovratna oštećenja bronha. Iako je, u većine djece, astma dobro kontrolirana, ostaje manji dio kod kojih se, unatoč liječenju, ne postiže kontrola bolesti. *Nekontroliranu astmu* obilježavaju česti simptomi i pojava egzacerbacija. Ukoliko se i uvođenjem visokog stupnja terapije (srednje ili visoke doze inhalacijskih kortikosteroida (engl. *inhaled corticosteroids*, ICS) uz dugodjelujuće β_2 agoniste (engl. *long acting β_2 agonists*, LABA), i čak oralne kortikosteroide, ne postiže optimalna kontrola bolesti, ili je navedena terapija trajno neophodna za održavanje kontrole, radi se o teškoj problematičnoj astmi (engl. *severe problematic asthma*). Pristup teškoj astmi započinje preispitivanjem čimbenika koji su najčešće u podlozi neuspjeha liječenja: nepravilne tehnike primjene inhalacijske terapije, neredovitog pridržavanja terapije, izloženosti alergenima i onečišćivačima zraka i neprepoznatih komorbiditeta, uz preduvjet prethodno potvr-

đene dijagnoze astme. Ako se navedenim intervencijama postigne zadovoljavajuća kontrola bolesti, radi se o teško liječivoj astmi (engl. *difficult to treat asthma*). Kod manjeg broja djece, nakon potvrde dijagnoze astme i uz primjenu višeg stupnja liječenja (nakon što su isključene bolesti druge etiologije i terapijski zbrinuti eventualni komorbiditeti), ne postiže se primjerena (potpuna) kontrola bolesti, odnosno, prelazak na niži stupanj terapije dovodi do pogoršanja. To obilježava tešku astmu (raniji naziv teška rezistentna astma, engl. *severe therapy resistant asthma*). Rezistencija na terapiju odnosila se do sada na nedjelotvornost ICS-a ali, s obzirom na učinkovitost biološke terapije, rezistentna astma je sve manje prihvatljiv naziv. Iako se definicija teške astme različitih stručnih društava razlikuje, zajedničko svima je loša kontrola bolesti i pojava egzacerbacija unatoč primjeni visokog stupnja liječenja (7-13). Najšire primjenjivana je definicija Globalne inicijative za astmu (engl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) prema kojoj je astma teška ukoliko pravilna i redovita primjena visokih doza ICS-a uz LABA-e, ne dovodi do kontrole bolesti, odnosno pokušaj primjene nižeg stupnja liječenja uzrokuje pogoršanja. Visoke dnevne doze ICS-a za djecu od šest do 11 godina su: budesonid > 400 mcg, flutikazon propionat > 200 mcg, ciklezonid > 160 mcg, a iznad 12 godina su: budesonid > 800 mcg, flutikazon propionat > 500 mcg, ciklezonid > 320 mcg (8, 9).

U razmatranju naziva i definicije teške astme, koriste se i nazivi refraktorna astma, kao i *brittle* astma (u prijevodu „krhka“ astma), koje nisu strogo razgraničene te ih neki autori, iako neopravdano, koriste izmjenično s nazivom teške astme (14). Refraktorna astma odgovara prvenstveno širem kliničkom sindromu teške astme koju treba dijagnostički i terapijski suziti na određeni fenotip, a koristi se i u užem smislu prividno teške astme (npr. zbog nepridržavanja liječenja ili pogrešne tehnike udisanja inhalacijskih lijekova, ili zanemarivanja ekspozicijske profilakse itd.), dok je *brittle* astma ostala izvan suvremenih pojmovnih kategorija, a svojevremeno se odnosila na djecu s prividno dobro kontroliranom bolesti koja su zapadala u iznenadne i teške egzacerbacije. Danas bi dijete s *brittle* astmom pripadalo u najširu kategoriju teške astme s potrebom standardne dijagnostičke obrade.

EPIDEMIOLOGIJA

Epidemiološki podaci o teškoj astmi oskudni su zbog niske prevalencije, malobrojnih populacijskih studija i primjene različitih metodoloških kriterija. Prevalencija teške astme, prema kohortnim studijama iz sjeverne Europe, procjenjuje se na 2 do 5 bolesnika na 1000 djece, odnosno 2 - 5% u djece s astmom (15, 16). Ukoliko se prevalencija procjenjuje prema stupnju liječenja, visoke doze ICS-a propisuju se u

oko 5% djece s astmom (17, 18). Smrtnost od astme u dječjoj dobi procjenjuje se između 0 i 0,09 na 100 000 djece godišnje u europskim zemljama (19). Međutim, definicija teške astme temeljena na kontroli ili stupnju liječenja ne odražava stvarni rizik za bolesnika. Naime, prema podacima registra umrlih od astme u Velikoj Britaniji, bolesnici koji su umrli od astme, prethodno su bili klasificirani kao blaga do umjereno teška astma. Rizik smrtnosti od astme povećavaju egzacerbacije astme zbog kojih je pacijent morao biti liječen u bolnici, odnosno povećani broj posjeta hitnoj službi u posljednjih 12 mjeseci (20). Brojnim istraživanjima pokušalo se utvrditi rizične čimbenike za tešku astmu. Međutim, rezultati tih istraživanja su neujednačeni. Povezanost je uočena s pojavom simptoma astme u prve tri godine života, narušenom plućnom funkcijom u dojenačkom razdoblju, bronhalnom hiperreakтивношću, opstrukcijskim smetnjama ventilacije, povišenom frakcijom izdahnutog dušičnog oksida (engl. *fractional exhaled nitric oxide*, FeNO) i gubitkom plućne funkcije tijekom odrastanja. Također, alergijska senzitivizacija povezana je s teškom astmom u školskoj dobi. Poznato je kako istodobna izloženost alergenu i virusnoj infekciji povećava rizik hospitalizacija zbog astme (21). Radovi koji prikazuju serije bolesnika upućuju na veću pojavnost teške astme u dobi 12 do 15 godina, bez razlike u spolu, dok je u kohortama djece s teškom astmom (engl. *Severe Asthma Research Program III*, SARP) prosječna dob bolesnika 11 do 12 godina. Nije uočena razlika po spolu, etničkoj pripadnosti, duljini trajanja bolesti ni indeksu tjelesne mase. Djeca s teškom astmom imala su lošiju plućnu funkciju, dok se biomarkeri atopije [eozinofili, FeNO, ukupni i specifični imunoglobulin E (IgE)] nisu razlikovali u odnosu na djecu s blagom/umjerenom astmom (22-24).

PROCJENA ASTME I PRIDRUŽENIH BOLESTI

Potvrda dijagnoze astme

Simptomi sipnje, dispneje, kašlja i stezanja u prsima su klinička prezentacija astme, ali nisu specifični samo za astmu. Dijagnoza astme započinje detaljnom anamnezom, što uključuje što više podataka o obitelji, perinatalnom razdoblju i ranom djetinjstvu, s posebnim osvrtom na simptome, varijabilnost njihovog intenziteta i učestalosti, pokretače simptoma poput virusnih infekcija, alergena, tjelesnog napora, promjena meteoroloških uvjeta, emocionalnih promjena i iritansa. Sljedeći je korak klinički pregled, auskultacija pluća, mjerenje plućne funkcije – spirometrija, impulsna oscilometrija, FeNO, bronhodilatacijski i bronhoprovokacijski test, te provjera atopije (kožni ubodni test, engl. *prick* test; ukupni i specifični IgE). I u uvjetima kada simptomi jasno upućuju na astmu, pogotovo kod teške astme, neophodno je isključiti alternativne dijagnoze. Opstrukcijske smetnje ventilacije

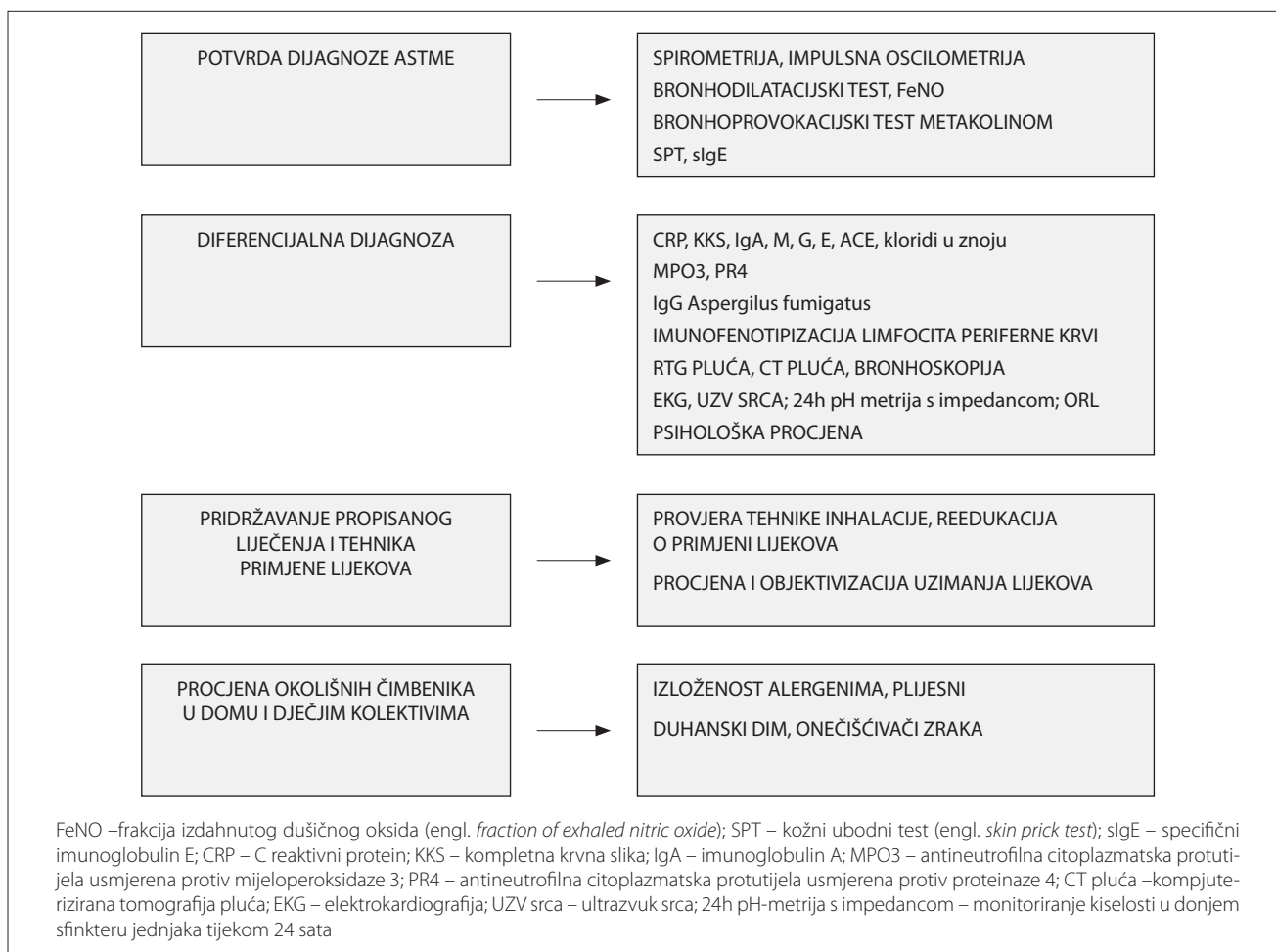
uočene u spirometriji bolesnika s astmom mogu se vidjeti i kod bronhiektazija, primarne cilijarne diskinezije, obliterirajućeg bronhiolitisa, sarkoidoze, stranog tijela ili tumorskih tvorbi u prsnoj koži. Dispneja u odsutnosti drugih simptoma može biti znak teže anemije, kardiovaskularnih bolesti i pretilosti. Kašalj, pogotovo noćni, može biti simptom astme, ali treba isključiti akutne i kronične infekcije, intersticijske bolesti pluća, orofaringealnu disfunkciju i aspiraciju, gastroezofagusnu refluksnu bolest i srčanu insuficijenciju. Također je potrebno isključiti imunodeficijencije s kroničnim infekcijama pluća i sinusa, cističnu fibrozu, bronhopulmonalnu displaziju, kongenitalne anomalije pluća, disfunkciju glasnica. U školske djece i adolescenta napadaji panike i anksioznosti mogu nalikovati na napadaj astme i mogu se javiti u noću (slika 1).

Pridružene bolesti

Nakon potvrde dijagnoze astme i isključenja alternativnih dijagnoza, slijedi traganje za komorbiditetima (pridruženim bolestima). U kohorti djece s teškom astmom (SARP), u samo njih 20% uočeni su komorbiditeti poput rinosinuitisa, gastroezofagusnog refluksa i pretilosti (25). Druga kohorta (engl. *Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome*, U-BIOPRED) bilježi visoku zastupljenost alergijskog rinitisa (65%) i alergije na hranu (40%) (24). Za razliku od jasne povezanosti alergijskog rinitisa i astme kroz koncept jedinstvenog dišnog puta, odnos između gastroezofagusnog refluksa i astme još je predmet istraživanja. Za sada nema jasnih dokaza koji potvrđuju njihovu uzročnu povezanost (26). Prema podacima iz literature u 15% djece s teškom astmom može se uočiti disfunkcijsko disanje koje uključuje hiperventilaciju i disfunkciju glasnica (27). Postojanje opstrukcije gornjeg dišnog puta u smislu opstrukcijske apneje tijekom spavanja treba razmotriti i u teškoj astmi, pogotovo ako je pridružena pretilost.

Bolesti koje su pridružene astmi i pridonose težini simptoma su alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABA) i s vrlo rijetkom učestalošću eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom. ABA se nalazi u 1 do 2% djece s astmom, s većom učestalošću u teškoj astmi, a obilježena je senzitivizacijom te IgE i IgG specifičnim za *Aspergillus fumigatus*. Manifestira se produktivnim kašljem, a na radiološkim snimkama pluća uočavaju se migratorna zasjenjenja. Eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom je vaskulitis (Churg-Strauss), kojemu prethode simptomi astme koji se ne ublažavaju primjenom ICS-a (28).

Potvrda dijagnoze astme te otkrivanje komorbiditeta neophodno je u bolesnika kod kojih nema povoljnog odgovora na primjenu protuupalnog liječenja, a važna je i procjena uzrokuje li pridružena bolest pogoršanja. Pridružene bolesti



SLIKA 1. Potvrda dijagnoze astme i procjena modificirajućih čimbenika

zahtijevaju specifično liječenje, a ukoliko ih isključimo, treba liječiti tešku astmu.

PRIDRŽAVANJE PROPISANE PRIMJENE LIJEKOVA

U pristupu bolesniku s nekontroliranom astmom potrebno je provjeriti čimbenike koji mogu utjecati na učinkovitost lijekova (prvenstveno kontrolora bolesti). U razgovoru s bolesnikom i/ili roditeljem nastojimo saznati: odgovara li propisani lijek dozom i inhalacijskom napravom uzrastu i mogućnostima inhalacije djeteta, primjenjuje li se lijek preko zračne komorice, kakva je inhalacijska tehnika te educiramo roditelje i bolesnika o primjeni lijekova. Najčešći problem na koji nailazimo je loše pridržavanje terapije (adherencija) koje možemo kvantificirati stupnjem stvarne primjene lijeka u odnosu na ono što je propisao liječnik (29). Slaba adherencija česta je u bolesnika s astmom. Procjenjuje se da kao problem postoji u 45 - 55% (ili čak do 70%) svih bolesnika, uključujući i djecu i odrasle (30-32).

Dobrim pridržavanjem liječenja smatra se primjena 80% propisane doze ICS-a. Ona se mijenja tijekom praćenja, a može

biti lošija namjerno (npr. zbog straha od nuspojava) i nena-mjerno (npr. zbog troškova ili zaborava). Neophodna je klinička procjena pridržavanja terapije kroz razgovor s roditeljima i djetetom, te provjera propisivanja i preuzimanja preporučenog lijeka kod nadležnog pedijatra. Smjernice Britanskog torakalnog društva preporučuju godišnju objektivizaciju adherencije primjenom elektronskih naprava za nadzor uzimanja lijekova u svih bolesnika s nekontroliranom astmom, a pogotovo prije povećanja terapije (33). Elektronske naprave za nadzor uzimanja lijekova omogućuju uvid u uzimanje inhalacije automatskim bilježenjem datuma i vremena aktivacije naprave s lijekom. Objektivizacija u procjeni adherencije primjenom ovih naprava pokazuje kako samo 42% djece ima dobru adherenciju (tj. > 80% propisane terapije), a na temelju praćenja mogu se izdvojiti 4 skupine djece: 1) dobro pridržavanje s poboljšanom kontrolom (24%, vjerojatno ranije loša adherencija); 2) dobro pridržavanje s lošom kontrolom (18%, teška astma rezistentna na terapiju); 3) loše pridržavanje s dobrom kontrolom (26%, vjerojatno pre-tretirani); 4) loše pridržavanje s lošom kontrolom (32%). Dakle u ukupnom broju djece s astmom, samo njih 18% ima tešku as-

tmu (uz dobru adherenciju uočava se loša kontrola astme) (31). Uočeni su pozitivni rezultati primjene elektronskih naprava u poboljšanju pridržavanja kroničnog liječenja kroz smanjenje broja egzacerbacija koje zahtijevaju primjenu oralnih steroida i hospitalizacija (34). Međutim, primjena elektronskih naprava nije dostupna u svim sredinama, a smatra se kako njihova primjena, kao izdvojeni postupak nije dovoljna u poboljšanju pridržavanja propisanog liječenja. Naime, složene i promjenjive intervencije za poboljšanje adherencije, da bi bile uspješne, trebaju biti prilagođene osobno svakom bolesniku. Predložena je, kao način objektivizacije adherencije, primjena testa supresije frakcije izdahnutog dušičnog oksida (normalizacija FeNO nakon razdoblja izravnog nadziranja primjene ICS-a). Nadziranje uzimanja ICS-a može se provoditi tijekom hospitalizacije ili pomoću elektroničkih naprava za udaljeni nadzor (35).

Objektivne procjene pridržavanja liječenja pokazuju kako 20% do 30% bolesnika s nekontroliranom astmom, odnosno problematičnom, teškom astmom, ima tešku rezistentnu astmu. Važno je izdvojiti skupinu s lošom adherencijom i lošom kontrolom bolesti unatoč svim mjerama za poboljšanje pridržavanja terapije. U ovoj skupini zabilježen je i veći mortalitet od astme. Naime, njima je jedina terapijska opcija primjena bioloških lijekova u bolničkim uvjetima, iako njihova astma u osnovi nije rezistentna na kortikosteroide (36).

ČIMBENICI OKOLIŠA

Procjena izloženosti i utjecaja okolišnih čimbenika u domu, školi, vrtiću i drugim prostorima boravka, važan je korak u tražanju za uzrocima nekontrolirane astme, pri čemu značajnu ulogu može imati kućni posjet i izvješće educirane medicinske sestre (27). U bolesnika s alergijskom astmom za kontrolu bolesti važna je kontrola izloženosti alergenima u neposrednom okolišu. Stoga je potrebna trajna evaluacija izloženosti. Egzacerbacije astme te pogoršanje kontrole bolesti mogu pokrenuti izloženost alergenima unutrašnjih prostora poput alergena grinje iz kućne prašine, alergena psa, mačke, žohara, plijesni i gljivica te alergenima vanjskog prostora poput alergena peludi ili plijesni (37). Senzitivizacija na gljivice i plijesni i nekontrolirana izloženost povezani su s fenotipom teške astme. Teška astma s fungalnom senzitivizacijom (engl. *severe asthma with fungal sensitization*), fenotip je teške astme, opisane u djece i odraslih. Definira se kao teška astma, rezistentna na terapiju, sa senzitivizacijom na gljivice (pozitivan kožni ubodni test ili specifični IgE na jednu od 7 gljivica: *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium chrysogenum*, *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Botrytis cinerea*), s IgE-om <1,000 IU/ml i negativnom serologijom (IgG) na *Aspergillus fumigatus* (38). Nisu do kraja razjašnjeni mehanizmi uključeni u nastanak ovog fenotipa, iako se istražuje moguća uloga IL-33. Nema jasnih prepo-

ruka u liječenju, a smanjenje izloženosti i primjena antifungalne terapije doveli su do sporadičnih poboljšanja. Neprimjerene i štetne životne navike modernih obitelji te zagađenje okoline mogu utjecati na pogoršanje kontrole, ali i napadaje astme. Izloženost duhanskom dimu (kroz pasivno, aktivno pušenje ili e-cigarete), onečišćivačima zraka i iritansima (poput osvježivača zraka i aerosolnih sprejeva), poznati su pokretači simptoma astme (39, 40).

PSIHOSOCIJALNI ČIMBENICI

Napadaji astme mogu biti potaknuti akutnim i kroničnim stresom. Postoje tumačenja da to može dovesti do pojačanja eozinofilne upale u dišnom putu (41). U djece s teškom astmom, kao i među članovima njihovih obitelji, češće se uočava anksioznost i depresija. S obzirom na složenost odnosa, ostaje za razjasniti jesu li anksioznost i depresija uzroci ili posljedica teške astme. U slučajevima s dokazanim psihičkim poteškoćama neophodno je individualno liječenje (42).

ULOGA NASLJEĐA I PRIROĐENE IMUNOSTI U TEŠKOJ ASTMI

Do sada je objavljen mali broj genetičkih istraživanja u teškoj astmi dječje dobi koja upućuju na mogući utjecaj nasljeđa na težinu bolesti. Najčešća opisana povezanost je s kromosomskom regijom 17q12-21 i genom *CDHR3* (engl. *cadherin-related family member 3*). Genomska regija 17q12-21 kontrolira ekspresiju gena *ORMDL3* (engl. *ORM1 like protein 3*) (43), za koji se smatra da je uključen u sintezu sfingolipida, regulaciju eozinofila i receptora za međustaničnu adhezijsku molekulu-1 (engl. *intercellular adhesion molecule-1 receptor*, ICAM1). Ovo djelomično objašnjava povezanost egzacerbacija astme s infekcijama rinovirusom (RV) i njegovom ulogom u patogenezi astme. Nadalje, gen *CDHR3* kodira sintezu proteina CDHR3 koji je receptor za rinovirus-C (RV-C), a rizična varijanta je povezana sa snažnijim vezanjem i replikacijom ovog virusa. Upravo ova rizična varijanta mogla bi biti terapijski cilj za prevenciju RV infekcije i egzacerbacije astme (44). Neprimjereni odgovor prirodne imunosti na virusne infekcije također može pridonijeti težini astme i sklonosti egzacerbacijama (45, 46). Naime, uočeno je kako djeca s teškom astmom u odgovoru na infekciju RV imaju smanjenu proizvodnju interferona. Za sada ova saznanja nemaju kliničku primjenu.

ZAKLJUČAK

Pristup djetetu s astmom koja je nekontrolirana unatoč primjeni visokih doza inhalacijskih kortikosteroida ili kombiniranih lijekova treba biti temeljen na provjeri točnosti dijagnoze astme uzimajući u obzir druge bolesti i stanja sa slič-

nim simptomima te na otkrivanju mogućih komorbiditeta koji onemogućavaju postizanje kontrole bolesti. Iznimno je važno provjeriti bolesnikovu adherenciju – tehniku primjene inhalacijske terapije, pridržavanja svih mjera liječenja i preporuka za kontrolu okolišnih čimbenika. Ukoliko je astma i dalje nekontrolirana, radi se o teškoj astmi, kojoj treba odrediti klinički fenotip i endotip pomoću dostupnih specifičnih biomarkera te započeti liječenje odgovarajućim biološkim lijekom.

LITERATURA

- Asher MI, Montefort S, Björkstén B et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0
- Aberle N, Kljaić Bukvić B, Blekić M et al. Allergic Diseases and Atopy Among Schoolchildren in Eastern Croatia. *Acta Clin Croat*. 2018;57:82-90. doi: 10.20471/acc.2018.57.01.09
- Banac S, Rožmanić V, Manestar K et al. Rising trends in the prevalence of asthma and allergic diseases among school children in the north-west coastal part of Croatia. *J Asthma*. 2013;50:810-4. doi: 10.3109/02770903.2013.803115
- Banac S, Tomulić KL, Ahel V et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J*. 2004;45:721-6. PMID: 15578806
- Gudelj I, Mrkić Kobal I, Munivrana Škvorc H et al. Intraregional differences in asthma prevalence and risk factors for asthma among adolescents in Split-Dalmatia County, Croatia. *Med Sci Monit*. 2012;18:Ph43-50. doi: 10.12659/msm.882609
- Munivrana H, Vorko-Jović A, Munivrana S, Kursar M, Medlobi-Gluhak M, Vlahek P. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. *Med Sci Monit*. 2007;13:Cr505-9. PMID: 17968298
- British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. BTS/SIGN British guideline on the management of asthma. 2020 [Pristupljeno 8.04.2022.] Dostupno na: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>.
- Diagnosis and management of difficult-to-treat and severe asthma. 2019 [Pristupljeno 8.04.2022.] Dostupno na: <https://ginasthma.org/severeasthma/>.
- Global Initiative for Asthma. 2021 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021 [Pristupljeno 8.04.2022.] Dostupno na: <https://ginasthma.org/reports/>.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:926-38. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013
- Hedlin G, Bush A, Lørdrup Carlsen K et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J*. 2010;36:196-201. doi: 10.1183/09031936.00104809
- Holguin F, Cardet JC, Chung KF et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55. doi: 10.1183/13993003.00588-2019
- Graziani E, Petroianni A, Terzano C. Brittle asthma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004;8(4):135-8. PMID: 15636398
- Nordlund B, Melén E, Schultz ES, Grönlund H, Hedlin G, Kull I. Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. *Respir Med*. 2014;108:1234-7. doi: 10.1016/j.rmed.2014.05.015
- Lang A, Carlsen KH, Haaland G et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy*. 2008;63:1054-60. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01672.x
- Elkout H, Helms PJ, Simpson CR, McLay JS. Changes in primary care prescribing patterns for paediatric asthma: a prescribing database analysis. *Arch Dis Child*. 2012;97:521-5. doi: 10.1136/adc.2010.206268
- Turner S, Thomas M, von Ziegenweid J, Price D. Prescribing trends in asthma: a longitudinal observational study. *Arch Dis Child*. 2009;94:16-22. doi: 10.1136/adc.2008.140681
- World Health Organization. European Health Information Gateway. SDR(0-14), Asthma, per 100 000. 2020 [Pristupljeno 8.04.2022.] Dostupno na: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfamdb_126-sdr-0-14-asthma-per-100-000/.
- Levy ML, Winter R. Asthma deaths: what now? *Thorax*. 2015;70:209-10. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206800
- Custovic A, Martinez F. The Epidemiology of Severe Childhood Asthma. U: Forno E, Saglani, S, urednici. *Severe Asthma in Children and Adolescents*. Cham: Springer 2020. str 3-28
- Panicar JR, Kenia P, Silverman M, Grigg J. Intramuscular triamcinolone for difficult asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39:421-5. doi: 10.1002/ppul.20176
- Teague WG, Phillips BR, Fahy JV et al. Baseline Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: Differences with Age. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:545-54.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.032
- Fleming L, Murray C, Bansal AT et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J*. 2015;46:1322-33. doi: 10.1183/13993003.00780-2015
- Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:382-9. e1-13. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.015
- Holbrook JT, Wise RA, Gold BD et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *Jama*. 2012;307:373-81. doi: 10.1001/jama.2011.2035
- Bracken M, Fleming L, Hall P et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child*. 2009;94:780-4. doi: 10.1136/adc.2008.152140
- Fina A, Dubus JC, Tran A et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in children: Data from the French RespiRare® cohort. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53:1640-50. doi: 10.1002/ppul.24089
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003. [Pristupljeno 11.05.2021.] Dostupno na: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/.
- Chan AH, Stewart AW, Foster JM, Mitchell EA, Camargo CA, Jr., Harrison J. Factors associated with medication adherence in school-aged children with asthma. *ERJ Open Res*. 2016;2. doi: 10.1183/23120541.00087-2015
- Jochmann A, Artusio L, Jamalzadeh A et al. Electronic monitoring of adherence to inhaled corticosteroids: an essential tool in identifying severe asthma in children. *Eur Respir J*. 2017;50. doi: 10.1183/13993003.00910-2017
- Lee J, Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Mackay A, Hoy R et al. Nonadherence in the era of severe asthma biologics and thermoplasty. *Eur Respir J*. 2018;51. doi: 10.1183/13993003.01836-2017
- BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma. [Pristupljeno 8.04.2022.] Dostupno na: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>.
- Morton RW, Elphick HE, Rigby AS et al. STAA: a randomised controlled trial of electronic adherence monitoring with reminder alarms and feedback to improve clinical outcomes for children with asthma. *Thorax*. 2017;72:347-54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208171

35. Heaney LG, Busby J, Bradding P et al. Remotely Monitored Therapy and Nitric Oxide Suppression Identifies Nonadherence in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:454-64. doi: 10.1164/rccm.201806-1182OC
36. Selby L, Saglani S. Severe asthma in children: therapeutic considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(2):132-40. doi: 10.1097/ACI.0000000000000521
37. Sala KA, Carroll CL, Tang YS, Aglio T, Dressler AM, Schramm CM. Factors associated with the development of severe asthma exacerbations in children. *J Asthma.* 2011;48(6):558-64. doi: 10.3109/02770903.2011.585411
38. Castanhinha S, Sherburn R, Walker S et al. Pediatric severe asthma with fungal sensitization is mediated by steroid-resistant IL-33. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):312-22.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.016
39. Rottier BL, Eber E, Hedlin G et al. Monitoring asthma in childhood: management-related issues. *Eur Respir Rev.* 2015;24(136):194-203. doi: 10.1183/16000617.00003814
40. Licari A, Brambilla I, Marseglia A, De Filippo M, Paganelli V, Marseglia GL. Difficult vs. Severe Asthma: Definition and Limits of Asthma Control in the Pediatric Population. *Front Pediatr.* 2018;6:170. doi: 10.3389/fped.2018.00170
41. Liu LY, Coe CL, Swenson CA, Kelly EA, Kita H, Busse WW. School examinations enhance airway inflammation to antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(8):1062-7. doi: 10.1164/ajrccm.165.8.2109065
42. Goodwin RD, Fergusson DM, Horwood LJ. Asthma and depressive and anxiety disorders among young persons in the community. *Psychol Med.* 2004;34(8):1465-74. doi: 10.1017/s0033291704002739
43. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1211-21. doi: 10.1056/NEJMoa0906312
44. McGeachie MJ, Wu AC, Tse SM et al. CTNNA3 and SEMA3D: Promising loci for asthma exacerbation identified through multiple genome-wide association studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1503-10. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.039
45. Custovic A, Belgrave D, Lin L et al. Cytokine Responses to Rhinovirus and Development of Asthma, Allergic Sensitization, and Respiratory Infections during Childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(10):1265-74. doi: 10.1164/rccm.201708-1762OC
46. Edwards MR, Regamey N, Varelle M et al. Impaired innate interferon induction in severe therapy resistant atopic asthmatic children. *Mucosal Immunol.* 2013;6(4):797-806. doi: 10.1038/mi.2012.118

SUMMARY

The approach to a child with severe asthma

Blaženka Kljaić Bukvić, Irena Ivković-Jureković, Marta Navratil, Marijana Rogulj, Davor Bandić, Jadranka Kelečić, Silvije Šegulja, Darko Richter

Severe asthma is considered a complex and heterogeneous disease, which includes different phenotypes, defined in terms of both clinical and molecular characteristics and underlining endotypes. It is estimated that severe asthma affects 2-5% of all children with asthma. It occurs more frequently in children older than ten years of age, with a slight prevalence among the male sex. Although severe asthma is uncommon, this group of children has an increased risk of drug side effects and life-threatening exacerbations that impair quality of life. Also, the financial burden from medication, scheduled and unscheduled doctor visits, hospitalizations and absence from school and work by parents have to be considered. There is no uniform definition of severe asthma, but the common characteristic is the need for maximal maintenance therapy, including high-dose inhaled steroids, long-acting beta-agonists, and/or leukotriene receptor antagonists/theophylline. Despite the highest doses of maintenance therapy, patients with severe asthma fail to control the disease. Uncontrolled asthma has to be re-evaluated by confirming the diagnosis and modifying factors contributing to symptoms and exacerbations like poor adherence, environmental risks (persistent allergen and pollutant exposure) and comorbidities (upper airway disease, gastroesophageal reflux, obesity, anxiety).

Children with poor asthma control due to misdiagnosed asthma, poor adherence or environmental risks have difficult-to-treat asthma, whereas children who still have poor control despite re-education to improve adherence and modification of environmental risks have severe, therapy-resistant asthma.

The approach to children with difficult-to-treat-asthma, which includes systematic evaluation and acting on modifying factors, enables achieving the long-term goals of asthma treatment in approximately two-thirds of patients. The remaining children, whose asthma is still uncontrolled despite optimized therapy, have severe, therapy-resistant asthma. Those children are candidates for biological treatment based on the determination of phenotypic features.

Key words: ASTHMA; CHILD