

# Od fenotipa do biološkog liječenja teške astme

Blaženka Kljaić Bukvić<sup>1</sup>, Irena Ivković-Jureković<sup>2</sup>, Marta Navratil<sup>3</sup>, Marijana Rogulj<sup>4</sup>, Davor Bandić<sup>5</sup>, Jadranka Kelečić<sup>6</sup>, Silvije Šegulja<sup>7</sup>, Darko Richter<sup>8</sup>

*Teška astma je složena i heterogena bolest koja kliničara stavlja pred težak zadatak razlikovanja bolesnika prema rizičnim manifestacijama bolesti (fenotipovi) i specifičnim patofiziološkim mehanizmima u podlozi bolesti (endotipovi), a sve u cilju odabira što učinkovitijeg liječenja prilagođenog potrebama pojedinog bolesnika.*

*Dosadašnja istraživanja i pokušaji fenotipiziranja bolesnika s astmom, pa tako i teškom astmom, kod djece nisu dovela do jednoznačnog zaključka, osim već otprije poznatih činjenica da najveći dio djece ima atopiju s višestrukim preosjetljivostima (nerijetko kombinacija nutritivnih i aeroalergena, uloga plijesni), reverzibilnu bronhopneumoniju i rane znakove remodelacije bronha. Samo mali broj djece ima trajnu bronhopneumoniju (FEV1 < 80%). Endotipovi teške astme ne razlikuju se od onih opisanih u astmi općenito: tip 2 (visoki Th2; eozinofili u serumu i sputumu, visoki IgE, FeNO; ključni citokini IL-4, IL-5, IL-13) i ne-tip 2 (niski Th2, neutrofilna, paucigranulocitna ili miješana upala; ključni citokini IL-8, IL-17, IL-22). Tip 2 je češći endotip kod djece i za njega postoji dostupna i odobrena biološka terapija (anti-IgE i anti-IL-5). Ne-tip 2 je rjeđi endotip, obilježen općenito ograničenim terapijskim opcijama, među kojima se razmatra primjena azitromicina.*

*Teška astma, iako kod djece rijetko zastupljena, predstavlja rizični fenotip koji ozbiljno narušava kvalitetu života. Pažljivo praćenje bolesnika i određivanje temeljnog endotipa omogućuje izbor i primjenu ciljanog i personaliziranog liječenja.*

**Ključne riječi:** ASTMA; DIJETE; FENOTIP; BIOLOŠKA TERAPIJA

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> Odjel za pedijatriju NMB Vukovar, Županijska 35, 32 000 Vukovar

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> 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

<sup>8</sup> 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

Prístup teškoj astmi započinje detaljnom procjenom djeteta s teško liječivom astmom, u kojemu je prvi korak potvrditi dijagnozu astme, isključiti bolesti s istom i sličnom kliničkom slikom, liječiti pridružene bolesti, provjeriti pridržavanje uputa o propisanom liječenju te kontrolirati rizične čimbenike iz okoline. Ukoliko je i nakon promjene ovih modificirajućih čimbenika potrebna primjena visokih doza inhalacijskih kortikosteroida (engl. *inhaled corticosteroids, ICS*) uz dugodjelujuće  $\beta 2$  agoniste (engl. *long acting  $\beta 2$  agonists, LABA*), kako bi se postigla kontrola bolesti, odnosno pokušaj primjene nižeg stupnja liječenja uzrokuje pogoršanja, radi se o teškoj rezistentnoj astmi (1). U ukupnom broju djece s astmom, teška astma prisutna je u 2 do 5% slučajeva, a među njima otprilike jedna trećina ima tešku rezistentnu astmu (2, 3). Iako nisko zastupljen kod djece, ovaj fenotip predstavlja zdravstveno i financijsko opterećenje za bolesnika, obitelj i zdravstveni sustav.

U liječenju teške astme, uz već uvedene visoke doze ICS-a i LABA-a, potrebno je uvesti dodatnu terapiju u obliku bioloških lijekova. Odabir biološkog lijeka temelji se na određivanju fenotipskih obilježja, ali i endotipskih karakteristika astme u svrhu optimalnog liječenja za pojedinog bolesnika.

## FENOTIPOVI I ENDOTIPOVI TEŠKE ASTME

Fenotip je skup značajki koje se vide na pojedincu kao rezultat međudjelovanja njegova genotipa i okoliša. U djece s kliničkim kriterijima za tešku astmu, u fenotip pripadaju i obilježja koja otkrivamo različitim pretragama: eozinofilija (da/ne), atopija (da/ne), visoke i višestruke alergijske senzitivizacije (da/ne), plućna funkcija. Sljedeći je korak definiranje endotipa. Endotip se može smatrati posebnim podtipom određenog stanja kojeg određuje točno definirani patobiološki mehanizam. Utvrđivanje endotipa u teškoj astmi dobiva sve više na značenju zbog velikog broja bioloških lijekova koji djeluju na upale tipa 2.

Dva su glavna endotipa u astmi/teškoj astmi temeljena na prisutnosti upale potaknute pomoćničkim T limfocitima (engl. *T-helper 2, Th2*) (4). S obzirom na prevladavajući upalni put razlikujemo: *tip 2* (engl. *T2-high asthma*) s predominacijom Th2 citokinskog profila: IL-4, IL-5 i IL-13; i *ne-tip 2* (engl. *non-T2 asthma, T2-low asthma*) s predominacijom Th1 ili Th17 (5). Fenotipski, djeca s teškom astmom pretežno su muškog spola, imaju visoku atopiju i višestruku senzitivizaciju na inhalacijske alergene (potvrđenu *prick* testom i sIgE). Iako većina ima opstrukciju dišnog puta koja je reverzibilna na primjenu bronhodilatatora, manja skupina ima FEV1 (forrirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi – FEV1) < 80% i nakon primjene sistemnih kortikosteroida. Preostala skupina djece s teškom astmom (do 50%) ima uredne vrijednosti

plućne funkcije, a težina bolesti je određena učestalim simptomima i egzacerbacijama (4). U cilju što točnije fenotipizacije bolesnika s teškom astmom pokušala se primijeniti analiza *cluster*. U kohorti djece s teškom astmom (engl. *Severe Asthma Research Program III, SARP*), razvrstavanjem na temelju elemenata fenotipa (atopija, vremenski obrasci pojavljivanja smetnji, pokretači simptoma, težina bolesti, spirometrija, vrsta upale u dišnim putovima, odgovor na liječenje) definirane su četiri skupine (*cluster*): 1. kasna pojava astme s urednom plućnom funkcijom; 2. rana pojava alergijske astme s normalnom plućnom funkcijom; 3. rana pojava alergijske astme s umjerenom opstrukcijom bronha; 4. rana pojava alergijske astme s uznapredovalom opstrukcijom bronha. U skupinama 3 i 4 najveći je broj djece s teškom astmom, među njima su najčešći hitni posjeti liječniku i primjena OCS-a (engl. *oral corticosteroids, OCS*). Sve četiri skupine imaju alergijska obilježja (pozitivan *prick* test, periferna eozinofilija, povišeni FeNO). U prvoj su skupini ova alergijska obilježja najmanje zastupljena (6).

U određivanju fenotipa, uz klinička obilježja i mjerenje plućne funkcije, primjenjuju se i biomarkeri, tj. molekule iz krvi ili ostalih tjelesnih tekućina i tkiva koje se mogu objektivno mjeriti, a upućuju na endotip (*tip 2* i *ne-tip 2*). Biološki uzorci za analizu biomarkera mogu se dobiti invazivnim i neinvazivnim metodama. Prema stupnju invazivnosti razlikuju se sljedeći uzorci od najpoštednijih prema invazivnim: mokraćna, izdahnuti plinovi (FeNO), kondenzat izdaha, sputum, krv, bronhalni/nazalni obrisak, bronhoalveolarni ispirak (engl. *bronchoalveolar lavage, BAL*) te bronhalni/nazalni biopat. Broj upalnih stanica u sputumu predstavlja referentni standard za procjenu upale u dišnim putovima odraslih bolesnika, no zbog nezadovoljavajućih analitičkih kriterija i otežanog izvođenja u predškolske djece nije u rutinskoj primjeni. Za razliku od lokalnih biomarkera sistemski biomarkeri lošije odražavaju upalno zbijanje u dišnim putovima, ali su zbog neinvazivnosti primjenjiviji u rutinskoj praksi.

### Neinvazivni biomarkeri tipa 2 upale

**Eozinofili** imaju glavnu ulogu u pokretanju i podržavanju upale tipa 2 te su dominantni tip upalnih stanica u dišnom putu djece s teškom astmom. Više od 300 eozinofila u  $\mu\text{L}$  periferne krvi i  $\geq 2 - 3\%$  eozinofila u sputumu ukazuje na eozinofilnu upalu u astmi. Ove vrijednosti koreliraju s težinom astme i rizikom za egzacerbacije, s pogoršanjem plućne funkcije te su pokazatelj osjetljivosti na kortikosteroide i biološke lijekove: anti-IL5, anti-IL4 i IL-13 (1). Zastupljenost eozinofila u perifernoj krvi mijenja se pod utjecajem alergena, parazitskih infekcija te primjene kortikosteroida (5). Vrijednosti eozinofila u perifernoj krvi ili sputumu ne odražavaju uvijek plućnu eozinofiliju, što se pripisuje i primjeni visokih doza ICS-a (7). Naime, djeca s teškom astmom mogu

imati plućnu eozinofiliju i u odsutnosti periferne eozinofilije, stoga je preporučljivo uzimanje neinvazivnih i invazivnih biomarkera.

*Ukupni (ulgE) i posebno specifični IgE (slgE)* pokazatelji su alergije u astmi. Više od 85% djece s astmom ima alergijsku senzitivaciju uz vrijednost medijana ulgE 386 [115 - 1286] IU/mL (8). Neophodno je provjeriti alergijski status te ulgE, jer ovisno o vrijednostima ulgE, uzimajući u obzir i druge važne kriterije, može biti indicirana biološka terapija anti-IgE-om.

*FeNO* je pokazatelj eozinofilne upale posredovane IL-13 u dišnim putovima. Povišena vrijednost pretkazuje dobar odgovor na terapiju ICS-om. Primjena ICS-a dovodi do snižavanja vrijednosti FeNO u astmi (3), što ga čini korisnim za procjenu adherencije. Vrijednosti FeNO > 19,5 ppb povezane su s dobrom osjetljivošću na omalizumab (9) i dupilumab (1).

*Periostin* je ekstracelularni matriksni protein koji izlučuju epitelne stanice bronha potaknute IL-4 i IL-13, a ima ulogu u remodelaciji, privlačenju eozinofila i proizvodnji sluzi. U dječjoj dobi njegova koncentracija može biti povišena zbog rasta kostiju te pridruženih alergijskih bolesti, što ograničava primjenu u procjeni upale tipa 2. Unatoč ograničenjima, istraživanja pokazuju povišene koncentracije u djece s astmom te korelaciju s hiperreaktivnošću bronha, eozinofilijom i IgE. Upitna je prediktivna vrijednost periostina za tešku astmu (5).

### **Neinvazivni biomarkeri ne-tip 2 upale**

Upale ne-tipa 2 u astmi za sada nemaju jasne kliničke biomarkere. Mogući ekvivalent eozinofilima bili bi *neutrofili* u serumu i sputumu. Međutim, ni neutrofili u serumu ni sputumu nisu pokazatelji upale ne-tipa 2. Periferna neutrofilija može biti pokazatelj infekcije u dišnim putovima bolesnika s astmom, povezana je s gubitkom kontrole bolesti i povećanim rizikom egzacerbacije bolesti (5). *YKL-40* (stoji za *chitinase-like protein* ili CHI3L1) potencijalni je biomarker upale ne-tipa 2 u astmi. Povišena serumska vrijednost YKL-40 je povezana s teškom astmom, oštećenjem plućne funkcije i egzacerbacijama bolesti (10).

### **Invazivni biomarkeri u procjeni upale u dišnom putu**

Rezultati pretraga inducirano sputuma, BAL-a i endobronhalne biopsije pokazuju najčešće eozinofilnu, a u neke djece paucigranulocitnu (nema porasta broja ni eozinofila, ni neutrofila) upalu uz patološke naznake remodelacije bronha. Međutim, nalaz stanica u induciranom sputumu, BAL-u i u sluznici bronha nije ujednačen u svih bolesnika (11). S obzirom na dominaciju eozinofila u biopatu bronha, očekivani nalaz citokina upale tipa 2 - IL-4, IL-5 i IL-13 nije potvrđen u sluznici bronha kod djece, za razliku od odraslih bolesnika

(12, 13). Razlog odsutnosti Th2 citokina može biti supresija visokim terapijskim dozama ICS-a, a i čini se da je u tipu 2 upale u djece dominantna uloga epitelnih citokina IL-25, IL-33 i timusnog stromalnog limfopoetina (engl. *thymic stromal lymphopoietin, TSLP*) te prirodnih limfoidnih stanica (engl. *innate lymphoid cells, ILC*) (8).

Teška astma s fenotipskim obilježjima upale ne-tipa 2 može se vidjeti u malog broja djece (prema SARP istraživanju u 13% djece) i vrlo je rijetka (6). Uloga neutrofila kao biomarkera upale ne-tipa 2 u teškoj astmi dječje dobi nije razjašnjena: npr. nije jasno jesu li uopće neutrofili važni u upali, djeluju li zaštitno, ili su samo nevažan nalaz u biopatu sluznice. Naime, istraživanja pokazuju kako djeca unatoč značajnije većoj neutrofilnoj aktivaciji u BAL-u nemaju teže kliničke simptome, a i veća neutrofilna infiltracija sluznice bronha nije povezana s lošijom plućnom funkcijom, težim simptomima i primjenom viših doza ICS-a, što bi bilo očekivano s obzirom na nalaze u odrasloj populaciji (4).

Također, i za IL-17 za kojeg se očekivalo da će biti vrijedan biomarker za upalu ne-tipa 2 u dječjoj astmi, istraživanja nisu pokazala ujednačene rezultate. Naime, neki autori uočavaju povišene koncentracije u IL-17 u BAL-u kod teške astme u djece (14), no ima istraživanja koja to nisu potvrdila u biopatima sluznice bronha (4). Nedovoljno dokaza o ulozi neutrofila i IL-17 u teškoj astmi djece za sada ne opravdava primjenu antineutrofilnih lijekova poput azitromicina ili blokade IL-17. Invazivne pretrage u dječjoj astmi su ograničene i rijetko se indiciraju, zbog čega nema dovoljno podataka za donošenje jednoznačnih zaključaka o značenju biomarkera u djece s upalom ne-tipa 2 (4).

## **BIOLOŠKA TERAPIJA U TEŠKOJ ASTMI**

Jedan od primarnih ciljeva liječenja astme je kontrola postojeće upale dišnih putova kroz smanjenje broja upalnih stanica i solubilnih medijatora, ili blokiranje njihovih učinaka. Lokalni imunološki učinci ICS-a u dišnim putovima bolesnika s astmom uključuju protuupalno aktiviranje i isključivanje ekspresije gena koji utječu na sintezu upalnih i protuupalnih citokina/kemokina, receptora, enzima i adhezivskih molekula i rezultiraju smanjenim preživljavanjem i angažiranjem upalnih stanica (15). Primjena visokih doza ICS-a, a pogotovo njihova sistemna primjena povezana je s nuspojavama, a tešku astmu po definiciji karakterizira neučinkovitost kortikosteroidne terapije. Stoga je razvoj bioloških lijekova donio veliki napredak u terapijskom pristupu teškoj astmi rezistentnoj na kortikosteroide. Ove lijekove odlikuje visoko selektivan mehanizam djelovanja, zasnovan na ciljanoj inhibiciji specifičnih molekula, uz mogućnost smanjenja doze kortikosteroida potrebne za kontrolu bolesti, a time i njihovih nuspojava (16).

Do sada su na tržištu Sjedinjenih Američkih Država i Europe registrirana četiri biološka lijeka za djecu i adolescente, usmjerena na blokadu molekula upale tipa-2 i to: IgE (generički naziv omalizumab), IL-5 (mepolizumab, benralizumab), IL-4/IL-13 (dupilumab). U Hrvatskoj su za djecu od šest godina i stariju za sada registrirani omalizumab i mepolizumab.

### Anti IgE

**Omalizumab** je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo usmjereno protiv IgE. Prvi je biološki lijek razvijen i 2003. godine i registriran za liječenje teške astme. Veže se za slobodni IgE u optoku i snižava njegovu razinu u serumu. Smanjuje ekspresiju receptora za IgE na mastocitima, bazofilima i dendritičnim stanicama, čime inhibira vezivanje slgE (17). Indiciran je za liječenje teške perzistentne astme djece ( $\geq 6$  godina) (1, 17), s povišenim razinom ukupnog IgE ( $>30$  i  $<1500$  IU / mL) i dokazanom senzitivacijom na najmanje jedan cjelogodišnji inhalacijski alergen (1, 18). Primjenjuje se supkutano svaka 2 - 4 tjedna, a doza i učestalost primjene određuju se na temelju tjelesne težine bolesnika i razine ukupnog IgE u serumu (19). Učinkovitost se očituje kroz smanjenje broja egzacerbacija, pogotovo sezonskih egzacerbacija potaknutih virusnim infekcijama, primjene OCS-a, ICS-a, hospitalizacija te kroz poboljšanje plućne funkcije i kvalitete života (20). Ima dobar profil sigurnosti i podnošljivosti. Najčešće prijavljene nuspojave bile su reakcije na mjestu injekcije. Anafilaktičke reakcije zabilježene su adolescenata ( $\geq 1/10,000$  do  $<1/1,000$ ) (21). Istraživanja još uvijek ne daju precizne odgovore o najprikladnijim biomarkerima za uvođenje i nadziranje uspješnosti terapije, o optimalnom trajanju primjene, dugotrajnom učinku nakon prekida te promjeni ciljne biološke terapije. Za sada je jasno da dobar učinak uočavamo u fenotipu teške astme s višestrukim povezanim alergijskim komorbiditetima, povišenim brojem eozinofila u krvi, visokim razinama ukupnog IgE i FeNO (22, 23). Međutim, ostaju otvorena pitanja o primjeni u djece mlađe od šest godina, u bolesnika s razinama ulgE  $>1500$  IU/mL te u djece s eozinofilnom teškom astmom. Uočena je klinička učinkovitost u djece i s vrijednostima ulgE  $>1500$  IU/mL (24). Djelotvornost primjene procjenjuje se nakon 12 do 16 tjedana liječenja, kada treba razmotriti nastavak ili prekid blokade IgE. U oko 30% bolesnika s teškom astmom izostane odgovor na ovaj oblik liječenja (3, 25). Smatra se kako je u bolesnika s pozitivnim odgovorom na liječenje korisno produljiti liječenje do najmanje dvije godine (24, 26).

### Anti IL-5

IL-5 regulira aktivaciju, diferencijaciju, izvršnu funkciju, migraciju i preživljavanje eozinofila. Anti-IL-5 se veže za cirkuli-

rajući IL-5, blokira vezivanje IL-5 za alfa lanac kompleksa IL-5 receptora koji je površini eozinofila, te na taj način inhibira signalizaciju putem IL-5. U djece i adolescenata lijekovi koji inhibiraju IL-5 su mepolizumab i benralizumab.

**Mepolizumab** je odobren je za liječenje teške eozinofilne astme u djece starije od šest godina (1, 27). Uključni kriteriji za uvođenje su: eozinofilija  $\geq 150$  stanica/ $\mu$ L u vrijeme laboratorijske obrade i pripreme za terapiju ili  $\geq 300$  stanica/ $\mu$ L u posljednjih godinu dana te više od dvije egzacerbacije koje su liječene sistemnim kortikosteroidima. Preporučena doza mepolizumaba je 100 mg supkutano za djecu  $>12$  godina i 40 mg supkutano za djecu u dobi šest do 11 godina, svakih četiri tjedna (27). Primjena dovodi do smanjenja broja egzacerbacija i primjene OCS-a, poboljšane plućne funkcije, kontrole astme i kvalitete života (28-30), što se koristi u procjeni odgovora na liječenje (31). Smanjenje broja egzacerbacija za 50% nakon 12 mjeseci liječenja, smatra se učinkovitim. Nema jasnih preporuka o duljini trajanja terapije, a istraživanja ističu potrebu dugotrajne terapije, jer prekid primjene 12 mjesecne terapije dovodi do relapsa bolesti nakon 3-6 mjeseci (32). Sigurnosni profil je dobar. Najčešće opisani neželjeni događaji su lokalne reakcije na mjestu injekcije, infekcije dišnih putova, pogoršanja astme, glavobolja i umor (33). Podaci o sigurnosti i učinkovitosti u dječjoj populaciji nadopunjuju se istraživanjima koja su u tijeku jer je u pre-registracijskim istraživanjima lijeka sudjelovao manji broj djece i adolescenata. Uzevši to u obzir, kao i činjenicu kako 85% djece s eozinofilnom upalom u bronhima nema dokaz citokina Th2 profila - IL-4, IL-5, IL-13, mepolizumab je u djece indiciran nakon neuspjeha terapije omalizumabom ili ako nema indikacija za liječenje omalizumabom (3).

**Benralizumab** je monoklonsko protutijelo, odobreno 2017. godine, usmjereno protiv alfa-podjedinice receptora za IL-5 (IL-5Ra) (34). Djeluje kao kompetitivni inhibitor IL-5, vežući se višim afinitetom za alfa-podjedinicu receptora za IL-5. Inhibicija receptora za IL-5, koji je izražen na eozinofilima i bazofilima, dovodi do apoptoze eozinofila i deplecije eozinofila u perifernoj krvi. U SAD je odobren u starijih od 12 godina, a u Europi iznad 18. godine za liječenje teške eozinofilne astme u bolesnika s  $\geq 300$  eozinofila /  $\mu$ L krvi. Primjenjuje se supkutano svaka četiri tjedna prve tri doze, a zatim slijedi održavanje svakih osam tjedana. Klinička ispitivanja pokazala su da se benralizumab dobro podnosi uz malo nuspojava (35).

### Anti IL-4R

IL-4 i IL-13 su interleukini koji reguliraju i pobuđuju upalu tipa 2. IL-4 povećava populaciju Th2-limfocita, potiče diferencijaciju B-limfocita u smjeru proizvodnje IgE te potiče migraciju eozinofila (36). IL-13 utječe na bronhalnu hiperreaktivnost, proizvodnju sluzi i remodeliranje dišnih puteva.

**Dupilumab** je humano monoklonsko protutijelo, odobreno 2018. godine. Vezivanjem za zajedničku alfa podjedinicu receptora za IL-4 i IL-13 inhibira učinak istoimenih citokina. Odobren je za liječenje bolesnika s teškom eozinofilnom astmom. Primjenjuje se od 12 godina života, supkutano (u početnoj dozi 400 mg, potom 200 mg svaka dva tjedna, za osobe lakše od 60 kg, ili početna doza 600 mg, a potom 300 mg svaka dva tjedna, za osobe od 60 ili više kg). Ima dobar profil sigurnosti i učinkovitosti (37). Istraživanja pokazuju učinkovitost kroz smanjenje broja egzacerbacija i simptoma, primjene OCS-a, poboljšanje plućne funkcije, neovisno o eozinofiliji u perifernoj krvi. Naime, u početku liječenja uočavaju se više vrijednosti eozinofila u krvi (inhibicije njihove migracije u tkiva). Utječe na smanjenje biomarkera, poput FeNO-a, serumskog eotaksina-3, periostina i ukupnog IgE-a (38). Najčešće nuspojave su lokalne reakcije na mjestu primjene, infekcije, artralgijske, oralni herpes i konjunktivitis. Odobren je i za liječenje atopijskog dermatitisa i nosne polipoze (37).

### Biolška terapija u istraživanju

Brojna su istraživanja o mogućnostima liječenja teške astme djelovanjem na razne efektorske molekule koje sudjeluju u upalnim mehanizmima nastanka astme. Alarmini, u koje ubrajamo timusni stromalni limfopoietin (TSLP), IL-25 i IL-33, imaju središnju ulogu u pokretanju upalnog odgovora koji uključuje otpuštanje citokina IL-4, IL-5, IL-13, što za posljedicu ima egzacerbaciju astme (eozinofilna upala, proizvodnja sluzi i bronhokonstrikcija). Istražuje se učinak blokade alarmina na kontrolu teške astme (39). Tezepelumab je humano monoklonsko protutijelo koje blokira TSLP, a njegova primjena u adolescenta i odraslih bolesnika dovodi do smanjenja broja egzacerbacija i poboljšanja plućne funkcije (40, 41). Iptekimab je monoklonsko protutijelo usmjereno na blokadu IL-33. Istraživanja o učinkovitosti su u tijeku (39). Brojni su dokazi o ulozi IL-17 i čimbenika tumorske nekroze -  $\alpha$  (engl. *Tumour Necrosis Factor -TNF- $\alpha$* ) u astmatskoj upali ne-tipa 2, međutim pokušaji inhibicije IL-17 i TNF- $\alpha$  za sada nisu pokazali očekivani učinak (42-44).

Biolški lijekovi značajni su doprinos u liječenju astme, no njihova prava klinička korist može se očekivati samo u pravilno odabranih bolesnika. Važno je pažljivo provesti postupak probira bolesnika, uzimajući u obzir relevantne biomarkere, uz individualnu prilagodbu (45, 46). Omalizumab je prvi izbor u alergijskoj eozinofilnoj astmi, s visokom razinom IgE i senzitivacijom na najmanje jedan cjelogodišnji alergen. U bolesnika s eozinofilnom astmom, primjenjujemo biološke lijekove koji inhibiraju učinke IL-5. Izbor pojedinog anti-IL-5 lijeka prepušten je procjeni kliničara, zbog nedostatka uspoređujućih studija. Zadnja terapijska opcija, inhibicija učinaka IL-4 i IL-13 (dupilumab) rezervirana je za bolesnike s

TABLICA 1. Pregled dostupne biološke terapije astme u djece (27, 33, 37, 47, 48)

Fenotip	Endotip	Biomarker	Biolška terapija
Alergijska eozinofilna upala	Tip 2	eo, IgE, FeNO	anti-IgE (omalizumab)
Eozinofilna upala	Tip 2	eo, FeNO	anti-IL-5 (mepolizumab, benralizumab) anti-IL-4R (dupilumab)
Ne-eozinofilna upala	Ne-tip 2	Neutrofili?	–

eo – eozinofil, IgE – imunoglobulin E, FeNO, anti-IL-5 – protutijelo na interleukin 5; anti-IL-4R – protutijelo na zajedničku alfa podjedinicu receptora za IL-4 i IL-13

eozinofilnom astmom. Učinak bioloških lijekova procjenjuje se nakon najmanje četiri mjeseca terapije. Uz postizanje kontrole astme, nastavlja se primjena najmanje 12 mjeseci, iako istraživanja navode potrebu dugotrajne primjene. Ukoliko je astma još uvijek nekontrolirana, preporučuje se prelazak na drugi biološki lijek (1) (Tablica 1).

### Druge terapijske opcije

**Tiotropij**, bronhodilatator, antagonist muskarinskih receptora dugog djelovanja, odobren je u djece starije od 12 godina kao dodatna terapija u liječenju astme u koraku 4 i 5, na temelju radova koji pokazuju kako kontinuirano dodavanje ICS-u značajno popravlja plućnu funkciju (1, 49). Inhibira kontrakciju glatke muskulature bronha i sekreciju sluzi. Uočava se učinak na smanjenje broja egzacerbacija i poboljšanje plućne funkcije (50) u djece predškolske i školske dobi, zbog čega ga se smatra mogućom terapijskom opcijom u koraku 4 i 5, pogotovo u djece sa sniženom plućnom funkcijom ili čestim egzacerbacijama.

Terapija koja se može uzeti u razmatranje za astmu ne-tipa 2 je i *azitromicin*, koji, primijenjen kontinuirano, protuupalnim djelovanjem smanjuje broj egzacerbacija u odraslih osoba s nekontroliranom astmom (51). Iako se, prema preporukama GINA-e (1), može razmotriti u koraku 5 teške astme u odraslih osoba s eozinofilnom i ne-eozinofilnom astmom, nema podataka o sigurnosti i učinkovitosti primjene azitromicina u dječjoj populaciji pa ga za sada ne primjenjujemo za ovu indikaciju.

### ZAKLJUČAK

Pristup djetetu s astmom koja je nekontrolirana unatoč primjeni visokih doza inhalacijskih kortikosteroida ili kombiniranih lijekova, počinje promjenom modificirajućih čimbenika, nakon kojeg slijedi procjena fenotipskih obilježja na kojima se temelji odabir bioloških lijekova za liječenje teške astme. Fenotipska obilježja povezana su s podležećim mehanizmima koji pokreću i održavaju kroničnu upalu u astmi

(tip 2 i ne-tip 2). Biološka terapija je usmjerena upravo na blokadu molekula koje sudjeluju u upali tipa 2 u astmi. Upala ne-tipa 2 u astmi dječje dobi je rijetko prisutna, a primjereno liječenje je još uvijek predmet istraživanja. Primjena biološke terapije je dugotrajna, stoga je potreban redoviti nadzor i procjena uspješnosti liječenja, praćenje simptoma, plućne funkcije, kvalitete života bolesnika i obitelji te otkrivanje mogućih neželjenih reakcija.

## LITERATURA

- Global Initiative for Asthma. 2021 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021 [Pristupljeno 10.04.2022.] Dostupno na: <https://ginasthma.org/reports/>.
- 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(8):1234-7. doi: 10.1016/j.rmed.2014.05.015
- Selby L, Saglani S. Severe asthma in children: therapeutic considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19:132-40. doi: 10.1097/aci.0000000000000521
- Martin Alonso A, Fainardi V, Saglani S. Severe therapy resistant asthma in children: translational approaches to uncover sub-phenotypes. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11:867-74. doi: 10.1080/17476348.2017.1368391
- Licari A, Castagnoli R, Brambilla I et al. Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2018;31:44-55. doi: 10.1089/ped.2018.0886
- 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. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.015
- Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy.* 2013;68:402-6. doi: 10.1111/all.12101
- Bush A. Approach to the Child with Problematic Severe Asthma. In: Leung D, editor. *Pediatric Allergy, Principles and Practice.* Fourth Edition ed: Elsevier; 2021.
- Takahashi K, Meguro K, Kawashima H et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J Asthma.* 2019;56:236-43. doi: 10.1080/02770903.2018.1455855
- Gomez JL, Yan X, Holm CT et al. Characterisation of asthma subgroups associated with circulating YKL-40 levels. *Eur Respir J.* 2017;50. doi: 10.1183/13993003.00800-2017
- Scotney E, Burchett S, Goddard T, Saglani S. Pediatric problematic severe asthma: Recent advances in management. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:1405-15. doi:10.1111/pai.13543
- Bossley CJ, Fleming L, Gupta A et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:974-82.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.059
- Fitzpatrick AM, Higgins M, Holguin F, Brown LA, Teague WG. The molecular phenotype of severe asthma in children. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2010;125:851-7.e18. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.059
- Steinke JW, Lawrence MG, Teague WG, Braciale TJ, Patrie JT, Borish L. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:686-93.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.039
- Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol.* 2011;163:29-43. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01199.x
- Pepper AN, Renz H, Casale TB, Garn H. Biologic Therapy and Novel Molecular Targets of Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:909-16. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.038
- Licari A, Marseglia G, Castagnoli R, Marseglia A, Ciprandi G. The discovery and development of omalizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Discov.* 2015;10:1033-42. doi: 10.1517/17460441.2015.1048220
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal.* 2014;43:343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013
- Licari A, Marseglia A, Caimmi S et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs.* 2014;16:491-502. doi: 10.1007/s40272-014-0107-z
- Teach SJ, Gill MA, Togias A et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1476-85. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.008
- Xolair, INN omalizumab, Summary of product characteristics [Pristupljeno 20.04.2022] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_en.pdf).
- Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:983-9.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.033
- Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;Cd003559. doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4
- Wang KY, Sindher SB, Stinson R, DaVeiga SP. Efficacy and safety of omalizumab in pediatric patients with high immunoglobulin E levels: A case series. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39:289-91. doi: 10.2500/aap.2018.39.4146
- Deschildre A, Marguet C, Langlois C et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J.* 2015;46:856-9. doi: 10.1183/09031936.00008115
- Deschildre A, Roussel J, Drumez E et al. Omalizumab discontinuation in children with severe allergic asthma: An observational real-life study. *Allergy.* 2019;74:999-1003. doi: 10.1111/all.13678
- Highlights of prescribing information. NUCALA safely and effectively. [Pristupljeno 20.04.2022] Dostupno na: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/125526Orig1s000Lb1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125526Orig1s000Lb1.pdf).
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1198-207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
- Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651-9. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60988-x
- Drick N, Seeliger B, Welte T, Fuge J, Suhling H. Anti-IL-5 therapy in patients with severe eosinophilic asthma - clinical efficacy and possible criteria for treatment response. *BMC Pulm Med.* 2018;18:119. doi: 10.1186/s12890-018-0689-2
- Haldar P, Brightling CE, Singapuri A et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:921-3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.026
- Summary of product characteristics-Nucala [Pristupljeno 20.04.2022.] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf) [
- FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128-41. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31322-8
- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115-27. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31324-1

36. Santini G, Mores N, Malerba M et al. Dupilumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(3):357-66. doi: 10.1080/13543784.2017.1282458
37. Plan summary: Dupixent [Pristupljeno 20.04.2022] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/dupixent-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/dupixent-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)
38. Rabe KF, Nair P, Brusselle G et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
39. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, Menzies-Gow AN, Bel EH. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J*. 2020;56(5). doi: 10.1183/13993003.00260-2020
40. Corren J, Parnes JR, Wang L et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936-46. doi: 10.1056/NEJMoa1704064
41. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800-9. doi: 10.1056/NEJMoa2034975
42. Samitas K, Zervas E, Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(1):48-55. doi: 10.1097/mcp.0000000000000342
43. Busse WW, Holgate S, Kerwin E et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(11):1294-302.
44. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER et al. 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(7):549-58. doi: 10.2500/aap.2018.39.4146
45. Kuruville M, Ariue B, Oppenheimer JJ, Singh U, Bernstein JA. Clinical use of biologics for asthma treatment by allergy specialists: A questionnaire survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(4):433-9. doi: 10.1016/j.anai.2020.06.041
46. Hamilton D, Lehman H. Asthma Phenotypes as a Guide for Current and Future Biologic Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(2):160-74. doi: 10.1007/s12016-019-08760-x
47. Summary of product characteristic: Xolair . [Pristupljeno 20.04.2022] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_en.pdf) [
48. Highlights of prescribing information: Benralizumab. [Pristupljeno 20.04.2022] Dostupno na: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761070s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761070s005lbl.pdf) [
49. Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):441-50.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.011
50. Szeftler SJ, Murphy K, Harper T, 3rd, Boner A, Laki I, Engel M, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1277-87. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.014
51. Gibson PG, Yang IA, Upham JW et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10095):659-68. doi: 10.1016/s0140-6736(17)31281-3

## SUMMARY

## From phenotype to biological treatment of 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 different underlying endotypes.*

*According to different studies, there are several clinical phenotypes of severe asthma in children. Most children are allergic to multiple aeroallergen sensitization (house dust mites, pollen, molds) and have high levels of total and specific IgE, reversible airflow obstruction and early signs of remodeling. A small subgroup of children has persistent airflow limitation (FEV1 <80% predicted). There are two major underlying functional or pathophysiologic mechanisms for different phenotypes of asthma and severe asthma according to the immune mechanism: Type 2 asthma (Th2-high asthma, eosinophils in serum and sputum, high IgE levels, high FeNO; key cytokines IL-4, IL-5, IL-13) and non-Type 2 asthma (Th2-low asthma, neutrophilic, paucigranulocytic and mixed granulocytic inflammation; key cytokines IL-8, IL-17, IL-22). The type 2 asthma endotype is more common in children, while biomarkers involved in the pathogenesis, such as IgE and IL-5 have become targets for biological therapy. The non-type 2 asthma endotype, less frequent in children with severe asthma, has fewer therapeutic options. The effect of azithromycin is still under investigation.*

*Severe asthma, although uncommon, is a complex and high-risk phenotype of childhood asthma. Close monitoring of the patient and precise definition of underlying endotype during evaluation enables identification and use of personalized, endotype-targeted treatment.*

**Keywords:** ASTHMA; CHILD; PHENOTYPE; BIOLOGICAL THERAPY