



Pregled | Review

Novosti u liječenju astme u djece Innovations in the treatment of asthma in children

Mirjana Turkalj^{1,2,3} , Željka Vlašić Lončarić¹

¹ Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

² Medicinski fakultet Hrvatskoga katoličkog Sveučilišta u Zagrebu

³ Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

Ključne riječi

ASTMA, DJECA; PERSONALIZIRANO LIJEČENJE;
GINA SMJERNICE

Key words

ASTHMA, CHILDREN; PERSONALIZED TREATMENT;
GINA GUIDELINES

SAŽETAK. Astma u dječjoj dobi jest heterogena kronična upalna bolest donjih dišnih puteva koja se očituje od rane životne dobi različitim fenotipovima i endotipovima, koji se mogu mijenjati tijekom djetinjstva. Promijenjena je paradigma liječenja astme u djece od koncepta „jedna veličina za sve“ prema konceptu personalizirane medicine. Liječenje astme je prema novim GINA (engl. *global initiative for asthma*) smjericama personalizirano i prilagođeno svakom bolesniku u kontinuiranom ciklusu procjene bolesti, liječenja i redovitih kontrola. U kontroli i liječenju astme u djece personalizirani koncept temelji se na saznanjima o molekularnoj heterogenosti astme u dječjoj dobi, dostupnosti novih bioloških lijekova kao i inovativnih metoda praćenja adherencije na liječenje. Međutim, još uvijek značajan postotak djece s astmom ima nekontroliranu ili djelomično kontroliranu astmu, a personalizirani koncept se još uvijek rijetko primjenjuje u redovnoj kliničkoj praksi. Posebno se rijetko određuju biomarkeri i prepoznaju određeni fenotipovi/endotipovi, što se u praksi uglavnom provodi u rijetkim centrima, primarno za postavljanje indikacije za primjenu biološke terapije.

SUMMARY. Asthma in childhood is a heterogeneous chronic inflammatory disease of the lower respiratory tract that manifests itself from early life with different phenotypes and endotypes, which can change during childhood. The paradigm of asthma treatment in children is changing from the concept of “one size fits all” to the concept of personalized medicine. According to the new GINA guidelines, asthma treatment is personalized and adapted to each patient in a continuous cycle of disease assessment, treatment and regular check-ups. In the control and treatment of asthma in children, the personalized concept is based on knowledge about the molecular heterogeneity of childhood asthma, the availability of new biological drugs, as well as innovative methods of monitoring adherence to treatment. However, still a significant percentage of children with asthma have uncontrolled or partially controlled asthma, and the personalized concept is still rarely applied in regular clinical practice. In particular, biomarkers are rarely determined and certain phenotypes/endotypes are recognized, which in practice is mainly carried out in rare centers, primarily to establish an indication for the use of biological therapy.

Astma je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u djece. Prevalencija astme u populaciji djece u Europi procjenjuje se od 5% do preko 20%.¹ U djece do (\leq)5 godina postavljanje dijagnoze je otežano, posebno stoga što se često javljaju epizode ponavljajućeg zviždanja (piskanja) koje nisu uvijek u sklopu dijagnoze i pogoršanja astme. Dijagnoza astme je vjerojatnija ako se epizode zviždanja ili kašlja pojavljuju i nevezano za respiracijske infekcije, npr. uz vježbanje/smijanje/plakanje ili ako su djeca imala ili imaju drugu alergijsku bolest, npr. atopijski dermatitis, alergiju na hranu, alergijski rinitis ili pozitivne markere za atopiju. U adolescenata i djece iznad (\geq)6 godina također je potrebno potvrditi dijagnozu astme prije uvođenja trajne terapije lijekovima za kontrolu bolesti, tzv. kontrolerima kada god je to moguće.²⁻⁴

Ciljevi liječenja astme u djece jesu postizanje dobre ili potpune kontrole simptoma, liječenje simptoma kada se pojave, minimiziranje rizika od egzacerbacija, kontrola plućne funkcije i prevencija progresivnog

gubitka plućne funkcije te optimalna terapija bez nuspojava liječenja. Učinkovito liječenje astme zahtijeva partnerstvo između pacijenta (ili roditelja/skrbnika) i njegovog liječnika, dobru komunikaciju i zajedničko donošenje odluka. U kontroli astme bitno je ne samo procijeniti stupanj kontrole simptoma i mjerenje funkcije pluća, nego i procijeniti rizik svakog bolesnika za pojavu egzacerbacije, kontrolirati komorbiditete te tehniku inhaliranja.⁵

Loša kontrola simptoma povezana je s mnogo većim rizikom od egzacerbacija. Međutim, i bolesnici s blagom astmom ili dobro kontroliranom astmom mogu imati ozbiljne ili po život opasne egzacerbacije.⁶ Prilagodba liječenja uključuje ne samo promjene u dozi ili vrsti lijekova za astmu, već također multidisciplinarno

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-5339-861X>
Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb,
e-pošta: mturkalj@bolnica-srebrnjak.hr

upravljanje čimbnicima rizika koji se mogu mijenjati i kontrolom komorbiditeta kao i nefarmakološke mjere kao što su prestanak i izbjegavanje pušenja i kontrola čimbenika okoliša. Sve pacijente potrebno je educirati o tehnici inhaliranja i samoliječenja astme, uključujući samokontrolu simptoma i/ili mjerenje PEFR-a (mjeranjem vršnog protoka zraka) i pismeni akcijski plan za astmu.⁷

Prema novim GINA smjernicama kontrola astme provodi se u tzv. personaliziranim ciklusima procjena – liječenje – pregled. Naime, liječenje astme treba biti personalizirano i prilagođeno u kontinuiranom ciklusu procjene, liječenja i pregleda kako bi se postigla što bolja kontrola bolesti i spriječila egzacerbacije.⁷

Ciljevi liječenja astme u djece mlađe od pet godina jesu postizanje dobre kontrole simptoma i održavanje normalne razine aktivnosti, smanjenje rizika od egzacerbacija astme, prevencija poremećaja u razvoju pluća i nuspojava lijekova. Epizode hripanja ili piskutavog disanja u male djece treba liječiti inhaliranjem beta-2 agonista brzog djelovanja (engl. SABA), bez obzira je li postavljena dijagnoza astme. Potrebno je uvesti terapiju kontrolerima kroz tri mjeseca ako se bronhoopstrukcije ponavljaju ili ako je izvjesna dijagnoza astme, a alternativne dijagnoze su isključene. Ako je odgovor na terapiju izostao ili bio nepotpun, preporučuje se dodatna obrada glede alternativne dijagnoze. Odabir inhalatora za primjenu lijekova valja temeljiti na dobi i sposobnostima djeteta. Preferirani uređaj je raspršivač pod tlakom i komorica za disanje s maskom za lice za djecu mlađu od tri godine, a komorica s usnikom za djecu uzrasta od tri do pet godina.^{7,8}

Liječenje upale dišnih putova

Prisutnost upale stijenke dišnih putova ključni je patofiziološki mehanizam u bolesnika s astmom. Aktivirane imunološke stanice i njihovi medijatori u dišnim putovima čine karakteristične upalne obrasce prema kojima se klasificiraju podtipovi ili endotipovi astme.^{3,4} Uobičajena potklasifikacija temelji se na prisutnosti ili odsutnosti upale tipa 2 u krvi i/ili dišnim putovima. U djetinjstvu su upalni obrasci tipa 2 najčešći, a karakteriziraju ih medijatori tipa 2 koje proizvode Thelper2 limfociti (Th2) i/ili urođene limfoidne stanice tipa 2 (ILC2s). Uz tip 2 upale nerijetko se nađe infiltracija aktiviranim eozinofilima, ili tzv. eozinofilna upala.⁹ Nasuprot tomu, upalu koja nije tipa 2 karakterizira nedostatak upalnih medijatora tipa 2 ili eozinofila u dišnim putovima, te nerijetko u takvim bolesnika prevladava neutrofilna ili paucigranulocitna upala dišnih putova.¹⁰

Astma se često liječi po principu „jedna veličina za sve“. Međutim, prepoznavanje određenog endotipa ili upalnog obrasca, tj. heterogenost bolesti i fenotipizacija bolesnika osnova su tzv. personalizirane dijagno-

stike i liječenja.¹¹ Različiti fenotipovi astme mogu različito reagirati na terapiju. Razvijanjem personaliziranog pristupa bolesniku se može preporučiti optimalno liječenje kojim će se postići najbolji učinak uz najmanje nuspojava vezanih uz primjenjenu terapiju. Upravo je prepoznavanje specifičnoga upalnog obrasca i određivanje upalnih biomarkera osnova izbora odgovarajućega protuupalnog lijeka, odnosno biološkog lijeka indiciranog u liječenju bolesnika s teškom ili loše kontroliranim astmom. Primjera radi, biološki lijekovi kao što su mepolizumab i omalizumab imaju dokazano i specifično djelovanje u liječenju bolesnika s tipom 2 upale.^{12,13} Međutim, u liječenju astme u djece nije jednostavno razlučiti podtip upale, budući da je prikupljanje uzoraka sputuma kod djece teško, a izvođenje venepunkcije se izbjegava kada god se može. Dodatni je problem što prepoznatljiviji upalnog fenotipa temeljem analize uzoraka sputuma daje manje pouzdane podatke jer su fenotipovi kod djece manje stabilni u usporedbi s odraslima.¹⁴ Zadnjih godina biološka se terapija sve više primjenjuje u liječenju astme u djece u većini europskih zemalja.¹⁵

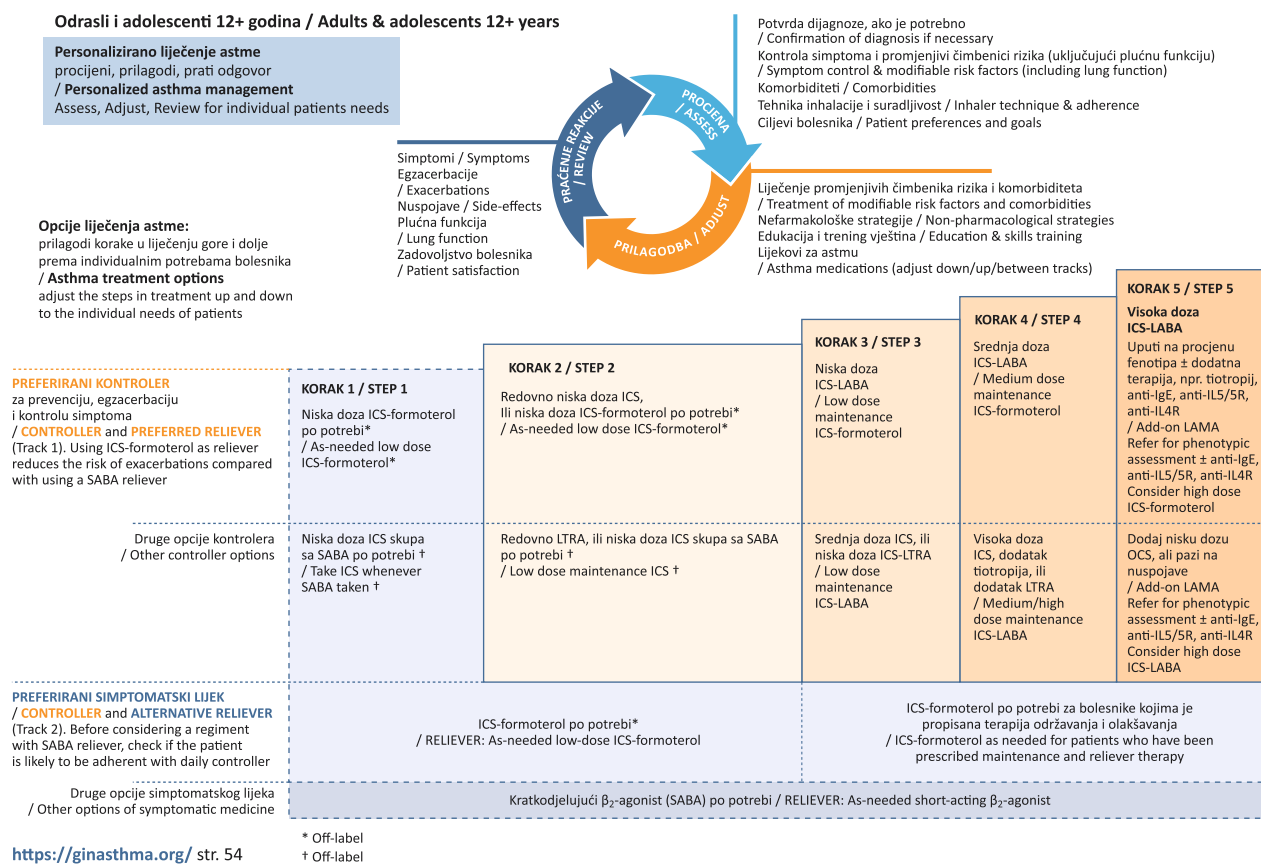
Novo smjernice u liječenju astme u djece

U novim GINA smjernicama preporučuje se kontrolirati i liječiti bolesnika s astmom po principu personaliziranih ciklusa koji uključuju redovite procjene – liječenje – preglede bolesnika. Naime, liječenje astme treba biti personalizirano i prilagođeno u kontinuiranom ciklusu procjene, liječenja i pregleda kako bi se simptomi sveli na najmanju moguću mjeru i spriječila egzacerbacije.⁷

U procjeni je potrebno procijeniti kontrolu simptoma, čimbenike rizika za egzacerbacije, nuspojave lijekova, funkciju pluća, komorbiditete, vještine samokontrole bolesti, sklonosti i zadovoljstvo bolesnika i/ili roditelja. Liječenje je sveobuhvatno, individualizirano, tj. ne po principu „jedna veličina za sve“. Sveobuhvatnost podrazumijeva ne samo farmakoterapiju, već i prepoznavanje i izbjegavanje čimbenika rizika, mjere kontrole okoliša, liječenje komorbiditeta, edukaciju, posebno glede tehnike inhaliranja, itd.

Prema GINA smjernicama (slika 1) preporučuje se u liječenju astme u odraslih i adolescenata izbjegavati primjenu samo kratkodjelujućih β_2 -agonista (engl. *short-acting beta 2 agonist*, SABA), kako zbog poznatih rizika od liječenja samo primjenom SABA-e, tako i zbog izbjegavanja prekomjerne upotrebe SABA-e te dokaza o dobiti inhalacijskih kortikosteroida (ICS).¹⁶ Velika ispitivanja pokazuju da primjena kombinacije ICS-formoterola po potrebi smanjuje teške egzacerbacije za $\geq 60\%$ kod blage astme u usporedbi s primjenom samo SABA-e po potrebi.¹⁷

Ključne promjene u novim GINA smjernicama⁷ uključuju podjelu iznosa liječenja djece starije od 12



SLIKA 1. KLINIČKE SMJERNICE GLOBALNE INICIJATIVE ZA ASTMU (GINA) PREPORUČUJE PERSONALIZIRANI I STUPNJEVITI PRISTUP (STUPANJ 1–5) KONTROLE SIMPTOMA I SMANJIVANJA RIZIKA OD EGZACERBACIJA.⁷

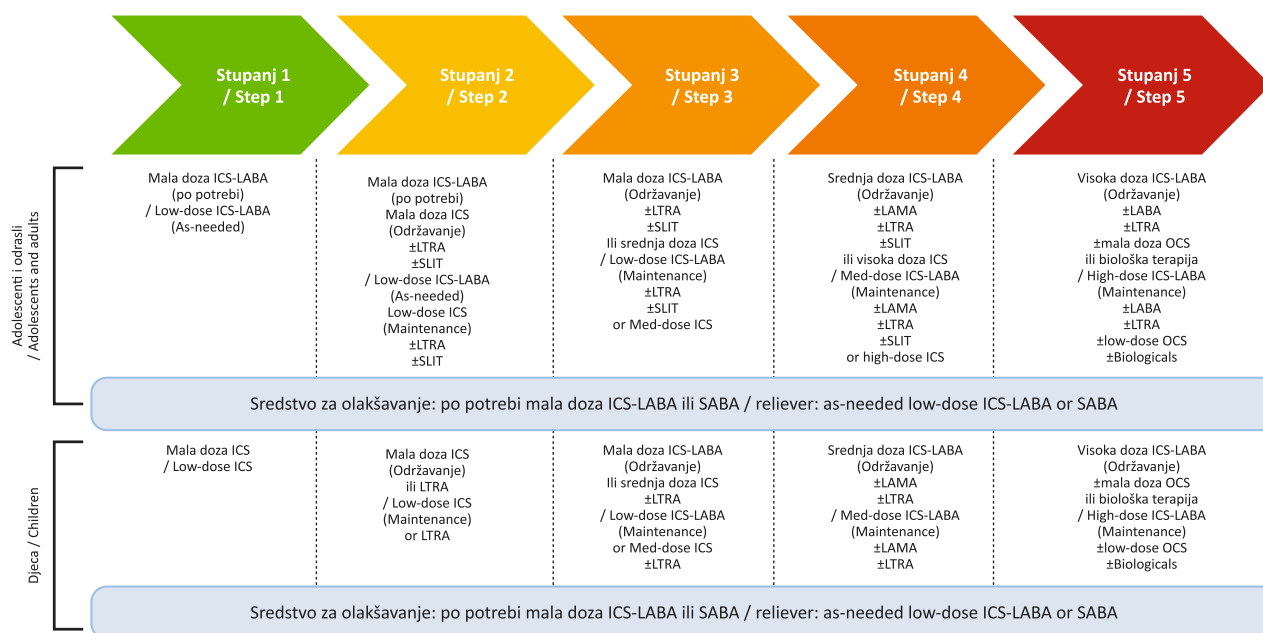
FIGURE 1. THE GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) IS THE CLINICAL GUIDELINES WHICH RECOMMEND A PERSONALIZED AND GRADED APPROACH (GRADE 1–5) TO CONTROL SYMPTOMS AND REDUCE THE RISK OF EXACERBATIONS.⁷

godina i adolescenata na dva kolosijeka. U stazi 1 preporučuju se niske doze ICS-formoterola kao lijeka za ublažavanje u svim koracima: prema potrebi u 1. i 2. stupnju (blaga astma) te svakodnevno kao terapija održavanja i ublažavanja, tzv. „SMART“ (engl. *single maintenance and reliever therapy*) protokol u astmi 3. – 5. stupnja. Staza 2 koja je alternativna opcija preporučuje primjenu SABA-e prema potrebi u svim stupnjevima težine astme. GINA za astmu 5. stupnja predlaže dugodjelujuće muskarinske antagoniste i azitromicin te primjenu bioloških lijekova za tešku astmu. Za djecu od 6 do 11 godina nove mogućnosti liječenja dodane su u 3. i 4. stupnju za koje se preporučuje također SMART opcija. Naglašava se važnost uzimanja ICS-a kad god se uzima SABA, kao bolja opcija od uzimanja same SABA-e.⁷ Naime, iako je 50 – 75% djece i adolescenata klasificirano kao oni koji imaju blagu astmu, 30 – 40% svih teških egzacerbacija događa se u pravu u ovoj skupini.

Rizik od egzacerbacije astme smanjuje se primjenom inhalacijskih kortikosteroida i izbjegavanjem terapije koja se sastoji samo od primjene kratkodjelujućeg β₂-agonista po potrebi.¹⁸

U izvješću GINA-e djeci u dobi od 6 do 11 godina sa simptomima koji se javljaju manje od dvaput mjesečno (korak 1) preporučuje se uzimanje inhalacijskih kortikosteroida kad god im se daju kratkodjelujući β₂-agonisti kao terapija spašavanja. S patofiziološkog gledišta, ovu preporuku podupiru dokazi da inhalacijski kortikosteroidi pojačavaju ekspresiju β₂-adrenergičkih receptora u dišnim putovima, pomažući u sprječavanju teških pogoršanja.¹⁹ Kada se simptomi astme jave najmanje dva puta mjesečno, ali rjeđe nego svakodnevno (korak 2), preporučuju se inhalacijski kortikosteroidi kao terapija održavanja. U koraku 3 odnosno 4 kao terapija održavanja i terapija ublažavanja preporučuje se primjena inhalacijske kombinacije kortikosteroida i formoterola u vrlo niskim ili niskim dozama.²⁰

Nerijetko se zanemaruje opasnost od prekomjerne upotrebe β₂-agonista kratkog djelovanja. Doista, jedna od ključnih poruka GINA izvješća je izbjegavanje, u bilo kojoj dobi, upotrebe samo kratkodjelujućih β₂-agonista za liječenje pogoršanja odnosno egzacerbacija, a preferira se u stazi 1 primjena kombinacije inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih β₂-agonista



Legenda / Legend:

ICS: inhalacijski kortikosteroid / inhaled corticosteroid; LABA: dugodjelujući beta-agonisti / long-acting beta-agonists; LTRA: antagonisti receptora leukotriena / leukotriene receptor antagonists; SLIT: sublingvalna imunoterapija / sublingual immunotherapy; Med: srednje / medium; LAMA: dugodjelujući muskarinski antagonisti / long-acting muscarinic antagonists; SABA: beta-2 agonist kratkog djelovanja / short-acting beta-2 agonist

SLIKA 2. STUPNJEVITI PRISTUP LIJEČENJU ASTME PREMA GINA SMJERNICAMA ZA DJECU I ODRASLE ²¹

FIGURE 2. STEPWISE APPROACH OF ASTHMA TREATMENT BASED ON THE GINA RECOMMENDATIONS ²¹

po potrebi u bilo kojem koraku (slika 2). Glede primjene fiksne kombinacije formoterol-budesonida u djece starije od 12 godina i starijih, najveći preporučeni broj inhalacija je 12 na dan, tj. do isporučene doze formoterola od 54 mikrograma (µg) i budezonida 960 µg/dan.^{7,16} Nije jasno definirano može li se ova preporuka primijeniti i za djecu od dobi 6 do 11 godina.

Globalna inicijativa za liječenje astme (GINA) za odrasle i adolescente podijeljena je u dvije staze, ovisno o inhalacijskom lijeku za ublažavanje simptoma (ICS+formoterol po potrebi / staza 1, ili SABA po potrebi / staza 2). Kroz pet koraka tretman se može povećavati ili spuštati unutar staze korištenjem istog olakšivača u svakom koraku ili se može prebacivati između staza, u skladu s pacijentovim potrebama i preferencijama (slika 2).^{7,21}

Novi bronhodilatacijski lijekovi

β2 agonisti kratkog djelovanja još uvijek su bronhodilatatori prvog izbora za liječenje akutnoga astmatičkog napada.^{7,13} Glavna funkcija β2 agonista jest opuštanje glatkih mišića dišnih putova stimulacijom β2 adrenergičkog receptora, što dovodi do povećanja razine cikličkog adenoza monofosfata (cAMP), koji posreduje u kontroli tonusa glatkih mišića.¹⁶ Kratkodjelujući β2 agonisti (SABA), kao što je salbutamol, pružaju 4–6-satno bronhodilatacijsko djelovanje. Dugodjelujući beta-2 agonisti (engl. *long-acting beta-ago-*

nists; LABA) kao što su salmeterol, formoterol i vilanterol, s druge strane, osiguravaju bronhodilatatorski učinak tijekom 12 – 24 sata.^{23,24} Dugodjelujući muskarinski antagonisti (engl. *long-acting muscarinic antagonists*; LAMA) poput tiotropija također su bronhodilatatori, s drugačijim mehanizmom djelovanja. LAMA su lijekovi koji mogu izravno smanjiti kontrakciju glatkih mišića dišnih putova blokiranjem funkcije acetilkolina na muskarinskim receptorima.^{17,19}

Europska agencija za lijekove (EMA) 2015., a dvije godine kasnije i FDA (Američka agencija za hranu i lijekove) odobrile su primjenu LAMA-e za liječenje umjerene do teške astme u djece (≥6 godina) koja imaju nekontroliranu astmu unatoč primjeni ICS-a i LABA-e.^{7,25} Prema GINA smjernicama LAMA se može propisati kao dodatna terapija u odvojenom inhaleru za djecu ≥6 godina i u jednom uređaju kao trojna terapija (ICS/LABA + LAMA) za astmatičare ≥18 godina ako se njihovi simptomi ne mogu kontrolirati primjenom srednjih/visokih doza ICS/LABA.¹³

Primjena biološke terapije u bolesnika s astmom

Posljednjih godina biološka terapija se primjenjuje kao dodatna terapija za liječenje djece s nekontroliranom, teškom astmom. U liječenju astme u djece primjenjuje se nekoliko vrsta bioloških lijekova kao što su anti-IgE (omalizumab), anti-IL (interleukin)-5 (me-

polizumab), anti-IL-5R (benralizumab), anti-IL-4R/IL-13 (dupilumab)^{12,13} te od nedavno anti-TSLP ili anti timusni stromalni limfopoetin (tezepelumab) za odrasle i djecu stariju od 12 godina s teškom astmom.²⁶ Tablica 1 prikazuje biološke lijekove koji se primjenjuju u liječenju teške astme u djece, njihov mehanizam djelovanja te kliničke učinke.

Omalizumab je humanizirano IgG1- κ monoklonsko protutijelo (mAb) koje se veže na Fc fragment IgE-a, odnosno inhibira vezanje IgE-a na IgE (Fc ϵ RI) receptor visokog afiniteta na ljudskim mastocitima, bazofilima i dendritičkim stanicama (DCs).^{27–29} U nekoliko je studija dokazana učinkovitost omalizumaba u poboljšanju i kontroli alergijske astme, smanjenju simptoma i učestalosti egzacerbacija^{68–70} u odraslih i djece^{30–32}. Iako omalizumab nije uzrokovao značajno poboljšanje FEV1 (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi) u randomiziranim kliničkim studijama,^{33,34} postoje dokazi da može poboljšati plućnu funkciju, tj. FEV1 mjerenu u studijama u uvjetima iz stvarnog života^{35,36} te da može smanjiti debljinu bazalne membrane i naslage fibronektina u dišnim putovima bolesnika s astmom.^{37,38}

Omalizumab je odobren u Hrvatskoj za liječenje djece ≥ 6 godina kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili sIgE protutijela na cjelogodišnji inhalacijski alergen, kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći, ili koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida u kombinaciji s dugodjelujućim inhalacijskim beta-2 agonistom.

Mepolizumab je IgG1- κ anti-IL-5 mAb koje se primjenjuje kao dodatna terapija za liječenje teške eozinofilne astme u djece i odraslih.^{39,40} IL-5 je najvažniji čimbenik rasta, diferencijacije i aktivacije ljudskih eozinofila. Ovaj citokin djeluje na eozinofile vezanjem na specifični IL-5 receptor (IL-5R), koji se sastoji od IL-5 receptora α (IL-5R α) podjedinice i β podjedinice (β c).¹⁸³ IL-5 se uglavnom proizvodi pomoću ILC2 tipa 2, Th2 (engl. *T-helper 2*) stanica, mastocita, nepromjenjivih NKT (engl. *natural killer T*) stanica i samih eozinofila.⁴¹ U djece s teškom refraktornom eozinofilnom astmom u dobi od 6 do 11 godina koji su primali mepolizumab subkutano svaka četiri tjedna tijekom 52 tjedna, razina eozinofila u krvi smanjila se u 52. tjednu nakon primjene doze od 40 mg (za tjelesnu težinu < 40 kg) i nakon primjene doze od 100 mg (za tjelesnu težinu \geq 40 kg), za 85% odnosno 87% u odnosu na početnu vrijednost. Učinkovitost i sigurnost mepolizumaba dokazana je u nekoliko randomiziranih kontroliranih studija.^{42,43} Dokazan je klinički mjerljiv učinak na poboljšanje plućne funkcije i smanjenje broja egzacerbacija, odnosno poboljšanje kontrole astme i kvalitete života.^{44,45} Postoje dokazi da mepo-

lizumab također može poboljšati FEV1 u studijama provedenim u uvjetima stvarnog života.^{46,47} Bolesnici liječeni mepolizumabom uzimali su značajno nižu prosječnu dnevnu dozu oralnih kortikosteroida nego bolesnici koji su primali placebo. U sklopu studije COSMEX procjenjivan je učinak na remodeliranje dišnih putova tijekom liječenja mepolizumabom, te je pokazan supresivan učinak mepolizumaba na remodeliranje dišnih puteva astmatičara. U pionirskoj studiji Flood-Page i suradnici ispitali su bronhijalne biopsije bolesnika s blagom astmom nakon primjene tri doze mepolizumaba. Mepolizumab je smanjio broj eozinofila u stijenci bronha, ali i TGF (engl. *transforming growth factor*)- β 1+ eozinofila, kao i debljinu i imunoreaktivnost tenascina i koncentraciju TGF β 1 u bronhoalveolarnom lavatu.⁴⁸

Mepolizumab je u Hrvatskoj indiciran kao dodatna terapija u liječenju teške refraktorne eozinofilne astme u odraslih, adolescenata i djece starije od šest godina. Preporučena doza mepolizumaba u djece od 6 do 11 godina jest 40 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka četiri tjedna, a za djecu stariju od 12 godina doza od 100 mg primijenjena supkutano jedanput svaka četiri tjedna. Potrebu za nastavkom liječenja treba razmotriti najmanje jednom godišnje na temelju procjene težine i stupnja kontrole astme, odnosno učestalosti egzacerbacija.

Dupilumab je humani IgG4 mAb koji se veže na α lanac IL-4 receptora (IL-4R α), zajednički za oba kompleksa IL-4R: tip 1 (IL-4R α / γ c; IL-4 specifičan) i tip 2 (IL-4R α /IL-13R α 1, tj. IL-4 i IL-13 specifična dvostruka blokada.⁴⁹ U nekoliko randomiziranih kontroliranih studija dupilumab je smanjio godišnju stopu egzacerbacija astme u bolesnika s umjerenom do teškom nekontroliranom astmom u usporedbi s placebo, ^{50,51} te je u bolesnika s teškom astmom uzrokovao brzo (dva tjedna) i dugotrajno poboljšanje FEV1 u odnosu na placebo.^{52,53} U mišjem modelu astme dvostruka blokada IL-4/IL-13 s dupilumabom spriječila je infiltraciju eozinofila u plućno tkivo bez utjecaja na cirkulirajuće eozinofile.⁵⁴ Retrospektivna studija u stvarnom životu pokazala je da su potrebna četiri tjedna liječenja kako bi se postiglo značajno poboljšanje FEV1 u usporedbi s početnim vrijednostima.⁵⁵

Dupilumab je indiciran kao dodatak terapiji održavanja za tešku astmu s upalom tipa 2, za koju su karakteristične povišene razine eozinofila u krvi i/ili povišena frakcija izdahnutog dušikova oksida (FeNO), u djece u dobi od 6 do 11 godina kojima bolest nije dovoljno dobro kontrolirana umjerenom do visokom dozom inhalacijskih kortikosteroida (IKS) i još jednim lijekom za terapiju održavanja.

Preporučena doza dupilumaba za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 11 godina navedena je u **tablici 1**.

Za pedijatrijske bolesnike (u dobi od 6 do 11 godina) koji uz astmu imaju i teški atopijski dermatitis, u

TABLICA 1. DOZE DUPILUMABA (POČETNA I SLIJEDEĆA) PRILAGOĐENE TJELESNOJ TEŽINI DJECE
TABLE 1. DUPILUMAB DOSES (INITIAL AND SUBSEQUENT) ADAPTED TO THE BODY WEIGHT OF CHILDREN

Tjelesna težina / Body weight	Početna doza sljedeće doze / Initial dose of the next dose
15 kg do manje od 30 kg / 15 kg up to less than 30 kg	100 mg svaka dva tjedna / 100 mg every two weeks ili / or 300 mg svaka četiri tjedna / 300 mg every four weeks
30 kg do manje od 60 kg / 30 kg up to 60 kg	200 mg svaka dva tjedna / 200 mg every two weeks ili / or 300 mg svaka četiri tjedna / 300 mg every four weeks
60 kg ili više / 60 kg or more	200 mg svaka dva tjedna / 200 mg every two weeks

skladu s odobrenom indikacijom, treba se pridržavati doze preporučene u **tablici 1**. Bolesnici koji istodobno primaju oralne kortikosteroide mogu smanjiti dozu steroida nakon što nastupi kliničko poboljšanje tijekom liječenja dupilumabom.

Tezepelumab je humani IgG2-λ mAb, koji se veže s visokim afinitetom na timusni stromalni limfopoetin, TSLP, citokin dobiven iz epitelnih stanica koji je uključen u patogenezu različitih fenotipova astme.⁵⁶ TSLP je pleiotropni citokin prekomjerno izražen u epitelu dišnih putova astmatičara, koji očituje svoje učinke

vezanjem na heterodimerni receptorski kompleks visokog afiniteta sastavljen od TSLPR-a i IL-7Rα.^{56,57} Serumske koncentracije TSLP-a su povećane tijekom egzacerbacija astme.⁵⁸ TSLP može potaknuti remodeliranje dišnih putova aktivacijom ljudskih fibroblasta pluća.⁵⁹ FDA je nedavno odobrila tezepelumab za liječenje teške astme bez ograničenja fenotipa ili biomarkera. Tezepelumab je prvi biološki lijek koji antagonizira alarmin, koji ima ključnu ulogu u patogenezi astme.^{56,57} U kliničkim studijama tezepelumab je smanjio broj tj. godišnju stopu egzacerbacija bez obzira na broj eozinofila u krvi, sa značajnim povećanjem prebronhodilatatornog FEV1 nakon 52 tjedna od početka liječenja u usporedbi s placebom,⁶⁰ **tablica 2**. Studija NAVIGATOR je pokazala da tezepelumab (210 mg s. c. svaka 4 tjedna) smanjuje egzacerbacije astme i značajno poboljšava FEV1 bez obzira na eozinofile periferne krvi u adolescenata i odraslih bolesnika s teškom nekontroliranom astmom.^{60,61} Prema rezultatima studije NAVIGATOR bolesnici s teškom, nekontroliranom astmom koji su primali tezepelumab imali su manje egzacerbacija i bolju funkciju pluća, kontrolu astme i kvalitetu života nego oni koji su primali placebo.⁶¹ Nadalje, tezepelumab je smanjio infiltraciju submukoznim eozinofilima dišnih putova u usporedbi s placebom, te je smanjio hiperreaktivnost dišnih puteva na inhalacije manitola u usporedbi s placebom.⁶² FDA je odobrila tezepelumab u liječenju teške astme, uključujući i neT2 endotip, u djece starije od 12 godina. U Hrvatskoj još nije stavljen na listu lijekova.

TABLICA 2. BIOLOŠKI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE ASTME U DJECE I ADOLESCENATA
TABLE 2. BIOLOGICAL DRUGS FOR THE TREATMENT OF ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Lijek	Cilj djelovanja / Goal of action	Mehanizam / Mechanism	Klinički učinak / Clinical effect
Omalizumab	IgE	↓ ukupni IgE / ↓ total IgE ↓ regulacije FcεRI na bazofiluma, mastocitima, dendritičkim stanicama / ↓ regulation FcεRI on basophils, mastocytes, dendritic cells	↑ FEV1 ↓ zadebljanje bazalne membrane / ↓ thickening of the basement membrane ↓ broja egzacerbacija / ↓ number of exacerbations ↓ terapije oralnim KS / ↓ therapy with oral KS ↓ odlaganja fibronektina / ↓ fibronectin disposal
Mepolizumab	IL-5	blokada vezanja IL-5/IL-5R / binding blockage IL-5/IL-5R	↑ FEV1 ↓ broja egzacerbacija / ↓ number of exacerbations ↓ potrebe za oralnim KS / ↓ need for oral KS ↓ Eo u krvi, sputumu, bronhima / ↓ eosinophils in blood, sputum, bronchi ↓ TGF-β1 u plućima / ↓ TGF-β1 in lungs
Dupilumab	IL-4Rα	Blokiranje vezanja IL-4/IL4Rα / Binding blockage IL-4/IL4Rα Blokiranje IL-13/IL-4Rα / Blocking IL-13/IL-4Rα	↑ FEV1 ↓ infiltracije Eo u bronhima / ↓ infiltration of eosinophils in bronchi ↓ broja egzacerbacija / ↓ number of exacerbations
Tezepelumab	TSLP	blokiranje vezanja TSLP/TSLPR / binding blockage TSLP/TSLPR	↑ FEV1 ↓ infiltracije Eo u bronhima / ↓ infiltration of eosinophils in bronchi ↓ broja egzacerbacija / ↓ number of exacerbations ↓ infiltracija upalnim stanicama / ↓ infiltration by inflammatory cells ↓ bronhalne hiperreaktivnosti / ↓ bronchial hyperreactivity ↓ TGF-β1 u plućima / ↓ TGF-β1 in lungs

Alergen-specifična imunoterapija u liječenju djece s astmom

Alergeni igraju važnu ulogu u pokretanju simptoma i egzacerbacija, posebno u djece s alergijskom astmom. Alergenska imunoterapija (AIT) je indicirana u liječenju bolesnika s alergijskom astmom. Zapravo, prema novim GINA smjernicama, AIT je preporučena kao dodatna terapija za bolesnike s alergijskom astmom u dobi od ≥ 12 godina tijekom koraka 2 – 4 (slika 2).^{7,8,21} AIT-om se stimuliraju alergen specifične regulatorne T-stanice, koje imaju supresivno djelovanje na proizvodnju citokina poput IL-10 i TGF- β , kao i na inhibitorne površinske molekule poput CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) i PD1 (perylene diimide 1).⁶³ Posljedica ovoga supresivnog djelovanja jest razvoj tolerancije, smanjenje Th2 odgovora, smanjenje sinteze IgE protutijela, a porast blokirajućih IgG4 alergen-specifičnih protutijela.⁶⁴ U djece se provode različiti načini primjene, a najčešće kao supkutana i sublingvalna aplikacija (u kapima i tabletama koje se stavljaju pod jezik).⁶³ Alergeni ekstrakti kućnih grinja (*Dermatophagoides pteronyssinus* ili *Dermatophagoides farinae*) i peludinih alergena najčešće se koriste u AIT-u.⁶⁵

Kliničke indikacije za AIT jesu:

- 1) učestalost i jačina simptoma nakon izlaganja specifičnom alergenu
- 2) prisutnost specifičnog IgE protutijela ili pozitivan kožni ubodni test
- 3) postojanje barem jednog od slijedećih stanja:
 - a) slab ili nedostatan odgovor na farmakoterapijsko liječenje
 - b) nemogućnost izbjegavanja određenog alergena
 - c) neprihvatljive nuspojave na lijekove
 - d) motivacija bolesnika, npr. izbjegavanje dugotrajne farmakoterapije
 - e) moguća prevencija razvoja astme kod bolesnika s alergijskim rinitisom.⁶⁶

U preglednoj studiji Cochrane među 88 nasumično izabranih studija u kojima je praćena učinkovitost AIT-a različitim alergenima (grinje, pelud, životinjski epitel, plijesani i mješavine alergena) u odraslih i djece, autori zaključuju da je AIT značajno smanjila simptome astme i potrebu za lijekovima te značajno smanjila bronhijalnu hiperreaktivnost.⁶⁷ Randomizirana kontrolirana studija provedena na 65 djece u dobi od 6 – 17 godina koji su bili u GINA koraku 2 i 3 liječenja astme pokazala je da je supkutana imunoterapija grinjama iz kućne prašine nakon dvije godine primjene značajno smanjila potrebu za ICS-om.⁶⁸

Randomizirana, dvostruko slijepo placebom kontrolirana multicentrična studija u kojoj je bilo uključeno 812 djece u dobi od 5 do 12 godina s alergijskim

rinokonjunktivitisom i alergijom na pelud trava bez dijagnosticirane astme provela je liječenje primjenom sublingvalne imunoterapije (SLIT) kroz tri godine, te su potom djeca praćena još dvije godine bez provođenja SLIT-a. U aktivnoj skupini u usporedbi s placebo skupinom značajno se smanjio rizik od razvoja astme kako tijekom tako i nakon liječenja SLIT-om.⁶⁹

Teška astma bila je apsolutna kontraindikacija za AIT dugi niz godina. Revidirane smjernice navode da je samo nekontrolirana astma apsolutna kontraindikacija za AIT, dok je primjena AIT-a u bolesnika s teškom, ali kontroliranom astmom svedena na relativnu kontraindikaciju.⁶⁵

Provođenje AIT-a, a posebno subkutane imunoterapije može uzrokovati po život opasne anafilaktičke reakcije te je potreban oprez i provođenje u od strane dobro educiranog osoblja.⁷⁰ Nuspojave SLIT-a uglavnom su ograničene na usnu šupljinu i gastrointestinalni trakt.⁷¹

Zaključak

Posljednjih godina nekoliko novih lijekova (npr. bioloških) i režima liječenja (npr. trojna terapija) postalo je dostupno u liječenju djece s umjerenom do teškom astmom. Razvojem molekularne tehnologije pružile su se nove spoznaje o heterogenosti astme u djece i predviđanju odgovora na lijekove. Međutim, još uvijek je značajan udio bolesnika s nekontroliranom astmom, a uvođenje personaliziranog koncepta i precizne medicine u kliničku praksu sporo je i nedostatno. Nadalje, većina kliničkih studija o učinkovitosti i sigurnosti novih lijekova u astmi provodi se u odraslih ispitanika. Iskustva iz takvih istraživanja teško je ekstrapolirati na pedijatrijsku populaciju jer su upalni odgovori i klinički učinci, kao i biomarkeri, tj. prediktori odgovora na biološku terapiju ovisni o dobi. Stoga je potrebno provoditi više kliničkih istraživanja u djece s astmom, kako glede liječenja astme kod djece tako i za otkrivanje novih biomarkera.

LITERATURA

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M i sur. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258): 1204–22.
2. McCormack MC, Enright PL. Making the diagnosis of asthma. *Respir Care*. 2008;53:583–90.
3. Fainardi V, Santoro A, Caffarelli C. Preschool wheezing: trajectories and long-term treatment. *Front Pediatr*. 2020;8: 240–50.
4. FitzGerald JM, Barnes PJ, Chipps BE, Jenkins CR, O'Byrne PM, Pavord ID i sur. The burden of exacerbations in mild asthma: a systematic review. *ERJ Open Res*. 2020;6:00359–2019.
5. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, Custovic A, Gern J, Lemanske R i sur. International consensus on (icon) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67:976–97.

6. FitzGerald JM, Barnes PJ, Chipps BE, Jenkins CR, O'Byrne PM, Pavord ID *i sur.* The burden of exacerbations in mild asthma: a systematic review. *ERJ Open Res.* 2020;6:00359–2019.
7. *Global Initiative for Asthma.* Global Strategy for Asthma Management and Prevention. May, 2022. <https://ginasthma.org/wp-content/>
8. Devonshire AL, Kumar R. Pediatric asthma: principles and treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40:389–92.
9. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:57–65.
10. Nair P, Surette MG, Virchow JC. Neutrophilic asthma: misconception or misnomer? *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):441–3.
11. Kavanagh J, Jackson DJ, Kent BD. Over- and under-diagnosis in asthma. *Breathe.* 2019;15:e20–7.
12. Lombardi C, Bagnasco D, Passalacqua G. Biological agents for severe asthma: the evolution of the at-home self-injection approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(4):421–7.
13. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Custovic A *i sur.* Toward clinically applicable biomarkers for asthma: an EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74(10):1835–51.
14. Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax.* 2012;67(8):675–81.
15. Santos-Valente E, Heike Buntrock-Döpke H, Rola Abou Taam R, Arasi S, Bakirtas A, Lozano Blasco J *i sur.* Biologicals in childhood severe asthma: the European PERMEABLE survey on the status quo. *ERJ Open Res.* 2021;7:00143–2021.
16. Robert F, Lemanske J. Beta agonists in asthma: benefits and risks. *UpToDate2022*
17. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;30(4):CD007313.
18. Sousa A, Lúcia Cabral A, Arruda Martins M, Carvalho C. Risk factors for asthma exacerbation in children and adolescents. *Eur Res J.* 2018;52:PA1293.
19. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC *i sur.* Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -Agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma. *JAMA.* 2018;319:1485.
20. Martin J, Townshend J, Broddie M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatrics Open.* 2022;6:e001277.
21. Recent advances in the treatment of childhood asthma: a clinical pharmacology perspective. *Exp Rev Clin Pharm.* 2022;15(10):1165–76.
22. Barnes PJ, Szeffler SJ, Reddel HK, Chipps BE. Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: clinical implications for use of reliever medications. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:1180–6.
23. Sin DD, Man SF. Corticosteroids and adrenoceptor agonists: the compliments for combination therapy in chronic airways diseases. *Eur J Pharmacol.* 2006;533:28–35.
24. Bisgaard H, Le Roux P, Bjåmer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/ formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest.* 2006;130:1733–43.
25. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet.* 2018;391(10122):783–800.
26. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME *i sur.* Tezepelumab in adults and adolescents with severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1800–9.
27. Kawakami T, Blank U. From IgE to omalizumab. *J Immunol.* 2016;197(11):4187–92.
28. MacGlashan DW Jr, Savage JH, Wood RA, Saini SS. Suppression of the basophil response to allergen during treatment with omalizumab is dependent on 2 competing factors. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1130–5.e5.
29. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell Fc ϵ silonRI expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6):1147–54.
30. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. “Real-life” effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1362–70.e2.
31. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, Bochkov YA *i sur.* Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(8):985–92.
32. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1753466618810192.
33. Adachi M, Kozawa M, Yoshisue H, Lee Milligan K, Nagasaki M, Sasajima T *i sur.* Real-world safety and efficacy of omalizumab in patients with severe allergic asthma: a longterm post-marketing study in Japan. *Respir Med.* 2018;141:56–63.
34. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA *i sur.* Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(4):250–63.
35. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J *i sur.* Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;154(9):573–82.
36. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD003559.
37. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M *i sur.* Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):156–64.e1.
38. Hew M, Gillman A, Sutherland M, Wark P, Bowden J, Guo M *i sur.* Real-life effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma above the recommended dosing range criteria. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(11):1407–15.
39. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON *i sur.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651–9.
40. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG *i sur.* Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther.* 2016;38(9):2058–70.
41. Broughton SE, Nero TL, Dhagat U, Kan WL, Hercus TR, Tvorogov D *i sur.* The beta receptor family – structural insights

- and their functional implications. *Cytokine*. 2015;74(2): 247–58.
42. *Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, Fitzgerald JM, Masoli M, Korn S i sur.* Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. *Clin Ther*. 2019;41(10):2041–56.e5.
 43. *Ortega H, Liu MC, Pavord ID.* Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2015; 372(18):1777.
 44. *Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM i sur.* Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):390–400.
 45. *Pelaia C, Crimi C, Pelaia G, Nolasco S, Campisi R, Heffler E i sur.* Real-life evaluation of mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma, according to atopic trait and allergic phenotype. *Clin Exp Allergy*. 2020;50:780–8.
 46. *Bagnasco D, Caminati M, Menzella F, Milanese M, Rolla G, Lombardi C i sur.* One year of mepolizumab. Efficacy and safety in real-life in Italy. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;58: 101836.
 47. *Sposato B, Camiciottoli G, Bacci E, Scalese M, Carpagnano GE, Pelaia C i sur.* Mepolizumab effectiveness on small airway obstruction, corticosteroid sparing and maintenance therapy step-down in real life. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020;61:101899.
 48. *Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS i sur.* Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest*. 2003;112(7): 1029–36.
 49. *Harb H, Chatila TA.* Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5–14. 213.
 50. *Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F i sur.* Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455–66.
 51. *Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF i sur.* Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–96.
 52. *Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B i sur.* Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31–44.
 53. *Wechsler ME, Klion A, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Salle D, Radwan A i sur.* Abstract: effect of dupilumab treatment on blood eosinophil levels in patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), eosinophilic esophagitis (EoE), or atopic dermatitis (AD). *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:AB140.
 54. *Le Floch A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S i sur.* Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4Ralpha antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*. 2020;75(5):1188–204.
 55. *Renner A, Marth K, Patocka K, Idzko M, Pohl W.* Dupilumab rapidly improves asthma control in predominantly anti-IL5/IL5R pretreated Austrian real-life severe asthmatics. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(3):624–627.
 56. *Varricchi G, Pecoraro A, Marone G, Criscuolo G, Spadaro G, Genovese A i sur.* Thymic stromal lymphopoietin isoforms, inflammatory disorders, and cancer. *Front Immunol*. 2018;9: 1595.
 57. *Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, Hargadon B i sur.* Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):104, e1–9–111.
 58. *Ko HK, Cheng SL, Lin CH, Lin SH, Hsiao YH, Su KC i sur.* Blood tryptase and thymic stromal lymphopoietin levels predict the risk of exacerbation in severe asthma. *Sci Rep*. 2021; 11(1):8425.
 59. *Jin A, Tang X, Zhai W, Li Y, Sun Q, Liu L i sur.* TSLP-induced collagen type-I synthesis through STAT3 and PRMT1 is sensitive to calcitriol in human lung fibroblasts. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2021;1868(10):119083.
 60. *Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME i sur.* Tezepelumab in adults and adolescents with severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384 (19):1800–9.
 61. *Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM i sur.* Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936–46.
 62. *Sverrild A, Hansen S, Hvidtfeldt M, Clausson CM, Cozzolino O, Cerps S i sur.* The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). *Eur Respir J*. 2021;59(1):2101296.
 63. *Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S i sur.* EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 May;31 Suppl 25(Suppl25): 1–101.
 64. *Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O i sur.* EAACI guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74(5):855–73.
 65. *Di Bona D, Frisenda F, Albanesi M, Di Lorenzo G, Caiaffa MF, Macchia L.* Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(11):1391–401.
 66. *Peter S, Creticos M.* Subcutaneous immunotherapy (SCIT) for allergic disease: indications and efficacy. *UpToDate* 2022.
 67. *Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.* Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug;4(8):Cd001186.
 68. *Zielen S, Kardos P, Madonini E.* Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(5):942–9.
 69. *Valovirta E, Berstad AK, de Blic J, Bufe A, Eng P, Halken S i sur.* Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Ther*. 2011;33(10):1537–46.
 70. *James C, Bernstein DI.* Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17 (1):55–9.
 71. *Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M i sur.* Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1825–48.