

# Teška astma: Alergijski i eozinofilni fenotip i terapijske mogućnosti

---

Erstić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:803525>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-07**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivan Erstić

TEŠKA ASTMA: ALERGIJSKI I EOZINOFILNI FENOTIP I TERAPIJSKE

MOGUĆNOSTI

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivan Erstić

TEŠKA ASTMA: ALERGIJSKI I EOZINOFILNI FENOTIP I TERAPIJSKE

MOGUĆNOSTI

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: Prof.dr.sc. Ljiljana Bulat-Kardum, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži \_\_\_\_\_ stranica, \_\_\_\_\_ slika, \_\_\_\_\_ tablica, \_\_\_\_\_ literaturnih

navoda.

## SADRŽAJ RADA

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	3
3.1. DEFINICIJA TEŠKE ASTME .....	3
3.2. EPIDEMIOLOGIJA ASTME .....	4
3.3. VAŽNOST FENOTIPOVA I ENDOTIPOVA ASTME .....	6
3.4. TH2 BIOMARKERI.....	8
3.5. NON-TH2-HIGH ASTMA.....	10
3.6. ALERGIJSKA ASTMA.....	12
3.6.1. ETIOPATOGENEZA ALERGIJSKE ASTME.....	12
3.6.2. DIJAGNOZA ALERGIJSKE ASTME.....	16
3.6.3. LIJEČENJE TEŠKE ALERGIJSKE ASTME PO GINA 2019. SMJERNICAMA 20	
3.7. EOZINOFILNA ASTMA .....	24
3.7.1. ETIOPATOGENEZA TEŠKE EOZINOFILNE ASTME .....	24
3.7.2. DIJAGNOZA TEŠKE EOZINOFILNE ASTME.....	26
3.7.3. LIJEČENJE TEŠKE EOZINOFILNE ASTME.....	30
3.8. ASTMA POGORŠANA ASPIRINOM (AERD).....	36
4. RASPRAVA.....	38
4.1. UZROK EGZACERBACIJE ASTME .....	38
4.2. KOJI JE TH2-HIGH BIOMARKER NAJBOLJI? .....	40
5. ZAKLJUČAK .....	42

6. SAŽETAK.....	43
7. SUMMARY .....	44
8. LITERATURA.....	45
9. ŽIVOTOPIS .....	50

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

i.v. - intravenski

mL - mililitar

ACQ – eng. Asthma Control Questionnaire – Upitnik Kontrole Astme

ACT - eng. Asthma Control Test – Test Kontrole Astme

AERD- eng. Aspirin-exacerbated respiratory disease – astma pogoršana Aspirinom

AUC– eng. Area under curve- područje ispod krivulje

BAL- bronhoalveolarni lavat

BDNF – eng. Brain-derived neurotrophic factor – neurotropni faktor povezan s mozgom

DC – dendritička stanica

EGPA – eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom

FcεRI – receptor za IgE visokog afiniteta

FcεRII – receptor za IgE niskog afiniteta

FDA- eng. Food and Drug Administration- Američka agencija za hranu i lijekove

FeNO- eng. Fraction of Exhaled Nitric Oxide- frakcija izdahnutog dušičnog oksida

FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

FVC – forsirani vitalni kapacitet

GBD – eng. Global Burden of Disease – Globalni teret bolesti

GINA – eng. Global initiative for asthma – Globalna inicijativa za astmu

GM-CSF- eng. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – stimulirajući faktor kolonija granulocita i makrofaga

HZZO- Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

IFN- $\alpha$ - Interferon- $\alpha$

IgE- immunoglobulin E

IKS – inhalacijski kortikosteroidi

IL-4 – interleukin 4

IL-4R $\alpha$  – alfa receptor za interleukin 4

IL-5 – interleukin 5

IL-5R $\alpha$ - alfa receptor za IL-5

IL-13 – interleukin 13

IL-25 – interleukin 25

IL-33 – interleukin 33

ILC-2- eng. type 2 innate lymphoid cell – tip 2 limfoidne stanice prirodene imunosti

IU – eng. International unit- internacionalna jedinica

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

KS – kortikosteroidi

LABA – eng. long acting  $\beta$  agonist – dugodjelujući  $\beta$  agonist



MHC – eng. Major Histocompatibility complex – glavni sustav tkivne snošljivosti

NGF – eng. Nerve growth factor – neuralni faktor rasta

NPV – negativna prediktivna vrijednost

NSAR – nesteroidni antireumatik

OKS – oralni kortikosteroidi

PEF – eng. Peak expiratory flow – vršni ekspiratorni volumen

PGD2 – prostaglandin D2

PPV – pozitivna prediktivna vrijednost

SABA- eng. Short acting  $\beta$  agonist- kratkodjelujući  $\beta$  agonist

SARP – eng. Severe Asthma Research Program– istraživački program teške astme

TNF- $\alpha$  – eng. Tumor necrosis factor, faktor tumorske nekroze

TRPV 1- eng. Transient receptor potential vanilloid 1 – nestalni potencijalni vaniloidni receptor

TSLP – timični stromalni limfopoetin

## 1. UVOD

Astma je učestala, heterogena i kompleksna kronična bolest dišnih puteva. Patogeneza astme je vrlo složena, no u suštini je riječ o upalnom procesu koji se aktivira različitim mehanizmima. Upravo se kliničkim iskustvom uvidjelo da različiti iritansi izazivaju astmatski napadaj, neovisno o dobi, uklanjajući zastarjelu premisu da se astma javlja samo u dječjoj dobi. Ono što karakterizira astmatski napadaj su reverzibilna kontrakcija glatke muskulature bronha, pojačana produkcija sluzi i edem sluznice bronha što u konačnici rezultira intermitentnom dispnejom, kašljem, piskanjem i osjećajem napetosti u prsnom košu.

Upalna reakcija je trajna, no razlikuje se individualno po intenzitetu. Dok je upala niskog intenziteta (iako se ona može dokazati) najčešće nema simptoma, dok simptomi nastaju kod većeg intenziteta upale. (1) Astma je vrlo raširena bolest i većina pacijenata vrlo dobro reagira na propisanu terapiju, no oko 10 % pacijenata ta terapija ima vrlo mali ili nikakav učinak. Takvi pacijenti imaju tešku astmu. Iako malobrojniji, pacijenti s teškom astmom čine višestruko veći trošak liječenja od pacijenata s dobro kontroliranom astmom. (2)

Dugotrajna i neliječena ili slabo kontrolirana astma rezultira teškim strukturalnim i funkcionalnim poremećajima donjih dišnih putova. Stoga je iznimno važna pravovremena dijagnoza i terapija kako bi se spriječile teže posljedice. Kako je astma izrazito heterogena bolest, liječenje nije uvijek jednostavno te je često potreban individualiziran pristup terapiji, osobito u pacijenata s teškom astmom.

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada jest osvrt na tešku trajnu astmu te složenost njezina liječenja. U razumijevanju patogeneze teške astme nužno je izdvojiti da se ona dijeli na nekoliko fenotipova, od kojih su najvažniji alergijski i eozinofilni fenotip, upravo zbog trenutno dostupnog liječenja. Alergijski fenotip odgovara ekstrinzičnoj astmi, odnosno riječ je o preosjetljivosti tipa I gdje ključnu ulogu imaju mastociti i visoke razine imunoglobulina E, značajni doprinos ima genetska predispozicija- atopija. S druge strane, u eozinofilnom fenotipu je uglavnom prisutna normalna razina imunoglobulina E i negativan alergijski kožni test te nema atopijske sklonosti. Kod oba fenotipa astme jednaka je klinička slika te je vrlo često izazvana virusnom infekcijom gornjih dišnih putova, a vrlo ih je važno razlikovati zbog primjene odgovarajuće terapije, osobito u bolesnika s teškom astmom. Osim toga, u ovom diplomskom radu želim naglasiti promjene u terapiji teške astme po novim GINA smjernicama iz 2019.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. DEFINICIJA TEŠKE ASTME

Teška astma je definirana kao astma koja zahtjeva liječenje s visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (IKS) uz još jedan lijek koji je potreban da bi se kontrolirali simptomi i/ili korištenje sustavnih kortikosteroida da bi astma ostala „kontrolirana“ ili ostaje nekontrolirana unatoč ovoj terapiji. Praktičnije, definicija teške astme bi glasila: astma koja zahtjeva liječenje po četvrtom ili petom koraku prema GINA klasifikaciji (barem visoke doze IKS-a i dugodjelujućih  $\beta$  agonista (LABA) i/ili antileukotrijena i/ili teofilina) u prethodnoj godini ili liječenje sustavnim kortikosteroidima (KS) 50% prethodne godine da se prevenira razvoj nekontrolirane bolesti ili koja ostaje nekontrolirana unatoč ovoj terapiji. (3)

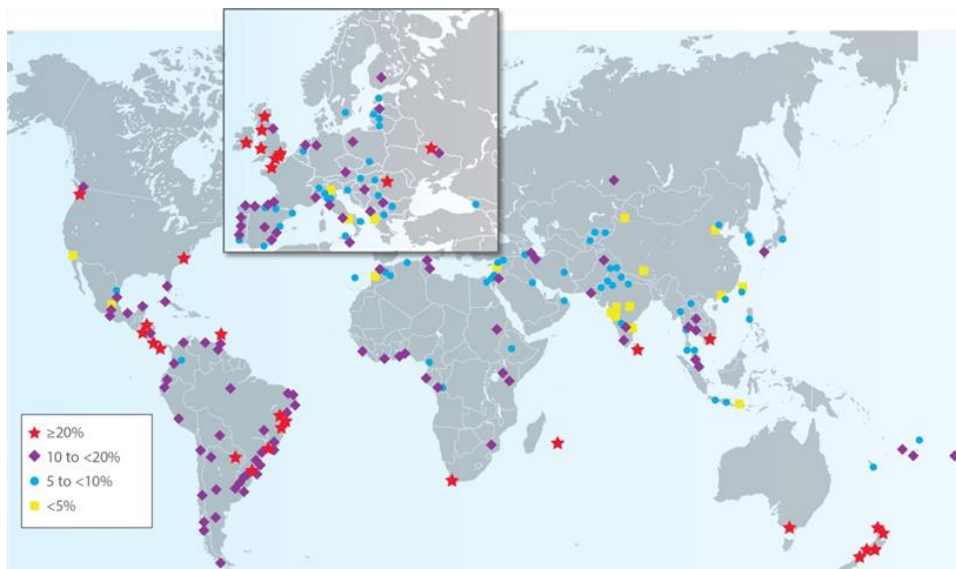
Iz same definicije, proizlazi potreba za definicijom „nekontrolirane“ astme- potreban je jedan od sljedećih kriterija za potvrdu ove dijagnoze:

1. Loša kontrola simptoma (rezultati upitnika koji ispunjavaju pacijenti): ACQ (Asthma Control Questionnaire) trajno  $\geq 1,5$  ili ACT (Asthma Control Test)  $<20$
2. Učestale teške egzacerbacije: dvije ili više egzacerbacija gdje je bilo potrebno korištenje sustavnih KS-a 3 ili više dana po svakoj egzacerbaciji- u protekloj godini
3. Ozbiljne egzacerbacije: barem jedna hospitalizacija, boravak u „Jedinici intenzivnog liječenja“ ili primjena mehaničke ventilacije u protekloj godini
4. Bronhoopstrukcija s FEV1 (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi)  $<80\%$  predviđenog i redukcijom FEV1/FVC (forsirani vitalni kapacitet) omjera (bez korištenja bronhodilatatora) (3)

Ono što je nužno u svakoj obradi pacijenta s astmom jest isključiti one pacijente koji se prezentiraju “teškom“ astmom, a u kojih adekvatna dijagnoza i/ili liječenje smanjuje trenutne tegobe. Osim toga, važno je prepoznati i razlikovati tešku od blage astme (ovisno o lijekovima i dozama) te je li bolest dobro kontrolirana ili nije (ovisno o gore navedenim parametrima).

### 3.2. EPIDEMIOLOGIJA ASTME

Oko 300 milijuna ljudi na svijetu boluje od astme, a predviđa se da će do 2025. godine još 100 milijuna ljudi biti zahvaćeno ovom bolešću. Postoji velika geografska raznolikost u prevalenciji i smrtnosti od astme. (4) Najveća prevalencija ( $\geq 20\%$ ) uočena je u zemljama engleskog govornog područja: Australija, zapadna Europa i Sjeverna Amerika te neki dijelovi Južne Amerike (Brazil), dok je najniža prevalencija ( $< 5\%$ ) pronađena u Indiji, dijelovima Azije uz Pacifik, istočnom Mediteranu te sjevernoj i istočnoj Europi (slika 1).(5)



Slika 1. Prevalencija simptoma astme u djece dobi 13-14 godina (5)

„Global Burden of Disease“ (GBD) kolaboracija je procijenila da je u svijetu umrlo 420 000 ljudi zbog astme u 2016., odnosno više od 1000 ljudi svakog dana. (6) Očigledno je prevalencija astme veća u razvijenim zemljama, no mortalitet je veći u zemljama srednjih do niskih prihoda. (7) Astma najčešće započinje u dječjoj dobi, ali može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi, čak i prvi puta u odrasloj dobi. Incidencija i prevalencija astme veća je u dječjoj dobi, no trošak zdravstvene skrbi i mortalitet je višestruko veći u odraslih. (4) Odrasli imaju pet puta veći rizik od smrti uzrokovane astmom, osobito oni stariji od 65 godina. (7)

GBD je 2016. godine procijenila da je dobno-standardizirana prevalencija astme porasla za 3,6 % u odnosu na 2006. godinu. Distribucija po dobi, predstavljena kao broj godina života izgubljenih zbog bolesti, nesposobnosti ili rane smrti na 100 000 ljudi, prikazuje bimodalnu distribuciju gdje su zahvaćena djeca (najviše u dobi 10-14 godina) te osobe starije životne dobi (najviše u dobi 75-79 godina). (5)

Postoji velika varijacija u procijenjenoj prevalenciji teške astme. Primjerice, jedna studija pokazuje da 4,2% odraslih pacijenata s astmom u Švedskoj ima tešku astmu. U Danskoj su istraživanja pokazala veću vrijednost, otprilike 8% pacijenata ondje ima tešku astmu. Neke studije su prijavile da čak 20%- 30% pacijenata ima neke od karakteristika teške astme. Iz istraživanja je jasno da je teška astma češća u odraslih nego u djece. (4) Nizozemska studija, čiji su rezultati uvršteni u izvještaj GINA-e za 2019. godinu, tvrdi da se 24% astmatičara liječi po 4. Ili 5. koraku GINA klasifikacije, dok je 17% astmatičara „koji se teško liječe“ („nekontrolirana“ astma unatoč terapiji visokim dozama, često su prisutni dodatni faktori- loša inhalacijska tehnika, nesuradljivost i komorbiditeti) te postoji 3,7% pacijenata s teškom astmom („nekontrolirana“ astma unatoč maksimalnoj dozi lijekova i liječenju dodatnih faktora). (8) Također, važno je za naglasiti da bolesnici s teškom astmom (otprilike 5 % svih astmatičara) troše 30%-50% sredstava osiguranih za liječenje astme. To podrazumijeva

veliku količinu potrošenih lijekova, posjete Hitnoj službi, hospitalizaciju i boravak u Jedinici Intenzivnog Liječenja. (9)

### 3.3. VAŽNOST FENOTIPOVA I ENDOTIPOVA ASTME

Još je 2006. godine ugledni časopis „Lancet“ predložio da se prestane upotrebljavati termin „astma“, već da se počne koristiti termin „sindrom astme“, pretpostavljajući kako će daljnja istraživanja potvrditi izrazitu heterogenost bolesti. (10) To se u narednim godinama i dogodilo.

Potreba za klasifikacijom astme poznata je još odavno, stoga se ona ugrubo podijelila na ekstrinzičnu (alergijsku) i intrinzičnu (nealergijsku). Ova podjela je izgubila na značenju kada su manje studije otkrile da su razine Th2 citokina slične u oba tipa te da blaga do umjerena astma u oba tipa reagira na terapiju IKS-om. Takvo stanje se održalo do 90-ih godina kada se ponovno dovelo u pitanje heterogenost astme jer se uvidjelo da u pojedinaca s teškom, refrakternom astmom postoje pacijenti s neutrofilnom upalom dišnog puta. (11)

Termin „astma“ danas predstavlja „kišobran“ dijagnozu koja pokriva niz bolesti, svaka sa svojim zasebnim patobiološkim putem (endotip) koji se manifestira vidljivim kliničkim karakteristikama (fenotip). Sve se te grupe pacijenata prezentiraju sličnom kliničkom slikom – piskanje, dispneja, kašalj i stezanje u prsima. Do prije nekoliko godina, liječenje je bilo gotovo univerzalno za sve pacijente. Međutim, odgovor na terapiju je bio različit, što je uvelike pridonijelo shvaćanju heterogenosti astme. (12)

Nakon saznanja da je astma izrazito heterogena bolest i da pacijenti različito reagiraju na terapiju, pojavila se potreba za klasifikacijom tih pacijenata u određene kategorije. Početni pokušaji na osnovi kliničkih karakteristika nisu se pokazali uspješnim, no uvođenjem

statističkih programa (hijerarhijska klaster analiza) gdje su uvrštene brojne varijable koje ovise o astmi, dovodi do rezultata prema kojima su pacijenti pravilno svrstani u određenu grupu, odnosno klaster.

Najpoznatije studije u istraživanju astme poput Severe Asthma Research Program (SARP), Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome Consortium (U-BIOPRED) i Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics (ADEPT) su koristili mnoge varijable za klasteriranje astmatičara te su zaključile da iako postoje određene razlike u klasterima, najvažniji rezultati su jednaki- postoje T2-high i non-Th2-high grupe pacijenata. (12) Uzevši u obzir dobivene podatke, kao i dotadašnja saznanja o molekularnim mehanizmima u astmi, Wenzel je pacijente koji boluju od astme podijelila na 5 fenotipova: alergijska astma ranog nastupa, eozinofilna astma kasnog nastupa, astma inducirana tjelovježbom, astma povezana s pretilošću te neutrofilna astma.(11) Fenotipovi su stvoreni da bi što više odgovarali svojoj definiciji: „opažena svojstva organizma koja nastaju kao rezultat interakcije genotipa i okolišnih čimbenika“. (13) Ipak, ono najvažnije iz ovog rada je to što prva tri navedena fenotipa odgovaraju Th2-high astmi gdje dominira tip 2 imunog odgovora, dok posljednja dva fenotipa odgovaraju non-Th2 ili Th2-low astmi kojoj je patogeneza još poprilično nepoznata. (11)

Cijeli koncept „fenotipa“ osmišljen je da bude uvod u „endotip“ gdje bi specifičan patofiziološki mehanizam objasnio karakteristike fenotipa. Endotip povezuje imunopatologiju (remodeliranje i upala) s poremećajem plućne funkcije i bronhalnom hiperreaktivnosti. (14) Pionirska studija Wenzel i suradnika utvrdila je da u populaciji teških astmatičara postoje dvije grupe pacijenata. Jedna je imala povišene eozinofile u endobronhalnom bioptatu, dok je druga imala normalan broj eozinofila. S vremenom su se tako profilirala dva endotipa: Th2-high(eozinofilna) i Th2-low(ne-eozinofilna) astma. To je do danas najprihvaćenija klasifikacija endotipova teške astme. (15)



Zbog dostupnih nam učinkovitih bioloških lijekova, klasifikacija astme prema molekularnim mehanizmima (endotipovima) i određivanje valjanih biomarkera postao je prioritet. Upravo zahvaljujući tim novim lijekovima, sve se više novih algoritama za liječenje teške astme bazira na podjeli astme prema određenim endotipovima. (12) Stoga, valja odrediti kandidate (teške astmatičare) za trenutno dostupnu biološku terapiju, a to su oni koji pokazuju visoke vrijednosti Th2 biomarkera.

### **3.4. TH2 BIOMARKERI**

Identifikacija biomarkera specifičnih za endotip bio je prioritet među znanstvenicima koji proučavaju astmu. Biomarkeri su definirani kao „karakteristika koja je objektivno mjerena i evaluirana kao indikator normalnog biološkog procesa, patogenog procesa ili farmakološkog odgovora na terapijsku intervenciju.“ Biomarkeri su iznimno korisni jer se koriste za predikciju i monitoriranje odgovora na terapiju te se koriste kao indikator za prognozu bolesti.(16) Ovdje će biti naznačeni do sada poznati biomarkeri Th2-high upale. To je vrlo bitno jer oba fenotipa o kojima je pisan ovaj diplomski rad – rani alergijski i kasni eozinofilni- spadaju u Th2- high grupu. Dakle, pacijentu kojemu je dijagnosticirana teška astma i unatoč dosadašnjoj optimalnoj terapiji nije kontrolirana, definitivno je indicirana analiza Th2 biomarkera.

Najuvjerljiviji Th2-high biomarker je povišeni broj eozinofila u dišnom putu, no kako je do tog podatka relativno teško doći zbog prirode dobivanja uzorka (biopsija ili indukcija sputuma), češće se koriste zamjenski biomarkeri: povećan broj eozinofila u krvi, FeNO, razina periostina u krvi, alergeni-specifični IgE. Porast jednog biomarkera ne znači nužno i

porast drugog jer su donekle međusobno neovisni, ovisno o molekularnom putu koji se aktivirao u Th2 imunosti.(12)

Eozinofili su ključne upalne stanice u patobiološkom putu Th2 astme. To su efektorske stanice koje u konačnici oštećuju tkivo. Analiza eozinofila u induciranom sputumu postala je „zlatni standard“ za dijagnozu Th-2-high astme, unatoč blagoj invazivnosti, nelagodi pacijenta i nezgrapne procedure uzimanja uzorka. Smatra se da je broj eozinofila veći od 3% svih upalnih stanica u sputumu signifikantan. (12)

Eozinofili u krvi ne moraju nužno predstavljati eozinofilnu aktivnost u dišnom putu, ali određena povezanost postoji. Apsolutni broj eozinofila nije u potpunosti osjetljiv u identificiranju Th-2-high teške astme. Naime, broj eozinofila u krvi je povezan s eozinofilima u sputumu, ali često taj broj eozinofila u sputumu ne prelazi graničnu vrijednost od 3%. To se doznalo kada se uspostavila određena diskrepanca između eozinofila u krvi i sputumu. Unatoč manjkavostima, zbog jednostavne dostupnosti i relativne pouzdanosti, broj eozinofila u krvi se često koristi kao biomarker Th2-high astme. Povezan je s lošim ishodima u astmi i dobrom odgovoru na kortikosteroide. Može predvidjeti odgovor na određenu anti-IL-5 i anti-IgE terapiju.(17)

Sljedeći važni biomarker Th2 upale jest periostin. Periostin je produkt eozinofila i plućnih fibroblasta koji nastaje zbog djelovanja IL-4 i IL-13. Dobro korelira s eozinofilnom upalom dišnog puta unatoč terapije KS-ima. Nije povezan s težinom astme, a ima ulogu u predviđanju odgovora na anti-Th2 terapiju. (12)

Budući da ima središnju ulogu za razvoj alergijske astme, koncentracija ukupnog serumskog IgE je izvrstan biomarker za alergijsku Th2-high astmu. Koristi se za predviđanje odgovora na anti-imunoglobulin E (anti-IgE) terapiju, ali nije dobar za praćenje odgovora. (12)

Fraction of exhaled Nitric Oxide (FeNO) nastaje zbog snažne aktivacije inducibilne NO sintetaze (iNOS) koji se eksprimira na epitelnim stanicama, eozinofilima i ostalim upalnim

stanicama pod utjecajem IL-4 i IL-13. Metoda je jednostavna, jeftina i lako dostupna. FeNO veći od 50 parts per billion (ppb) (kod djece 35 ppb) ukazuje na eozinofilnu upalu te dobar odgovor na kortikosteroide. Pad vrijednosti FeNO veći od 20% ili 10 ppm smatra se značajnim odgovorom na KS terapiju. Na osnovu vrijednosti FeNO-a, može se procijeniti i suradljivost pacijenta (zadovoljavajuća ako je FeNO<45 ppb). (18)

Urinarni leukotrijen E4: visoke razine urinarnog leukotrijena pokazuju osjetljivost za Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). To je pouzdan i jednostavan test kojim se potvrđuje senzitivizacija pacijenata na Aspirin. Ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost. Povišene vrijednosti su prisutne i kod pacijenata s alergijskim rinitisom, sinusitisom i nosnom polipozom.

### **3.5. NON-TH2-HIGH ASTMA**

Ovaj fenotip astme nazvan i Th2-low astmom je odgovoran za više od polovice slučajeva teške astme (20), stoga ću se vrlo kratko na njega osvrnuti, s obzirom da nije uža tema ovog diplomskog rada.

Ne-tip 2 astma je vrlo slabo proučena i shvaćena što se vidi i po definiciji-odsutnost znakova Th2 upalnog puta u astmatičara. U ovoj skupini astmatičara, znanstvenici su uspjeli izdvojiti dva klinička fenotipa- astma u pretilih s kasnijim javljanjem i astma povezana s pušenjem. Ove kliničke fenotipe za sada nije moguće povezati s molekularnim mehanizmima upale, no smatra se da važnu ulogu u patogenezi imaju neutrofili, barem u astmi povezanoj s pušenjem. Ono što je zajedničko ovim pacijentima je to da su rezistentni na terapiju KS-a. (21)

U pacijenata čija je astma povezana s pretilošću nije poznato je li debljina sastavni dio patogenetskog mehanizma astme ili je samo komorbiditet koji prati astmu. U ovih pacijenata nerijetko se krivo postaviti dijagnoza astme zbog otežanog disanja, simptoma gastroezofagealne refluksne bolesti, kašlja i stezanja u prsima. Studije pokazuju kako je pretilost proupalno stanje, gdje se masno tkivo ponaša kao endokrini organ producirajući citokine poput tumor necrosis factor –  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukina-6 i leptina, povezana je s niskim vrijednostima FeNO i slabim odgovorom na KS (što je i logično s obzirom da oni djeluju pretežito na Th2 imunost). Do poboljšanja simptoma astme dovode gubitak težine i barijatrijska operacija. (11) Kod pacijenata čija je astma povezana s pušenjem prisutna je neutrofilija u sputumu te se simptomi astme javljaju u kasnijoj dobi. Kortikosteroidi su slabo učinkoviti, dok su određeni učinak polučili makrolidi smanjujući neutrofilne markere, no bez utjecaja na kontrolu astme i poboljšanje plućne funkcije. KS inhibiraju apoptozu neutrofila i nerijetko povećavaju njihov broj jer „odlijepe“ vezane neutrofile uz stijenke krvnih žila, stoga je moguća važna uloga KS-a u samoj neutrofiliji. Ovaj tip upale je snažno povezan s Th-17 upalnim odgovorom te se mnogo očekuje od anti-IL-17 terapije za ove pacijente.(22) Neutrofilija može koegzistirati s eozinofilijom, a takvi pacijenti imaju najtežu astmu što naglašava kompleksnost imunobiologije teške astme gdje se isprepliću razne upalne stanice, molekularni mehanizmi, kao i elementi prirodene i adaptivne imunosti. (11)

### **3.6. ALERGIJSKA ASTMA**

#### **3.6.1. ETIOPATOGENEZA ALERGIJSKE ASTME**

Alergijska astma je klasificirana kao reakcija preosjetljivosti tipa I. (23) To znači da organizam reagira pretjeranom upalnom reakcijom na uobičajeni antigen-alergen.

Alergijska astma je najčešći fenotip astme. Sada je generalno prihvaćeno da je alergijska astma povezana s Th2 upalnim odgovorom kao reakcijom na alergen, za razliku od zdravih pojedinaca koji na takav antigen reagiraju Th1 reakcijom. Th1 stanice stimuliraju staničnu imunost, dok Th2 stanice stimuliraju humoralnu imunost, poput produkcije IgE protutijela. Općenito poboljšanje higijene, osobito u djece, dovodi do smanjenja stimulacije Th1 imunosti, a uzrokuje pojačanu stimulaciju Th2 imunosti, što povećava rizik predispozicije za alergijske bolesti.(23)

Alergeni prisutni u kućanstvu, ali i u okolišu mogu uzrokovati astmatsku egzacerbaciju. Tu spadaju biološki alergeni poput grinja, ekskreta žohara, životinjske dlake, plijesni, virusne infekcije, itd. Okolišni alergeni su cigaretni dim, nadražujuće kemikalije, polutanti iz prometa, produkti izgaranja, pelud različitih biljaka. (24)

Većina astmatičara ima poremećaj funkcije čvrstih spojeva epitelne membrane dišnog puta što dovodi do poremećaja njezine funkcije. Upravo to oštećenje epitelne barijere igra važnu ulogu u patogenezi jer je alergenima i mikrobima olakšan pristup subepitelnom području i upalnim stanicama. Nadalje, alergeni koji sadrže proteaze, poput kućne grinje, mogu direktno probiti čvrste spojeve i uzrokovati disregulaciju epitelne barijere. Epitelne stanice dišnog puta brzo reagiraju na mikrobne i nemikrobne antigene, otpuštajući velike količine citokina-alarmina-

koji posljedično aktiviraju tip 2 imunološki odgovor. (12) Dakle, epitelna barijera je vrlo važna u započinjanju alergijske reakcije, stoga je predmet brojnih istraživanja sa zaključkom da su destruktivni faktori epitelne barijere dim cigarete, oksidansi, virusi, alergeni koji sadržavaju proteaze, Th2 citokini (IL-4, IL-13), Th17 citokini, *Pseudomonas aeruginosa*, dok su protektivni faktori glukokortikoidi, vitamin D3 i određeni faktori rasta. (25) Alarmini su timični stromalni limfopoetin (TSLP), interleukin 25 (IL-25) i interleukin 33 (IL-33). To su citokini koji su jako bitni u započinjanju multiplih Th2 signalnih putova. Studije pokazuju da je IL-33 ključan amplifikator u Th2 astmi te da je IL-33 gen snažno povezan s teškim egzacerbacijama astme ranog nastupa. Ekspresija istog gena je snažno povezana s težinom astme. Osim toga, ovaj citokin uzrokuje remodeliranje dišnog puta u pacijenata s refrakternom astmom. (12)

Dendritičke stanice (DC), koje su ujedno i antigen prezentirajuće stanice, aktivirane su alarminima i ključne su u indukciji aktivacije Th2 stanica u primarnom imunom odgovoru na alergen. (26) Dendritičke stanice „hvataju“ alergene te prezentiraju samo njihove male peptide. Te peptide prezentiraju zajedno sa Major Histocompatibility complex (MHC) I i II molekulom limfocitima Th0. Na taj način formiraju „imunološku sinapsu“. Taj se „naivni“ limfocit T zatim diferencira u Th2 limfocit za što mu je potreban IL-4. DC potom može migrirati između epitelnih stanica, čuvajući epitelnu barijeru, i prihvaćati alergene. (27)

Th2 limfociti stimuliraju tip 2 imunost putem Th2 citokina- IL-4, interleukina 5 (IL-5) i IL-13. IL-4 i IL-13 djelujući preko alfa receptora za IL-4 (IL-4R $\alpha$ ) uzrokuju povećanu sekreciju sluzi i bronhalnu hiperreaktivnost. IL-4 je dominantan citokin koji aktivira limfocite B i uzrokuje promjenu izotipa u sintezi imunoglobulina (IgE „switch“- odgovoran za brojne daljnje reakcije u Th2 odgovoru) i produkciju nizvodnih citokina poput IL-5 i IL-13. (12)

Biološka uloga IgE je kompleksna i povezana je s mogućnošću djelovanja na različite stanice i molekularne mehanizme. Postoje dvije vrste receptora za IgE: receptor visokog

afiniteta (FcεRI) i receptor niskog afiniteta (FcεRII ili CD23). FcεRI receptori nisu samo izraženi sa mastocitima i bazofilima, već i na dendritičkim stanicama, glatkim mišićima dišnog puta, epitelnim i endotelnim stanicama te eozinofilima. (26) Kad se alergen pri ponovnom kontaktu križno veže za dvije molekule IgE koje su vezane na mastocitima i bazofilima, dolazi do brzog otpuštanja medijatora poput leukotrijena, prostaglandina i histamina koji dovode do kontrakcije glatkih mišića dišnog puta, edema i sekrecije sluzi što uzrokuje opstrukciju bronha. (23) Utjecaj IgE na Th2 imunost je mnogostruk. Mogućnost prezentiranja antigena se višestruko povećava kada se IgE veže za FcεRI receptor izražen na dendritičkim stanicama. Vezanjem na FcεRI kompleks alergen-IgE za 1000 puta se povećava aktivacija T limfocita.(28) Nadalje, aktivacijom alergen-specifičnih Th2 limfocita dolazi do pojačane produkcije alergen specifičnih IgE zatvarajući tako „začarani krug“ u patogenezi alergijske astme. IgE negativno modulira neke upalne stanice smanjujući njihovu mogućnost proizvodnje interferona što slabi Th1 imunsku reakciju. Tako se tumači defekt antivirnog odgovora u alergijskih astmatičara, što je važno jer je virusna infekcija najčešći okidač egzacerbacije astme. (26) IgE ima višestruke funkcije na eozinofile (Tablica 1.) što je zorno vidljivo indukcijom apoptoze eozinofila primjenom omalizumaba (monoklalnog protutijela usmjerenog na IgE).

Tablica 1. Učinak IgE na funkciju eozinofila (26)

Posredovano preko FcεRI	Posredovano preko FcεRII
Aktivacija i degranulacija	Ekspresija integrina i produljeno preživljenje
Otpuštanje eozinofilne peroksidaze	Otpuštanje TNF-α

IgE vezanjem za specifični receptor na eozinofilima uzrokuje njihovu degranulaciju, otpuštajući čitav niz toksičnih produkata. Osim toga, IgE direktno djeluje na glatke mišiće dišnog puta te dovodi do njihove proliferacije i kontrakcije što dovodi do hipertrofije i

hiperplazije mišićja što je u direktnoj korelaciji s težinom astme. Također, glatke mišićne stanice stvaraju i proteine ekstracelularnog matriksa odgovorne za remodeliranje dišnog puta. (29)

Sve navedeno predstavlja akutnu fazu alergijske astme, odnosno senzitivaciju. Može se reći da je njezin uzrok IgE, dok je eozinofilija, koja obilježava kasniju fazu, posljedica cijelog procesa. (26)

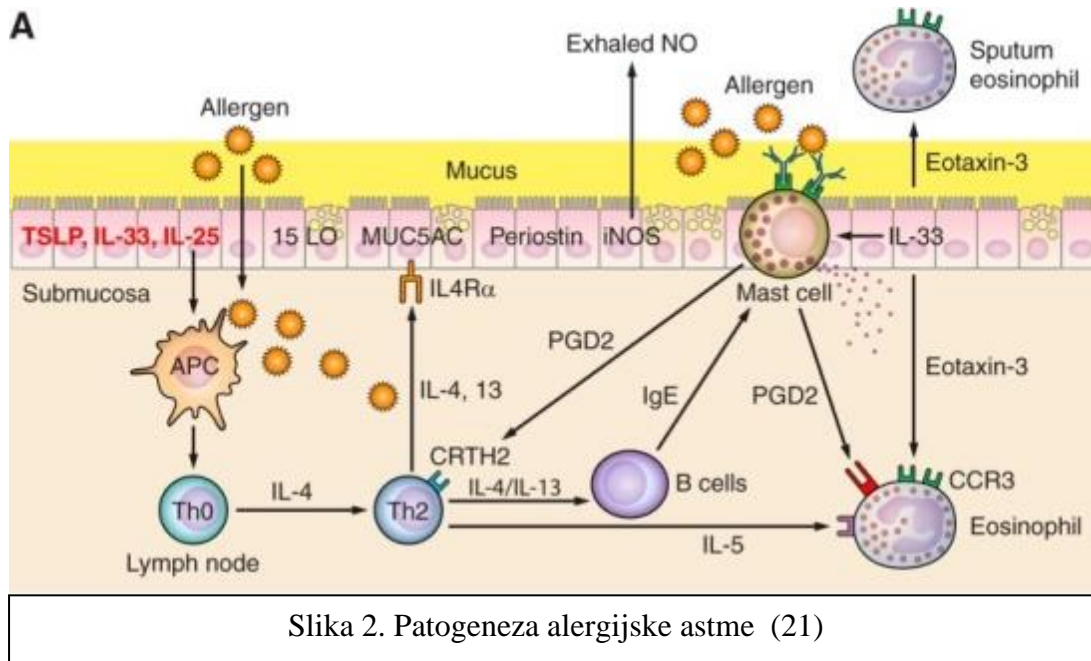
IL-5 ima najznačajniju ulogu u diferencijaciji i maturaciji eozinofila u koštanoj srži, kao i na njihovu mobilizaciju, aktivaciju i preživljenje. (12) IL-5 luče brojne upalne stanice, poglavito Th2 limfociti, mastociti i bazofili. Akumulacija eozinofila uzrokuje oštećenje tkiva zbog degranulacije i otpuštanja toksičnih proteina poput glavnog bazičnog proteina, eozinofilnog neurotoksina, eozinofilnog kationskog proteina i eozinofilne peroksidaze. (26) Jednom prisutne, efektorske stanice poput eozinofila ispuštaju navedeni toksični sadržaj svojih granula i uzrokuju produljenu bronhokonstrikciju, oštećenje epitela, bronhalnu hiperreaktivnost i kroničnu upalu. Ovakva oštećenja, uz otpuštanje profibrotskih citokina dovode do remodelacije dišnog puta i posljedično smanjenja plućne funkcije. Iako su shvaćeni kao efektorske stanice, eozinofili luče još čitav niz regulatornih i proupalnih citokina. (23)

Citokini koje otpuštaju mastociti imaju snažan utjecaj na cijelu alergijsku reakciju. Otpuštanjem IL-5 i Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) iz njihovih granula, dolazi do regrutacije eozinofila iz koštane srži i periferije, potiče se njihovo preživljavanje, kao i stimulaciju B limfocita da produciraju IgE. (23) Također, eozinofili su pod velikim utjecajem prostaglandina D2 (PGD2) čiji su glavni izvor mastociti što ih je aktivirao IgE. (26) Patogeneza alergijske astme je ukratko sažeta na slici 2.

Iz priloženog se vidi kompleksnost patogeneze alergijske astme, no ono je ključ liječenja ove bolesti jer ukoliko shvaćamo patogenezu, onda možemo terapijski intervenirati na jedan



njezin dio i prekinuti daljnji patološki slijed događanja.



### 3.6.2. DIJAGNOZA ALERGIJSKE ASTME

Dijagnoza astme uključuje temeljitu anamnezu, fizikalni pregled i objektivne parametre procjene plućne funkcije u pacijenata starijih od 6 godina, kako bi se dokumentirala varijabilna opstrukcija dišnog puta i potvrdila dijagnoza. (30) Pacijenti se žale na simptome nedostatka zraka, pritiska u prsima, piskanja i kašlja (produktivnog i neproduktivnog). (24)

Što se tiče kliničkih karakteristika važno je da se u ovih pacijenata astma javlja rano u životu, granična dob nije definitivno utvrđena, no najčešće se uzima 12. godina kao granica. Ovaj fenotip je tipično povezan s drugim atopijskim bolestima kao što su atopijski dermatitis (40% astmatičara ovog fenotipa ga ima, za razliku od svega 4% astmatičara drugih fenotipova) i alergijski rinitis. Studije fenotipiziranja astme potvrdile su čestu pozitivnu obiteljsku anamnezu u ovih pacijenata što ukazuje na važnost genetske komponente. (11)

Ono što je potrebno ispitati da li se simptomi javljaju epizodički, javljaju/pogoršavaju noću ili rano ujutro (zbog jačeg tonusa parasimpatikusa i bronhokonstrikcije), pogoršavaju u prisutnosti alergena ili iritansa. Potrebno je saznati da li astmatska terapija smanjuje simptome i postoji li pozitivna obiteljska anamneza na atopijske bolesti. Iz fizikalnog pregleda važno je primjetiti ekspiratorni „wheezing“ te eventualne atopijske promjene na koži. (30)

Po prvi puta je u Engleskoj preporučeno da se potvrda dijagnoze astme učini i sa spirometrijom i s FeNO-om u pacijenata starijim od 5 godina. To se učinilo nakon procjene da se otprilike 1,2 milijuna ljudi u Ujedinjenom Kraljevstvu krivo dijagnosticiralo i liječilo pod dijagnozom astme. Pretraga eozinofila u induciranom sputumu se ne koristi često zbog dugotrajnosti same pretrage i potrebnog iskustva u induciranju, obrađivanju i analiziranju dobivenog uzorka.(31)

Objektivni parametri procjene plućne funkcije ponajprije uključuju spirometriju. U dijagnostičke kriterije spada snižen Tiffeneauov indeks [omjer forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC)]- manji od 70% te pozitivan barem jedan od dalje navedenih testova. (30) Pozitivan bronhodilatacijski test podrazumijeva povećanje FEV1>12% i >200 mL u odnosu na početnu spirometriju, 10-15 minuta nakon primjene 200-400 µg salbutamola. (32,33) Bronhodilatacijski test ima dobru specifičnost za astmu (73%), no nisku osjetljivost (35%) kada se granična vrijednost postavi na 12%, kada je granica 8%, osjetljivost je puno veća. Sljedeći test je mjerenje vršnog ekspiratornog protoka (PEF). Pozitivan test se smatra ako je zabilježena vrijednost PEF vrijednosti u više navrata tijekom dvotjednog razdoblja mjerenja, s tim da su jutarnje vrijednosti PEF-a u odnosu na večernje vrijednosti manje za 15% i više.. Nadalje, imamo test plućne funkcije nakon četverotjedne primjene antiinflamatornih lijekova (test kortikosteroidima) . Smatra se pozitivnim ukoliko je FEV1>12% i >200 mL (ili PEF>20%) u odnosu na početnu spirometriju. Bronhprovokacijskim testom procjenjujemo

hiperreaktivnost dišnog puta. Najčešće se koristi metakolin, agonist muskarinskih receptora koji uzrokuje kontrakciju glatkih mišića ovisno o koncentraciji. Ukoliko bronhokonstrikciju uzrokuju koncentracije niže od 4 mg/mL, to sugerira da je riječ o hiperreaktivnosti dišnog puta (31).

Od neinvazivnih pretraga, ističu se FeNO i eozinofilija u induciranoom sputumu, pretrage već opisan u poglavlju „Th2-high biomarkeri“. (34) Povišena je razina ukupnog i alergenspecifičnog IgE, za razliku od ostalih fenotipova.(11) Još se može napraviti „skin prick“ test kojim se identificira okolišni alergen koji izaziva upalu, uštrcavajući taj alergen supkutano te mjereći nastali eritem. (34)

Kada se mjeri tijekom stabilnog stanja bolesti, spirometrija je često uredna u djece i sa teškom astmom. Astma je karakterizirana varijabilnom opstrukcijom dišnog puta, što znači da reducirani FEV1/FVC omjer neće biti uvijek prisutan, stoga spirometriju treba ponavljati. Stoga se dijagnoza astme može postaviti mjerenjem PEF-a u kućnim uvjetima 1-2 tjedna. Varijabilnost veća od 13% ukazuje na opstrukciju dišnog puta. Naravno, uvijek treba paziti na ispravnu tehniku i suradljivost pacijenta. (31) Ukoliko se smatra da je potrebno, može se učiniti i rendgen grudnih organa i acido-bazni status. (24)

Nažalost, ne postoji idealan test za potvrdu dijagnoze astme, već samo objektivni pokazatelji koji više ili manje podržavaju dijagnozu astme. U konačnici se dijagnoza astme postavlja kombinacijom kliničkog profila pacijenta, objektivnih testova i učestale procjene odgovora na terapiju. (31)

### 3.6.2.1. DIJAGNOZA TEŠKE ASTME

Dijagnoza teške astme jednaka je za alergijski fenotip, kao i za svaki drugi fenotip, gledajući po definiciji „teške astme“ prema GINA 2019. Izvještaju.

Već se po rezultatima spirometrije ponekad može utvrditi koji pacijent ima tešku astmu. U tih pacijenata je često  $FEV_1 < 60\%$  predviđenog rezultata, dok je omjer  $FEV_1/FVC$  smanjen za više od  $5\%$  predviđenog rezultata. Anamnestički u tih pacijenata možemo dobiti podatke da se simptomi javljaju svakodnevno, više puta na dan, gotovo svaku noć ih bude iz sna, a iznimno je ograničena tjelesna aktivnost. (35). No, pacijenti s teškom astmom ne moraju imati pozitivan odgovor na bronhodilatatorni test zbog remodeliranja dišnog puta, stoga u njih spirometrija nije uvijek reprezentativna. (36) SARP studija tvrdi da će od teške astme patiti oni pacijenti koji imaju najveću reakciju na kožnom Prick testu (skin-prick testu), slabiju plućnu funkciju, dulje trajanje astme i prethodnu pneumoniju. Razine IgE ne koreliraju s težinom astme u bijele rase, za razlike od crne rase. (11)

U pacijenata s teškom astmom u kojih terapija nema učinka, dobre su suradljivosti i evaluiranih komorbiditeta, uvijek treba misliti od diferencijalnoj dijagnozi astme. U tom slučaju treba provjeriti dijagnozu astme, jer u 12-30% slučajeva postoji mogućnost pogrešne dijagnoze astme. Diferencijalna dijagnoza teške astme uključuje disfunkciju glasnica, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), hiperventilaciju zbog napadaja panike, kongestivno zatajenje srca, nuspojave lijekova (angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) inhibitor), bronhiektazije, plućnu emboliju, Churg Straussov sindrom odnosno eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA) itd. (3)

Prije svega, potrebno je potvrditi dijagnozu astme (vidi poglavlje 3.6.2.). Vrlo je važno za napomenuti dva najčešća faktora zbog kojih je Th2 astma nekontrolirana. Tu prvenstveno spada neispravna tehnika korištenja inhalera (vidi se kod 80% pacijenata) te nedovoljna suradljivost (i do 75% pacijenata) koja često nastaje i zbog nuspojava oralnih kortikosteroida

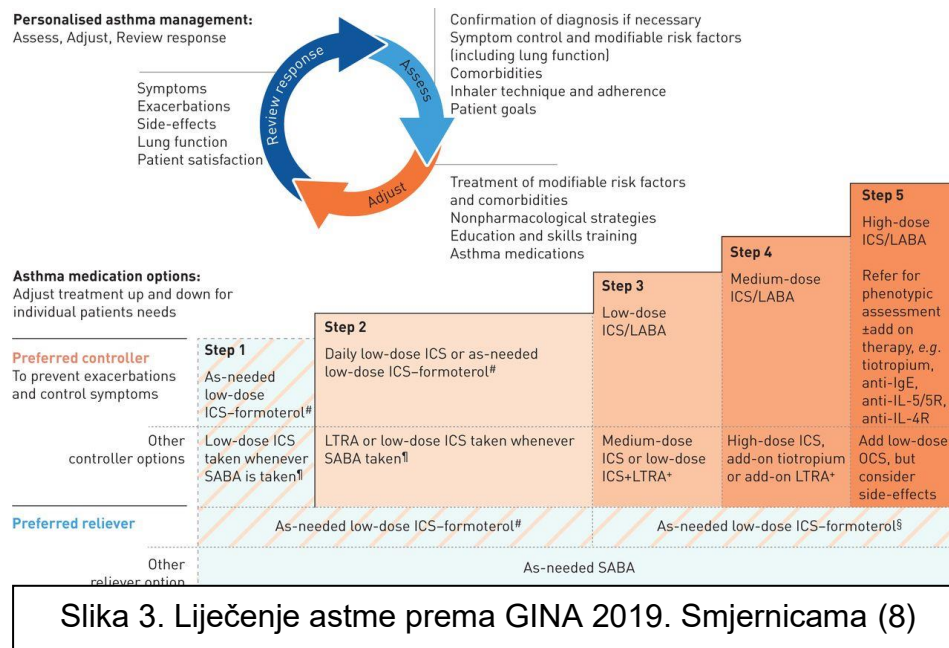
(OKS) ili IKS-a poput promuklosti, gljivičnih infekcija itd. (8) Dim cigareta i okolišni zagađivači poznati su kao rizični faktori za razvoj teške astme. Češće egzacerbacije se javljaju u pacijenata s komorbiditetima poput gastroezofagealnog refluksa, rekurentnih respiratornih infekcija, teškog sinusitisa i opstruktivne apneje u snu. (3) Što se tiče Th2-high biomarkera, kod pacijenata su najčešće povećane vrijednosti FeNO-a (>30-35 ppb), eozinofila sputuma (>2% svih upalnih stanica u sputumu) i periostina u krvi (11) Osim toga, povećane su razine totalnih i specifičnih IgE. (21).

Pacijenta koji simptome kontrolira tek po terapiji GINA 4. Ili 5. stupnja, što znači srednje do visoke doze inhalacijskog kortikosteroida sa dugodjelujućim beta agonistom (long acting  $\beta$  agonist-LABA) uz bar još jedan protuupalni lijek („kontroler“) valja upoznati i s nefarmakološkim mjerama liječenja poput prestanka pušenja, gubitka težine, cijepljenja protiv gripe i izbjegavanje alergena. Nakon toga, kod takvih pacijenata treba procijeniti odgovor za 3-6 mjeseci, ukoliko je astma i dalje nekontrolirana, onda takav pacijent ima dijagnozu „teške astme“. Ako je kontrolirana, nužno je smanjiti propisanu terapiju (prvo OKS ako se koriste, IKS se posljednji snižavaju). Ako nakon tog smanjenja doze, pacijentova astma opet postaje nekontrolirana, onda ima tešku astmu. (8)

### **3.6.3. LIJEČENJE TEŠKE ALERGIJSKE ASTME PO GINA 2019. SMJERNICAMA**

Kao što se može vidjeti na slici 3, temelj liječenja astme, tako i teške astme jest primjena IKS. Uz njih se najčešće primjenjuje i LABA. Povećanjem težine astme povećava se i doza IKS/LABA-e te se dodaju se drugi „kontrolni lijekovi“ poput antagonista leukotrijenskih receptora i tiotropij bromida, a po potrebi se uzima i kratkodjelujući  $\beta$  agonist ( short acting  $\beta$  agonist- SABA). No, teška astma po definiciji zahtjeva liječenje po GINA 4-5 stupnju. Četvrti stupanj obuhvaća primjenu srednjih doza IKS, uz dodatnu- „add on“ terapiju

tiotropijem ili antagonistom leukotrijenskih receptora, dok je u stupnju 5 uz IKS visoke doze, kao „add on“ terapija navedena anti-Ige, anti-IL-5 i anti-IL-13, što je novost u odnosu na prethodne smjernice. Ako je nužno potrebno, pribjegava se korištenju OKS-a, što je u prethodnim smjernicama bio prvotni izbor u odnosu na biološku terapiju. (8)



Jednom kad se postavi dijagnoza „teška astma“ bitno je procijeniti endotip- radi li se o Th-2 ili ne-Th2 astmi. Koristeći biomarkere, možemo pretpostaviti koji pacijent ima Th2 astmu: eozinofili u krvi >150/μL i/ili eozinofili u sputumu >2% i/ili FENO >20 ppb i/ili klinički vidljivo da je uzrok astme alergen. Ukoliko je moguće, vrijednosti ovih biomarkera je nužno dobiti prije započinjanja primjene OKS jer OKS bitno suprimiraju vrijednosti svih navedenih biomarkera. (3,8) U pacijenata s visokim Th2 biomarkerima unatoč visokoj dozi IKS-a, prvotno se razmatra nebiološka terapija s obzirom na sadašnju cijenu biološke terapije. U ovom fenotipu ne postoji puno izbora, tek se primjenjuju topički KS za atopijski dermatitis. Ako je pacijent kandidat za biološku terapiju, važno je prethodno isključiti parazitarnu infekciju u kojoj su visoki eozinofili periferne krvi jer bi terapija protiv Th2 imunosti bi pogoršala postojeću bolest. (8)

Studije molekularnog fenotipiziranja došle su do zaključka da je u djece s teškom astmom Th1 imunološki odgovor također bitan u patogenezi, za razliku od djece s blagom do umjerenom astmom. To objašnjava refrakternost na KS u neke djece s teškom alergijskom astmom. (3)

Sljedeći korak jest biološka terapija. Ona je rezervirana za one koji imaju nekontroliranu astmu unatoč uzimanju barem visokodoznih IKS u kombinaciji s LABA-om i visoke Th2 biomarkere ili potrebu za OKS. Za tešku alergijsku astmu prvi izbor biološke terapije je omalizumab, protutijelo usmjereno na IgE. Odobren je za pacijente starije od 6 godina, daje se supkutano u razmacima svakih 2-4 tjedna, dozira se na osnovi težine i razine ukupnog IgE. (8) Prema indikacijama HZZO-a pravo na ovaj lijek imaju pacijenti koji boluju od teške IgE posredovane alergijske astme stariji od 6 godina s čestom primjenom OKS-a (definirano kao 4 ili više ciklusa tijekom prethodne godine) uz optimalnu standardnu terapiju (visoke doze IKS, LABA, antagonista leukotrijenskih receptora, teofilina). Uz to, moraju imati i pozitivan kožni ili laboratorijski test na bar jedan od inhalacijskih alergena, FEV1<60%, povišenu razinu IgE, dnevne simptome unatoč optimalnoj terapiji. Obvezna je reevaluacija učinka nakon 12 tjedana liječenja. (37)

Ne postoje službeni kriteriji za procjenu dobrog odgovora, no procjenjuje se učinak na egzacerbacije, kontrolu simptoma, plućna funkcija, nuspojave, učinak na smanjenje doze ostalih lijekova (OKS) i zadovoljstvo pacijenta. Ako je odgovor pacijenta nejasan, nastavlja se primjena još 6-12 mjeseci. Ako nema odgovora nakon 4 mjeseca, zaustavlja se primjena biološke terapije te se prebacuje na drugi oblik terapije usmjerene na Th2 upalu. Tada je potrebno ponovno provjeriti suradljivost bolesnika, inhalacijsku tehniku, diferencijalnu dijagnozu i komorbiditete i napraviti dodatne pretrage poput „high resolution CT“ (HRCT) i evaluacije stanica inducirano sputuma. Ako ima dobar odgovor na biološku terapiju, ne treba u potpunosti obustaviti inhalacijsku terapiju, potrebno je nastaviti liječenje barem sa srednjom dozom IKS. Kod dobrog odgovora na biološku terapiju, OKS iz terapije teške astme treba

izostaviti postupnim snižavanjem doze do potpunog obustavljanja. Potrebno je postupno snižavati dozu OKS. (8)

Omalizumab je humano monoklonalno protutijelo koje se veže za Fc dio cirkulirajućeg IgE. Omalizumab formira komplekse s cirkulirajućim IgE smanjujući razinu slobodnog IgE i na taj način smanjuje njegovo vezanje za FcεRI. Također, omalizumab smanjuje ekspresiju receptora visokog afiniteta – FcεRI na mastocitima i bazofilima. Na taj način smanjuje se otpuštanje snažnih upalnih medijatora i smanjuje se alergijska upalna Th2 reakcija. Samim time, smanjuje se broj egzacerbacija i poboljšava kontrola simptoma.(38). U provedenoj EXTRA studiji dokazano je da se primjenom omalizumaba smanjio broj egzacerbacija za 53 % u pacijenata s FeNO >19.5 ppb u odnosu na placebo grupu. U pacijenata s FeNO <19.5 ppb taj učinak je manji-iznosi 16 %. Što se tiče eozinofila, „cut off“ vrijednost bila je 260/μL. U pacijenata s eozinofilijom iznad te vrijednosti egzacerbacije su se smanjile za 32%, dok je u drugoj grupi to bilo 9%. Slični rezultati dobiveni su korištenjem periostina kao biomarkera gdje je granična vrijednost bila 50 ng/mL (30% u pacijenata s visokim periostinom naspram 3%). (39) U usporedbi s placebo, liječenje omalizumabom je smanjilo broj dana sa simptomima astme u dvotjednom periodu za 24,5%. Broj egzacerbacija se smanjio za 18,5 % u usporedbi s placebo grupom, dok je primjenom omalizumaba smanjena potreba za IKS za 109 μg dnevno. (40)



### 3.7. EOZINOFILNA ASTMA

#### 3.7.1. ETIOPATOGENEZA EOZINOFILNE ASTME

O etiopatogenezi eozinofilne astme zna se mnogo manje nego o alergijskoj astmi. Tek nedavna istraživanja rasvijetlila su samo neke od mehanizama imunosti koja se događaju u pozadini patogeneze ovog fenotipa.

Eozinofilna astma je karakterizirana brojem eozinofila većim od normalne vrijednosti, bilo u sputumu, bronhoalveolarnom lavatu (BAL) ili u krvi.(11) Polutanti, mikroorganizmi i različiti glikolipidi aktiviraju epitelne stanice dišnog puta koje luče alarmine- TSLP, IL-25 i IL-33. Ovi citokini se vežu za odgovarajući receptor na „type 2 innate lymphoid cell“ (ILC-2) te ju aktiviraju, kao i prostaglandin D<sub>2</sub>.(41) Nije identificiran nikakav alergijski agens koji bi aktivirao ILC2 stanicu. (21) Čini se da ILC-2, stanica različita i od B i od T limfocita, igra ključnu ulogu u ranom pojačavanju Th2 imunog odgovora dišnog puta u pacijenata ovog fenotipa. Nakon aktivacije ILC-2 otpuštaju velike količine IL-5 i IL-13 (do 10 puta više od Th2 limfocita) koji stimuliraju rani tip 2 imunološki odgovor. Upravo otkrićem ovih stanica došlo je do preimenovanja Th2-high astme u tip 2 astmu.(12)

IL-5 je najutjecajniji citokin zadužen za funkcije eozinofila. Osim što djeluje na progenitorske stanice koštane srži tako da potiče njihovo sazrijevanje, ubrzavanje rasta i puštanje u cirkulaciju, IL-5 potiče daljnju perifernu maturaciju eozinofila i inhibira njihovu apoptozu lokalno, u dišnom putu. Dokazano je da eotaksini 1,2,3 i IL-5 imaju sinergistički učinak. Dakle, IL-5 ima središnju ulogu u patogenezi eozinofilne astme kasnog nastupa, a ILC-2 je najsnažniji izvor IL-5, za razliku od Th2 limfocita.(42) IL-4 se ne stvara u tolikoj mjeri pa tako ne dolazi do „IgE switch“ u limfocitima B tako da ovi pacijenti nemaju specifične IgE. Dokazano je da prisutnost Th17 upale može pridonijeti puno težoj slici eozinofilne astme. (43) IL-13 djeluje preko alfa receptora za IL-4 (IL-4R $\alpha$ ) čija aktivacija

dovodi do pojačane produkcije sluzi, kontrakcije glatkog mišićja, hiperreaktivnosti bronha itd. (21)

Nakon regrutacije i aktivacije eozinofila, oni uzrokuju oštećenje tkiva što dovodi do hipertrofije glatkih mišića, hiperplazije vrčastih stanica, taloženja ekstracelularnih proteina uzrokujući fibrozu i zadebljanje stijenke dišnog puta. U kroničnoj upali to uzrokuje remodeliranje i hiperreaktivnost dišnog puta. (42, 26) Oštećuju tkivo različitim citotoksičnim proteinima (vidi poglavlje 3.6.1.). U eozinofila kod astmatičara dolazi do „piecemeal“ degranulacije u kojoj važnu ulogu imaju interferon- $\gamma$  i eotaksin 1. Eozinofili otpuštaju obilje leukotrijena koji uzrokuju bronhokonstrikciju i aktivaciju bazofila i mastocita koji potom luče još veće količine leukotrijena, prostaglandina, histamina te tako podržavaju upalu. (42)

Dakle, ILC-2 i Th2 stanice su primarni regulatori imuniteta tipa 2, eksprimiraju glavni transkripcijski faktor GATA3- koji upravlja produkcijom citokina tipa 2, uzrokujući tako alergijski (Th2 limfocit) i eozinofilni (ILC-2) fenotip. (12)

Iako nije detaljno proučeno, enterotoksin *Staphylococcus Aureus*-a se ponaša kao superantigen i može izazvati neatopijsku eozinofilnu astmu. Izlaganje superantigenu može uzrokovati da limfociti B stvaraju poliklonalne Ige što rezultira ne-antigen specifičnom aktivacijom mastocita. To dovodi do aktivacije T limfocita i supresije regulatornih T limfocita. To je jedan od predloženih mehanizama etiologije eozinofilne astme. (43)

Pod utjecajem kortikosteroida, eozinofili brzo ulaze u apoptozu. Stoga je začuđujuće da visoke razine tkivnih i krvnih eozinofila ostaju u 50% pacijenata unatoč kortikosteroidima. Ta je brojka još i veća ukoliko je astma teža. Nije jasno zbog čega eozinofili tako reagiraju u ovom fenotipu za razliku od rane alergijske astme gdje je učinak kortikosteroida izražen, pogotovo ako se u obzir uzme da su oba fenotipa povezana s Th2 odgovorom. (11)

### 3.7.2. DIJAGNOZA TEŠKE EOZINOFILNE ASTME

Eozinofilna astma je definirana kao jasan fenotip astme koji je povezan s eozinofilijom u sputumu i tkivu, zadebljanjem bazalne membrane i nereaktivnošću na terapiju kortikosteroidima.(44)

Kliničke značajke pacijenta s eozinofilnom astmom su vrlo važne pri postavljanju pravilne dijagnoze.

Eozinofilna astma se javlja kasnije u životu, najčešće u kasnim 20-ima do 40-ih godina. Obično je astma teška od početka te uglavnom sa negativnom obiteljskom anamnezom na alergijske reakcije i astmu.(22) Nema kliničkog očitavanja alergije na uobičajene alergene u ovom fenotipu, što sugerira da je Th2 odgovor u ovom slučaju drugačiji, a vjerojatno i kompleksniji nego u alergijskom fenotipu. (11) Većina pacijenata ima kronični rinosinuitis i nosnu polipozu koja prethodi astmi. (12)

Ovaj fenotip astme je karakteriziran brojem eozinofila većeg od normalne vrijednosti, bilo u sputumu, BAL-u ili u krvi. (11) Prepoznavanje ovog fenotipa indicirano je za promptno liječenje zbog prirodnog tijeka bolesti u ovih pacijenata- od početka astma je teška s učestalim egzacerbacijama.(12)

Postupak postavljanja dijagnoze astme jednak je kao i kod alergijskog fenotipa uključujući spirometriju i ostale neinvazivne pretrage, no ovdje ćemo se osvrnuti na najvažnije dijagnostičke pretrage vezane uz tešku eozinofilnu astmu.

Najbolji uzorak za procjenu upale dišnog puta je BAL i biopsija bronha, no zbog invazivnosti ova metoda nije gotovo uopće korištena u kliničkoj praksi. (45) Dijagnoza eozinofilne astme temelji se na eozinofiliji u induciranom sputumu, no za dobiti kvalitetan uzorak potrebno je puno vremena, specifična tehnika i iskustvo. (46) Analiza induciranog sputuma vrši se pomoću hipertonične slane otopine i pouzdana je metoda u pacijenata koji imaju FEV1 barem 0,9 L, a efikasna je u otprilike 80% pacijenata. (45) Granične vrijednosti

eozinofilije u sputumu variraju između 2 i 3% svih stanica u sputumu. Zbog gore navedenih razloga, indukciju sputuma je relativno teško izvesti, stoga se primjenjuju zamjenski biomarkeri poput eozinofila u krvi, FeNO-a, periostina i IgE. (46)

U DREAM studiji se pokazalo da je broj eozinofila u krvi veći od  $150/\mu\text{L}$  povezan sa eozinofilijom sputuma ( $>2\%$ ) u 9 od 10 slučajeva. Osjetljivost je bila 85%, a specifičnost 75%. (47) Neke druge studije tvrde da eozinofilija u krvi nije nužno povezana s eozinofilijom u sputumu, već se ponekad dobiju lažno pozitivni i lažno negativni rezultati. No, određena povezanost sigurno postoji. Zanimljivo, eozinofili sputuma nisu previdjeli odgovor na anti-IL-5 protutijelo (mepolizumab), za razliku od krvnih eozinofila, stoga je broj eozinofila u krvi „zlatni standard“ za primjenu mepolizumaba.(46)

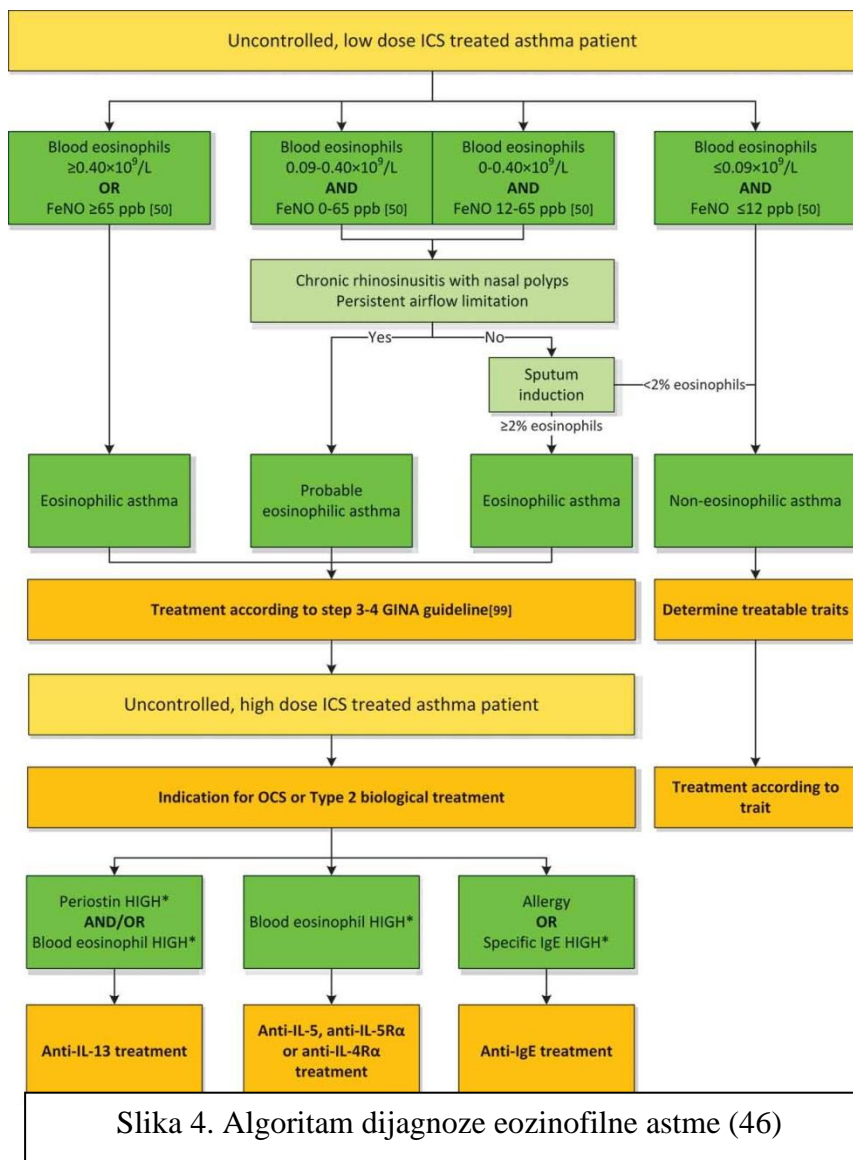
Neke studije govore u prilog tome da je FeNO koristan marker za snižavanje doze IKS-a, dok  $\text{FeNO} >19$  ppb predviđa eozinofiliju sputuma s osjetljivošću od 78% i specifičnošću od 75%. (44) FeNO se pokazao kao izvrstan neinvazivni biomarker jer je široko dostupan, jeftin i brzo se izvodi. Mnoge studije potvrdile su povezanost između FeNO-a i postotka eozinofilije sputuma. Međutim, neke druge studije opovrgavaju taj podatak. KS djeluju direktno na iNOS,a ne na eozinofile, što je važno pri interpretaciji rezultata. Na taj način se može ispitati i suradljivost pacijenta pri uzimanju IKS.(46)

U studiji u koju su uključeni pacijentova dob, spol, indeks tjelesne težine, IgE, eozinofili u krvi, FeNO i periostin, serumski periostin se pokazao kao najbolji prediktor eozinofilije dišnog puta. Serumaska razina periostina  $>25\text{ng/mL}$  ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od 93%, a negativnu prediktivnu vrijednost od 37% za eozinofiliju sputuma ( $>3\%$ ) ili tkiva. (44) Međutim, ima i oprečnih rezultata, kao što je to slučaj i za ostale biomarkere. Iako ima umjerenu dijagnostičku preciznost, periostin se prvenstveno koristi u predviđanju odgovora na anti-Th2 terapiju, osobito na anti-IL-13 protutijelo-lebrikizumab. (46)

U meta-analizi Korevaar i suradnici ustvrdili su da nema značajne povezanosti između ukupnog serumskog IgE i eozinofilije sputuma te se ova metoda ne preporuča u dijagnostici eozinofilne astme. (48)

Nerazumno bi bilo očekivati da će jedan biomarker biti dovoljan za dijagnozu eozinofilne astme, uzimajući u obzir kompleksnu patogenezu nastanka bolesti. Budući da različiti biomarkeri dokazuju različite mehanizme upale, njihova kombinacija dovodi do povećanja osjetljivosti i specifičnosti pri dijagnozi eozinofilne astme. (48,49) Postoje određeni dokazi da kombinacija eozinofila u krvi i FeNO znatno povećavaju preciznost dijagnoze eozinofilne astme. (46)

Ne postoje još jasno definirani službeni dijagnostički algoritmi koji bi pobliže objasnili dijagnostički postupak kod teške eozinofilne astme. Coumou i Bell su dali prijedlog jednog takvog algoritma (slika 4).



Slika 4. Algoritam dijagnoze eozinofilne astme (46)

Ukoliko pacijent ima loše kontroliranu astmu s niskom dozom IKS-a, gledajući biomarkere Th2 upale-FeNO i krvne eozinofile, dolazimo do nekoliko zaključaka. Ako pacijent ima krvne eozinofile  $> 0,40 \times 10^9/L$  ili  $FeNO > 65$  ppb, onda ima eozinofilnu astmu. Ako su mu eozinofili u krvi manji od  $0,09 \times 10^9/L$  i  $FeNO < 12$  ppb, onda nema eozinofilnu astmu. (46) Coumou i Bell dalje tvrde da pacijent koji ima vrijednosti eozinofila i FeNO testa između prethodno navedenih vrijednosti, onda se procjenjuje klinički profil- udružen kronični sinusitis s nazalnom polipozom te perzistena opstrukcija dišnih puteva. Ako je klinički profil pozitivan, vjerovatno se radi o eozinofilnoj astmi i pribjegava se liječenju iste prema GINA 3.-4. stupnju. Ako je klinički profil negativan, onda se vrši indukcija sputuma te ako je broj

eozinofila >2% onda je potvrđena dijagnoza eozinofilne astme. U bolesnika s eozinofilnom astmom liječenih po GINA 3. ili 4. stupnju te ukoliko je astma i dalje nekontrolirana visokim dozama IKS-a i drugim kontrolnim lijekovima, pristupa se biološkoj terapiji.(46) Ako su eozinofili periferne krvi povišeni, optimalna terapija je anti-IL-5, anti-IL-5R $\alpha$  ili anti-IL-4R $\alpha$ . Ako je uz to visoka razina periostina, najbolja terapija je anti-IL-13. Ukoliko je u bolesnika s teškom astmom prisutna visoka razina specifičnih IgE perenialnih alergena, onda je anti-IgE terapija učinkovita. No, Zavod za zdravstveno osiguranje svake zemlje određuje indikacije za svaki biološki lijek koji se koristi za astmu. (8, 46)

Postotak ILC-2 stanica, razina eozinofila u perifernoj krvi i FeNO najviše koreliraju s eozinofilijom sputuma.

Koristeći se graničnom vrijednosti ILC-2 od 0,076%, uspješno je razlučeno eozinofilna od neoeozinofilne astme s osjetljivošću od 67,7% i specifičnošću od 95,3%. (50)

### **3.7.3. LIJEČENJE TEŠKE EOZINOFILNE ASTME**

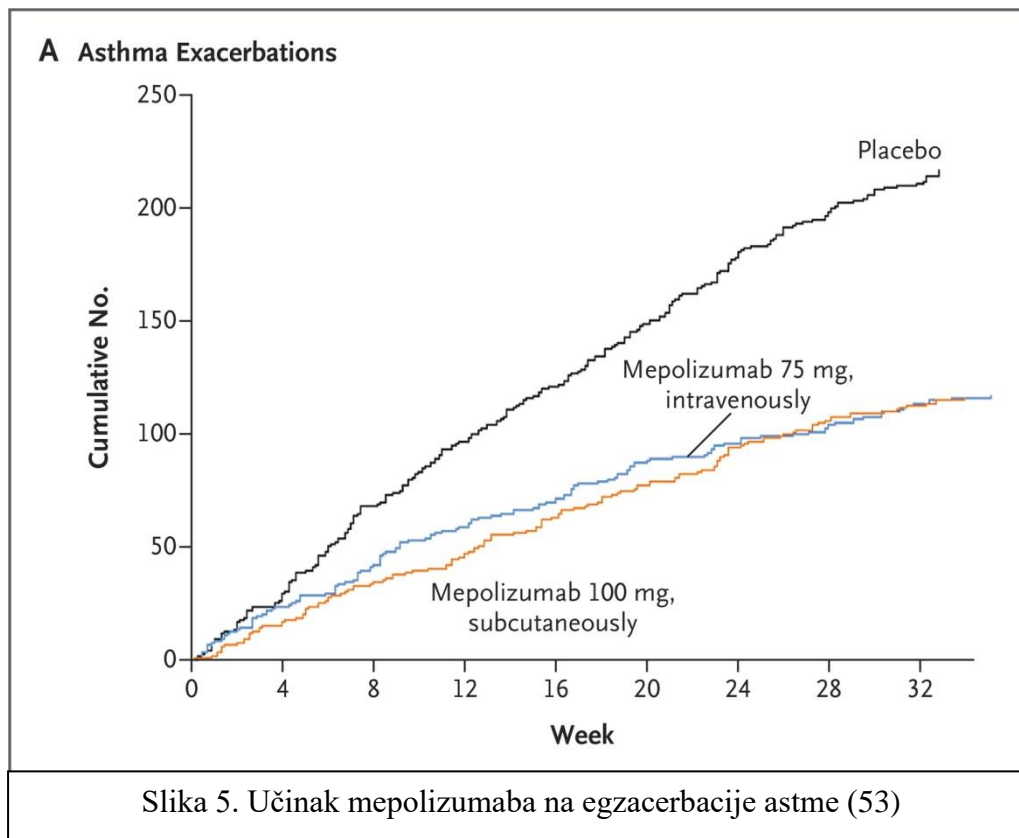
Nakon što smo pomno razmotrili diferencijalnu dijagnozu astme, potvrdili komorbiditete pacijenta, utvrdili ispravnu tehniku primjene terapije i njegovu suradljivost, pristupamo terapiji. Postupak terapije do koraka primjene biološke terapije je jednak kao i kod alergijske astme (vidi poglavlje 3.6.3.). U ovih pacijenata primjena visokih doza IKS-a uz LABA-u i još jedan dodatni kontrolni lijek nerijetko nije dovoljna za kontrolu astme. Nakon potvrde dijagnoze teške astme (nekontrolirana astma unatoč optimalnoj terapiji barem 3 mjeseca), učini se analiza vrijednosti Th2 biomarkera te se odrede kandidati za biološku terapiju. Biološka terapija je drugačija nego kod alergijske astme. Primjenjuju se protutijela na IL-5 (mepolizumab, reslizumab), protutijela na IL-5R (benralizumab) i protutijela na IL-4R $\alpha$  (dupilumab). (8)

Mepolizumab je anti-IL-5 humanizirano monoklonalno protutijelo nedavno odobreno kao „add-on“ terapija za tešku eozinofilnu astmu. (51) Mepolizumab je prvo anti-IL-5 protutijelo koje je „Food and Drug Administration“ (FDA) odobrila za supkutanu primjenu u liječenju teške astme. (52) IL-5 je citokin koje je odgovoran za preživljenje, maturaciju, aktivaciju i proliferaciju eozinofila, stoga je idealna terapijska „meta“ za tešku eozinofilnu astmu. Također, uzimajući u obzir ozbiljne i česte nuspojave sustavnih KS-a koje često troše teški astmatičari, ovaj lijek dodatno dobiva na vrijednosti. (51)

Prilikom istraživanja učinka ovog lijeka važna je bila definicija egzacerbacije astme. U većini studija egzacerbacija je definirana kao pogoršanje astme koja zahtjeva primjenu oralnih ili sistemskih KS-a, posjet Hitnoj službi ili hospitalizaciju. (52)

U jednoj dvostruko slijepoj studiji provedenoj na teškim astmatičarima eozinofilnog fenotipa, stopa egzacerbacije gdje su bili potrebni sustavni KS je smanjena za 53% u skupini koja je ovaj lijek primala supkutano u odnosu na placebo. Egzacerbacije koje zahtjevaju hospitalizaciju ili posjet Hitnoj službi smanjene su za 61% u skupini s primjenjenim supkutanim mepolizumabom. (slika 5) (53) SIRIUS studija je evaluirala smanjenje korištenja OKS-a tijekom 24-tjednog perioda. 23% pacijenata je postiglo redukciju doze OKS-a za 90-100%, dok je 54% pacijenata smanjilo dozu OKS-a za barem 50% koristeći mepolizumab. (52) DREAM studija je pokazala da mepolizumab efektivno smanjuje broj eozinofila u krvi i sputumu, no nije bilo značajnijih rezultata što se tiče plućne funkcije (blago povećanje prebronhodilatacijskog FEV1) niti simptoma astme. (54)





U MENSA studiji je između ostalog utvrđeno da su se na kraju 32. tjedna primjene supkutanog mepolizumaba vrijednosti PEF-a povećale za 29,5 L/min u odnosu na početne vrijednosti. Eozinofili u krvi su na kraju studije bili sniženi za 86%. Najveću redukciju pokazali su pacijenti koji imaju eozinofiliju u krvi veću od 500 eozinofila/ $\mu$ L, dok u pacijenata s <150 eozinofila/ $\mu$ L, ova terapija nije imala učinka. To ukazuje na snažnu povezanost između broja eozinofila u krvi i terapijske učinkovitosti mepolizumaba. (51,53)

Haldar i suradnici su teškim astmatičarima pregledavali CT snimke nakon godinu dana primjene mepolizumaba. Zaključili su da je došlo do stanjenja stijenke bronha što sugerira da ovaj lijek djeluje na remodeliranje bronha, a to je izrazito bitno u patofiziologiji ove bolesti u teških astmatičara. (51) Najčešće prijavljene nuspojave bile su nazofaringitis i glavobolja, a nuspojave za koje su autori mislili da su povezani s lijekom su prijavljene u oko 20% pacijenata s mepolizumabom. (51,52)

Prema odluci Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), mepolizumab se primjenjuje u četverotjednim ciklusima u dozi od 100 mg supkutano, a indikacije su sljedeće:

1. Vrijednost eozinofila u perifernoj krvi je  $>150$  stanica/ $\mu\text{l}$  na početku terapije te  $>300$  stanica/ $\mu\text{l}$  u zadnjih 12 mjeseci,
2. FEV1  $<90\%$  kod bolesnika starosti  $\geq 12$  do 18 godina te FEV1  $<60\%$  u bolesnika starosti  $\geq 18$  godina,
3. bolesnici su imali  $\geq 4$  egzacerbacija koje su zahtjevale primjenu sistemskih kortikosteroida tijekom prethodne godine ili su tijekom posljednjih 6 mjeseci kontinuirano liječeni oralnim kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj  $\geq 5$  mg prednizolona. (55)

Obvezna evaluacija terapije se čini nakon 12 mjeseci, a terapija se nastavlja ako postoji pozitivan terapijski odgovor koji se definira kao najmanje 50% redukcija astmatskih napada ili značajno skraćanje perioda između primjene OKS-a uz stabilnu kontrolu bolesti. (55)

U početnim fazama istraživanja mepolizumaba i reslizumaba, gdje je primjenjena jedna doza lijeka, nije uočena klinička efikasnost, unatoč smanjenju broja eozinofila u krvi. No, shvaćajući heterogenost astme te njezine fenotipove, nove studije su rađene koje su uključile teške astmatičare eozinofilnog fenotipa. Te studije su iz 2009. gdje se pokazalo da mjesečna primjena mepolizumaba značajno smanjuje broj egzacerbacija astme i poboljšava kontrolu bolesti. To je bila prekretnica u korištenju biološke terapije za tešku astmu. (56)

Reslizumab je također humanizirano monoklonalno protutijelo koje se veže za IL-5, blokirajući tako njegov učinak. Reslizumab se primjenjuje intravenski (i.v.) u dozi od 3 mg/kg. (57) U jednoj studiji koju su proveli Castro i suradnici, grupa pacijenata koja je primala reslizumab i.v., imala je za 0,7 bodova manji rezultat u ACQ upitniku što govori u prilog značajno boljoj kontroli simptoma astme. Prebronhodilatacijski FEV1 se povećao za 0,18 L što je statistički značajno. Prosječno se smanjio broj eozinofila u sputumu za 95,4% u

odnosu period uoči primanja ove terapije. 19% pacijenata u placebo grupi je imalo egzacerbaciju astmu, za razliku od 8% pacijenata koji su primali reslizumab. (58) U drugoj studiji je potvrđeno da je doza reslizumaba od 3 mg/kg značajno povećala prebronhodilatacijski FEV1 (za 160 mL) u odnosu na dozu od 0,3 mg/kg i placebo. Klinički značajno poboljšanje vidljivo je pri mjerenju FVC-a (130 mL) i forsiranog ekspiratornog protoka na 25% i 75% (FEF25%-75% )-233 mL/s. (59) Indikacije po HZZO-u za primjenu reslizumaba su jednake kao i za mepolizumab (vidi gore), jedina je razlika što je ovaj lijek odobren samo za osobe starije od 18 godina. (60)

Benralizumab je humanizirano monoklonalno antitijelo klase IgG koje se s visokim afinitetom i specifičnošću veže za  $\alpha$  lanac receptora za IL-5. Benralizumab djeluje i na cirkulirajuće eozinofile, kao i na one u tkivu. Djelujući direktno na receptor, a ne na cirkulirajući citokin, ovaj lijek uzrokuje izraženiju depleciju eozinofila od dva prethodno opisana lijeka jer jedini inducira apoptozu eozinofila. (61) Primjenom i.v. benralizumaba smanjio se broj eozinofila u dišnom putu za 61,9% u odnosu na početne vrijednosti (uzorak je bio bioptat bronha), u induciranom sputumu za 18%, dok je u krvi smanjen broj eozinofila za 100%. Eozinofili nisu pronađeni niti u koštanoj srži ispitivanih pacijenata. (62) Dvije velike studije su ispitivale učinkovitost benralizumaba na teškim astmatičarima koji su imali >300 eozinofila/ $\mu$ L krvi- SIROCCO i CALIMA studija. Smanjio se broj egzacerbacija za 51% (SIROCCO), odnosno 28% (CALIMA) u odnosu na placebo. U obje studije zamijećeno je umjereno poboljšanje u plućnoj funkciji (FEV1 bolji za 0,159 L, odnosno za 0,116 L). Došlo je do statistički značajnog poboljšanja simptoma astme, gledajući upitnike o kontroli astme. Što je bio veći broj eozinofila u krvi i veći broj prijašnjih egzacerbacija, bolji je bio učinak benralizumaba, stoga se može reći da su to dobri prediktori odgovora na ovaj lijek. ZONDA istraživanje utvrdilo je da je primjenom benralizumaba smanjeno korištenje OKS-a za 75% nakon 28 tjedana primjene ovog lijeka. Najčešće nuspojave su nazofaringitis, pogoršanje

astme, glavobolja i upala gornjih dišnih putova. Djeluje brže od ostalih bioloških lijekova, a i razmak između doza je duži-8 tjedana. (61)

Dupilumab je potpuno humano monoklonalno protutijelo koje se veže za  $\alpha$  podjedinicu IL-4 receptora, blokirajući tako učinak IL-4 i IL-13. (63) IL-4 i IL-13 najviše luče Th2 limfociti i ILC-2 stanice. Ovi citokini su odgovorni za diferencijaciju limfocita B u plazma stanica te za „IgE switch“ zbog kojeg se stvara velika količina IgE, a ne IgG. Smatra se da ovi citokini dovode do kontrakcije glatkih mišića dišnog puta, sinteze eotaksina i povećanu ekspresiju endotelnih adhezijskih molekula. Osim toga, IL-13 je važan jer stimulira produkciju sluzi, pojačava ekspresiju iNOS-a, sudjeluje u remodelaciji dišnog puta uzrokujući hiperplaziju vrčastih stanica, odlaganje kolagena i transformaciju bronhalnih fibroblasta i miofibroblasta. (64)

U jednoj studiji se teškim astmatičarima eozinofilnog fenotipa jednom tjedno primjenjivao dupilumab u dozi od 300 mg supkutano. Tijekom studije pacijenti su prestali uzimati IKS i LABA-u. Postignuto je smanjenje egzacerbacija astme za 87% u odnosu na placebo skupinu. Uočeno je poboljšanje FEV1 i kontrole simptoma astme (ACQ5 upitnik). Povećala se i vrijednost jutarnjeg PEF-a, no večernji se nije statistički značajno povećao. Smanjila se učestalost noćnog buđenja zbog astme i primjena SABA-e. Primjenom dupilumaba, FeNO se drastično smanjio nakon 4. Tjedna. Razine eotaksina i IgE su se također snizile primjenom dupilumaba, naglašavajući njegov potencijal redukcije Th2 imunosti. Vrlo malo pacijenata je imalo sniženje razine eozinofila u krvi. (65) Najčešća nuspojava (5%) je bila reakcija na mjestu uboda. Ovaj lijek efikasno djeluje na različite spektre pacijenata u odnosu na anti-IL-5 lijekove, upravo zbog svog dvojnog mehanizma djelovanja- blokiranje signalnih puteva IL-4 i IL-13. (63)

### 3.8. ASTMA POGORŠANA ASPIRINOM (AERD)

Astma pogoršana Aspirinom (AERD) ili „aspirinska astma“ je subfenotip eozinofilnog fenotipa astme, jedan od prvih uočenih fenotipa astme uopće. AERD je bolest kasnog javljanja, izrazite eozinofilije uz istovremeni teški sinusitis, nosnu polipozu i ponekad životno ugrožavajuću reakciju (koja nije posredovana s IgE) na Aspirin i ostale inhibitore ciklooksigenaze-1. (11) Prevalencija AERD-a među astmatičarima je 7%. (66)

Dolazi do disreguliranog metabolizma arahidonske kiseline i visoke produkcije leukotrijena. Niske su bazalne vrijednosti prostaglandina E2 (PGE2) čija je uloga inhibiranje aktivacije mastocita, ILC-2 i eozinofila. Gubitak homeostaze ekspresije PGE2 uklanja negativnu povratnu spregu 5-lipooksigenaznog puta što dalje potiče produkciju leukotrijena koji su odgovorni za bronhokonstrikciju i posljedične simptome astme. (12)

Kod većina pacijenata s ovom bolešću je prisutna „AERD trijada“ – astma kasnog nastupa, rekurentna nosna polipoza i respiratorna reakcija nakon primjene Aspirina ili nekog drugog nesteroidnog antireumatika (NSAR). Unatoč svim prisutnim simptomima, u više od 10% pacijenata ne postavi se pravilna dijagnoza AERD-a. (67)

Unatoč nedostatku alergijske reakcije, smatra se da je riječ o Th2 imunološkoj reakciji. Dokazana je prisutnost IL-5 i IL-13 u donjim dišnim putovima u ovih pacijenata te njihova povezanost s nosnom polipozom. Čak je i pronađena jaka ekspresija periostina (Th2 biomarker) u tkivu nosnih polipa u pacijenata s AERD-om. U ovih pacijenata pronađene su povišene vrijednosti FeNO-a i urinarnog cisteinil leukotrijena koji je biomarker visoke osjetljivosti i specifičnosti za pacijente s AERD-om. (11,12)

Što se tiče prehrane, ona bi trebala biti bogata omega-3 masnim kiselinama, a siromašna omega-6 masnim kiselinama jer su to prekursori cisteinil leukotrijena i prostaglandina D2. 63-83% pacijenata s AERD-om pokazuje pogoršanje simptoma astme čak i pri malim količinama ingestije alkohola. (67)

Izrazito efikasan lijek za AERD je zileuton koji se nešto rjeđe propisuje (nije još dostupan u Hrvatskoj), za razliku od montelukasta koji ima nešto slabiju efikasnost, ali se vrlo često propisuje. Oba lijeka su predstavnici modifikatora cisteinil leukotrijenskog puta. (67) Kod pacijenata s AERD-om kod kojih modifikatori leukotrijena ne postižu željeni učinak, može se učiniti desenzitizacija. Svi pacijenti s AERD-om mogu doći do stanja potpune desenzitizacije na Aspirin i križne desenzitizacije na druge NSAR. (68) Postoje različiti protokoli za desenzitizaciju, ali generalno se započinje s niskim dozama Aspirina. Zatim se postupno povećavaju do ciljane doze od 650 mg do 1300 mg dnevno. Dolazi do poboljšanja simptoma astme, povrata osjeta mirisa i smanjene upotrebe KS-a. Nakon desenzitizacije na Aspirin, mora se nastaviti primjena Aspirina u visokoj dozi. Međutim, desenzitizacija ima svoje manjkavosti. Zbog daljnje primjena Aspirina, postoji rizik gastrointestinalnog krvarenja. Također, ako se Aspirin ne uzima dva dana zaredom, potrebna je ponovna desenzitizacija. (66)

Sljedeći terapijski korak je biološka terapija. Istraživanja su pokazala važnu ulogu IL-4, IL-5 i IL-13 u patogenezi AERD-a, stoga je za očekivati da vrlo dobre rezultate postižu biološki lijekovi koji ciljaju ove molekule. Dupilumab je odobren od strane FDA za liječenje AERD-a, dok su mepolizumab, reslizumab i benralizumab u završnim fazama istraživanja za liječenje ove bolesti. (66)

Većina autora ukazuju da se najbolji rezultati postižu primjenom desenzitizacije nakon učinjene operacije uklanjanja polipa nosa ili sinusa. (66)

## 4. RASPRAVA

### 4.1. UZROK EGZACERBACIJE ASTME

Nije do kraja razjašnjen koji je to jedinstveni uzrok egzacerbacija astme, postoji li ih više i kako međusobno djeluju, no postoji nekoliko teorija koji pokušavaju objasniti kako i zašto dolazi do egzacerbacije astme.

Najšire prihvaćena i najbolje opisana je virusna etiologija. Respiratorni virusi (poglavito rinovirusi subtipa A i C) su najčešći okidač egzacerbaciji astme. T2-high endotip je izrazito sklon egzacerbaciji nakon virusne infekcije. (12) U djece školske dobi, najčešće dolazi do hospitalizacije u studenom i prosincu, zatim ponovno u proljeće, što korelira sa pojavnošću rinovirusa u populaciji. Slični su podaci i za populaciju odraslih. Također, ostali virusi poput influenze i respiratornog sincicijskog virusa (RSV) mogu uzrokovati egzacerbaciju astme, pogotovo kod pacijenata starijih od 65 godina. (69)

Alergijska senzitivizacija je poznat rizični čimbenik za dobivanje virusne infekcije. Nedavne studije pokazuju povezanost slabog lokalnog antivirusnog urođenog imunološkog odgovora (interferon I i III) sa povećanim otpuštanjem Th2 citokina. Smatra se da deficijentan imuni odgovor na virus nastaje zbog smanjene produkcije interferona  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) koji inverzno korelira s produktima Th2 upale (IL-4, IL-5, eozinofili, ukupni IgE). Ono što ide u prilog toj teoriji je da se primjenom IFN- $\beta$  prilikom infekcije gornjeg dišnog puta, kod astmatičara poboljšavaju klinički simptomi i smanjuje količina virusa. Stoga je i logično da biološki lijekovi koji djeluju prvenstveno na Th2 citokine, imaju najveći učinak upravo u sprečavanju egzacerbacija astme. (12,69)

Dokazano je da dendritička stanica u prisustvu IgE na svojoj membrani, ne može stvoriti dovoljne količine IFN- $\alpha$  da efikasno ukloni virus, već dolazi do pojačane prijemčljivosti organizma na rinovirus i posljedične egzacerbacije astme. (69)

Polimorfizam gena za CDH3 koji su važni u funkciji čvrstih spojeva povezan je s egzacerbacijama teške astme. To je protein koji je nužan za ulazak rinovirusa C u stanicu, potvrđujući povezanost virusa i egzacerbacije astme. (12)

Sljedeći potencijalni uzrok egzacerbacije astme jest zagađenje zraka. Poznato je da zagađenje zraka pogoršava postojeće simptome u alergijske astme.(12) Zagađivači zraka uzrokuju oksidativni stres dišnog puta što dovodi do remodeliranja, bronhalne hiperreaktivnosti i povećanog rizika od senzitivacije. Kratkotrajno izlaganje ozonu, dušičnom dioksidu, sumpornom dioksidu i česticama povezanim s prometom povećavaju rizik egzacerbacije astme. (70) Dizelske ispušne čestice pojačavaju primarnu IgE senzitivaciju na alergen, kao i kasniju alergijsku reakciju.(12) Ne samo da zagađivači zraka mogu uzrokovati egzacerbaciju astme, već sve veći broj dokaza kazuje da dugotrajno izlaganje štetnim česticama povezanih s prometom, a pogotovo dušikovom dioksidu, može uzrokovati novonastalu astmu kod djece i odraslih. (70)

Nadalje, sve se više istraživači zanimaju za model neurogene upale kao uzroka egzacerbacije astme. Ova teorija kazuje da u alergijskoj reakciji poput astme, medijatori koji se tada otpuštaju djeluju na završetke senzornih živaca, čiji se impulsi šalju u središnji živčani sustav te dolazi do promjene aktivacije simpatičkog ili parasimpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava. Produkti upalnih stanica, prvenstveno mastocita, mogu tijekom dugog djelovanja dovesti do pretjerane stimulacije živčanih završetaka uzrokujući dugotrajne promjene u neuralnoj podražljivosti, povećanje sinaptičke efikasnosti te promjenu genske ekspresije u neuronima. Još se mnogo ne zna o ovom potencijalnom mehanizmu egzacerbacije astme te su potrebna nova istraživanja koja bi ovu teoriju potvrdila i eventualno pronašla nove modalitete liječenja astme. (71)

Jedna studija se bavila ovom teorijom te zaključila da važnu ulogu u patogenezi egzacerbacije astme igra nestalni potencijalni vaniloidni receptor (TRPV 1). Ovaj je receptor središte svih



signalnih putova neurogene upale. On regulira aktivaciju i produkciju citokina pomoćničkih T limfocita, a djeluje i na strukturne promjene u kroničnoj astmi. Postoje rastući dokazi da bi simptomi alergijske kronične astme mogli biti povezani neuromodulacijom induciranom alergenom. (12)

Na mišjem modelu tijekom kronične alergijske astme pronađene su povišene vrijednosti neuralnog faktora rasta (NGF), neurotrofnog faktora povezanog s mozgom (BDNF), a glavni izvor su bile epitelne stanice dišnog puta. Otpuštanje ovih faktora iz epitelne stanice je pod nadzorom Th2 citokina, TNF- $\alpha$  i interleukina 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Plućni eozinofili eksprimiraju receptore za NGF i BDNF. Njihovom aktivacijom produljuje se život eozinofila, a primjenom antagonista tih receptora broj eozinofila se značajno smanjuje. Kontrola produkcije neurotropina može biti važna potencijalna terapijska meta pri liječenju kronične alergijske astme. (72)

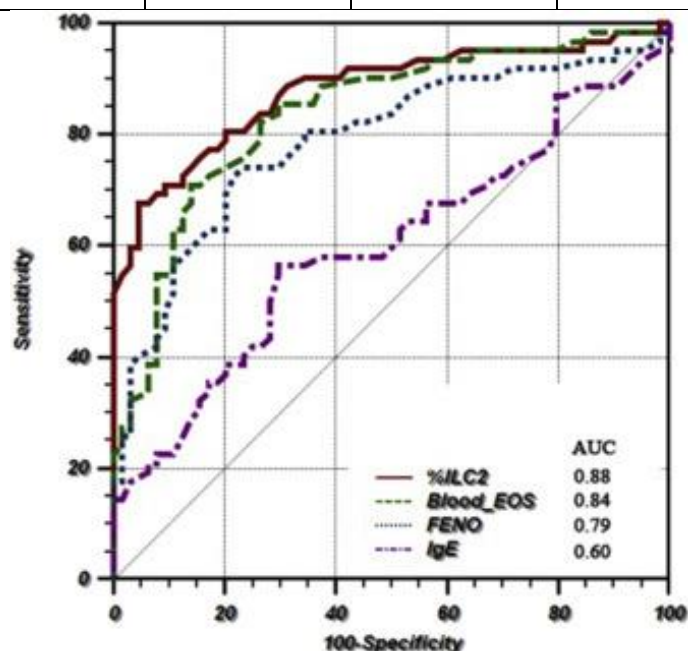
#### **4.2. KOJI JE TH2-HIGH BIOMARKER NAJBOLJI?**

Danas postoje mnogi Th2 biomarkeri, no ne postoji univerzalan odgovor koji je najbolji Th2 biomarker (ako se izuzmu eozinofili u induciranom sputumu), odnosno koji s najvećom preciznošću predviđa eozinofilnu upalu u dišnom putu.

Međutim, u jednoj studiji pacijentima je mjerena razina eozinofila u induciranom sputumu i biomarkeri u krvi te se odredilo koji biomarker najbolje korelira s eozinofilijom sputuma (>3%) Postotak ILC-2 stanica, FeNO i krvni eozinofili su pozitivno korelirali s eozinofilijom sputuma, a najbolji rezultat ima vrijednost ILC-2 stanica. Daljnja analiza pokazala je osjetljivost od 67,7%, a specifičnost 95,3% u razlikovanju eozinofilne od neoeozinofilne astme, kada se uzme vrijednost ILC-2 u krvi od 0,076%. (50)

Vrlo dobru dijagnostičku preciznost predviđanja eozinofilije sputuma imaju i eozinofili u krvi, nešto slabiji rezultati su postigli FeNO i totalni IgE. Dijagnostička preciznost prikazana kao područje ispod krivulje (AUC) pokazuje da %ILC-2 ima najveću vrijednost-0,88, zatim slijede eozinofili u krvi- 0,84. Ne postoji značajna razlika između dijagnostičke preciznosti ILC-2 stanica i eozinofila u krvi. Razina krvnih eozinofila  $>0,33 \times 10^9$  ima osjetljivost od 71%, a specifičnost od 85,9% u razlikovanju eozinofilna od neeozinofilne astme. Slabiji rezultat pokazuje FeNO čiji je AUC=0,79, a IgE nije uspio razlikovati eozinofilnu od neeozinofilne astme. (slika 6, tablica 2) (50)

Tablica 2. Obilježja biomarkera u dijagnosticiranju eozinofilne astme (50)					
	Kriteriji	Osjetljivost	Specifičnost	PPV	NPV
%ILC-2	0,076	67,7%	95,3%	93,3	75,3
Krvni eozinofili	$0,33 \times 10^9$	71%	85,9%	83	75,3
FeNO (ppb)	37	74,2%	76,6%	75,4	75,4
IgE (IU/mL)	55	56,5 %	70,3%	64,8	62,5



Slika 6. Dijagnostička preciznost biomarkera (50)

## 5. ZAKLJUČAK

Astma kao homogena bolest više ne postoji. To se može zaključiti na osnovu godina istraživanja u kojima se dokazalo da simptomi astme nastaju kao posljedica vrlo različitih patogenetskih mehanizama. Naime, kliničkim iskustvom i istraživanjima se pokazalo da mladi astmatičar s atopijom različito odgovara na standardnu terapiju astme u odnosu na stariju ženu s nosnom polipozom ili stariju pretilu ženu s astmom.

Tada se počinje koristiti naziv „fenotip“, kako bi se naglasila različitost pojedinih pacijenata. Tu se ne misli samo na različitost kliničke prezentacije, već i na različitost patogeneze, dijagnostike, ali i liječenja što u potpunosti definira jedan fenotip.

Teška astma je poseban entitet koji zahtjeva veliku sposobnost liječnika, iznimnu suradljivost pacijenta, ali i visoki trošak zdravstvenog sustava. Prije su takvi pacijenti bili osuđeni na često bezuspješnu primjenu standardne terapije astme, samo u višim dozama. No, istraživači polako shvaćaju molekularnu patogenezu teške astme te se njihova znanja brzo klinički implementiraju. Došlo je do stvaranja novih, „pametnih“ lijekova koji specifično ciljaju jednu molekulu ili receptor, uzrokujući tako vrlo dobru kontrolu bolesti te malo nuspojava. Ovi lijekovi promijenili su život većine teških astmatičara. Nakon svakodnevnih simptoma astme, noćnih buđenja, nuspojava oralnih kortikosteroida, primjenom „pametnih“ lijekova izrazito se povećala kontrola bolesti i kvaliteta života, a smanjila potreba za OKS.

Živimo u uzbudljivom vremenu gdje novi lijekovi u relativno kratkom razdoblju izrazito smanjuju simptome koje pacijenti imaju godinama. Imajući na umu da je astma potencijalno smrtonosna bolest, ova terapija dodatno dobiva na vrijednosti. Zaključno, smatram da ova nova biološka terapija otvara vrata personaliziranoj medicini kojoj težimo u 21. stoljeću.

## 6. SAŽETAK

Astma zahvaća velik broj ljudi- oko 250 milijuna u svijetu. Od teške astme boluje oko 5% astmatičara. Iako je kod većine bolesnika astma bolest koja se lako kontrolira, za teške astmatičare nerijetko je životno ugrožavajuća bolest koja je refraktorna na liječenje. S vremenom se shvatilo da su pacijenti s astmom često različiti te je razvijen koncept fenotipova astme. On objedinjava kliničke karakteristike, patogenetske mehanizme u pozadini bolesti te različit pristup dijagnostici i terapiji prema pojedinim grupama pacijenata. Dva najčešće fenotipa u astmi su alergijski i eozinofilni. Otišlo se i korak dalje, uveo se pojam endotipa koji govori u prilog različitih molekularnih mehanizama koji objašnjavaju razvoj bolesti. Za sada su, zbog trenutno dostupne terapije, definirana dva endotipa- Th2-high i Th2-low endotip.

Alergijski fenotip je najčešći. Dolazi do reakcije preosjetljivosti tipa I gdje važnu ulogu ima IgE. Nakon ponovnog izlaganja alergenu, dolazi do njegovog križnog vezanja za IgE te otpuštanje različitih medijatora iz upalnih stanica što u konačnici uzrokuje aktivaciju eozinofila kao efektorskih stanica. Većina pacijenata dobro kontrolira svoju bolest s IKS-om ili IKS+LABA-om, no za najteže pacijente efikasan je omalizumab, protutijelo koje se veže za IgE.

Eozinofilni fenotip se javlja u kasnijoj životnoj dobi te je vrlo često od početka bolesti refraktoran na terapiju i sklon egzacerbacijama. Patogeneza nije do kraja razjašnjena, ali se smatra da ključnu ulogu imaju ILC-2 stanice te IL-5 koji je nužan za eozinofiliju koja prevladava u ovom fenotipu. Standardnom terapijom se bolest često ne može kontrolirati, stoga se koristi biološka terapija za pacijente koji zadovoljavaju dane indikacije.

**Ključne riječi:** astma, astma/dijagnoza, astma/terapija, astma inducirana aspirinom

## 7. SUMMARY

Asthma affects a large number of people - around 250 million worldwide. Severe asthma affects about 5% of asthmatics. Over time, it was realized that patients with asthma were often different and the concept of phenotype was introduced. It combines clinical features, the pathogenetic mechanism of underlying disease and a different approach to diagnosis and therapy for each phenotype. Depending on the authors, patients are usually divided into 4 to 5 phenotypes. Scientists have gone a step further - introducing the appearance of an endotype where certain molecular mechanisms have explained the disease. For the time being, due to currently available therapies, two endotypes have been defined - Th2-high and Th2-low.

The allergic phenotype is the most common. Type I hypersensitivity reactions occur where IgE plays an important role. After re-contact with the allergen, cross-linking to IgE occurs and releases various mediators from the inflammatory cells, which ultimately allows the activation of eosinophils as effector cells. Patients often have good control of their disease with ICS or ICS+LABA, but for the most severe patients, omalizumab, an IgE-binding antibody, is effective.

The eosinophilic phenotype occurs in adulthood and it is often refractory to therapy and prone to exacerbations from the onset of the disease. The pathogenesis has not been fully explained, but it is considered that ILC-2 cells play pivotal role and so does IL-5, which is an essential cytokine for the eosinophilia that is prevalent in this phenotype. Standard therapy sometimes cannot control the disease, so biological therapy is used for patients who meet the given indications.

**Key words:** asthma, asthma/diagnosis, asthma/therapy, aspirin-induced asthma

## 8. LITERATURA

- (1) Tudorić N. i Pavičić F. Astma. U: Božidar Vrhovac i suradnici. Interna medicina. 4. izdanje Zagreb:naklada Ljevak; 2008. str. 656-658
- (2) Kian Fan Chung. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. J Intern Med. 2016 Feb;279(2):192-204.
- (3) Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL i suradnici. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014 Feb;43(2):343-73.
- (4) Dharmage S, Perret J , Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. Front Pediatr. 2019; 7: 246.
- (5) globalasthmareport.org [Internet]. Global Burden of Disease due to Asthma; Dostupno na: <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>
- (6) globalasthmareport.org [Internet]. Asthma Mortality; Dostupno na: <http://www.globalasthmareport.org/burden/mortality.php>
- (7) cdc.gov [Internet]. Asthma as the Underlying Cause of Death; Dostupno na: [https://www.cdc.gov/asthma/asthma\\_stats/asthma\\_underlying\\_death.html](https://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/asthma_underlying_death.html)
- (8) ginasthma.org [Internet]. 2019 GINA Main Report; Dostupno na: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
- (9) Sanja Popović-Grle. Severe Asthma. Medicus, Vol. 20 No. 2\_Alergije, 2011.;str. 169-173;
- (10) thelancet.com [Internet]. A plea to abandon asthma as a disease concept. Dostupno na: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(06\)69257-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(06)69257-X/fulltext)
- (11) Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012 May 4;18(5):716-25.
- (12) Kuruvilla M, Lee F, Lee G. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019 Apr; 56(2): 219–233.
- (13) *Merriam-Webster's Collegiate Dictionary* 11<sup>th</sup> edn (Merriam-Webster, Inc., 2008).
- (14) Anderson, G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. Lancet. 2008 Sep 20;372(9643):1107-19.

- (15) Wenzel SE, Schwartz LB i suradnici. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Sep;160(3):1001–1008
- (16) Atkinson AJ, Magnuson WG i suradnici. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar; 69(3):89–95
- (17) Hastie AT, Moore WC, Li H i suradnici. Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jul; 132(1):72–80
- (18) Lim HF, Nair P. Airway inflammation and inflammatory biomarkers. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018 Feb;39(1):56–63
- (19) Divekar R, Hagan J, Rank M i suradnici. Diagnostic utility of urinary LTE4 in asthma, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, and aspirin sensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jul-Aug;(4):665–670
- (20) Woodruff PG, Modrek B, Choy DF i suradnici. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Sep; 180(5):388–395
- (21) Ray A, Oriss T and Wenzel SE. Biomarkers in Lung Diseases: From Pathogenesis to Prediction to New Therapies Emerging molecular phenotypes of asthma, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Jan 15; 308(2): L130–L140.
- (22) Xie M, Wenzel SE. A global perspective in asthma: from phenotype to endotype. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Jan;126(1):166-74.
- (23) Devendra K. Agrawal and Zhifei Shao. Pathogenesis of Allergic Airway Inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010 Jan; 10(1): 39–48.
- (24) Rina Chabra; Mohit Gupta. StatPearls [Internet]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526018/>
- (25) Gon Y, Hashimoto S. Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma. *Allergol Int*. 2018 Jan;67(1):12-17.
- (26) Andrea Matucci, Alessandra Vultaggio, Enrico Maggi and Ismail Kasujee. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res*. 2018; 19, 113 (2018).
- (27) Makoto Kudo, Yoshiaki Ishigatsubo and Ichiro Aoki. Pathology of asthma. *Front Microbiol*. 2013; 4: 263.

- (28) Schroeder JT, Bieneman AP, Chichester KL, Hamilton RG, Xiao H, Saini S, et al. Decreases in human dendritic cell-dependent T(H)2-like responses after acute in vivo IgE neutralization. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:896–901.
- (29) Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:395–400.
- (30) Jaclyn Quirt, Kyla J. Hildebrand, Jorge Mazza, Francisco Noya, and Harold Kim. Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Sep 12;14(Suppl 2):50.
- (31) Sejal Saglani and Andrew N. Menzie-Gow. Approaches to Asthma Diagnosis in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019; 7: 148.
- (32) ginasthma.org [Internet] Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2017. Dostupno na: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2017/02/wmsGINA-2017-main-report-final\\_V2.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2017/02/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf)
- (33) Fritz Horak, Daniel Doberer, Ernst Eber i suradnici. Diagnosis and management of asthma – Statement on the 2015 GINA Guidelines. *Wien Klin Wochenschr.* 2016; 128(15): 541–554.
- (34) Kaplan AG, Balter MS, Bell AD, Kim H, McIvor RA. Diagnosis of asthma in adults. *Can Med Assoc J.* 2009;181:E210–E220.
- (35) clevelandclinicmeded.com [Internet] Allergy and Clinical Immunology. Allergy and Clinical Immunology. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/departments/respiratory/depts/allergy-clinical-immunology>
- (36) Sunil K Chhabra. Clinical application of spirometry in asthma: Why, when and how often? *Lung India.* 2015 Nov-Dec; 32(6): 635–637.
- (37) mediate.ly.co [Internet] Xolair 150 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju. Dostupno na: <https://mediate.ly.co/hr/drugs/4izmmw8hgtk3g8hT59Bz86CvIDw/xolair-150-mg-prasak-i-otapalo-za-otopinu-za-injekciju>
- (38) Neil C. Thomson and Rekha Chaudhuri. Omalizumab: clinical Use for the Management of Asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2012; 6: 27–40.
- (39) Hanania NA , Wenzel S, Rosén K i suradnici. Exploring the Effects of Omalizumab in Allergic Asthma An Analysis of Biomarkers in the EXTRA Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 15;187(8):804-11.
- (40) Busse W, Morgan W, Gergen P i suradnici. Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. *N Engl J Med* 2011; 364:1005-1015.



- (41) de Groot J, Brinke A and Bel E. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Research* 2015 1: 00024-2015.
- (42) Pelaia C, Vatrella A, Busceti MT i suradnici. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 3137–3144.
- (43) Carr TF, Zeki A, and Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Jan 1; 197(1): 22–37.
- (44) Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *Journal of Asthma and Allergy*, 11 Apr 2014, 7:53-65
- (45) Mubarak B, Shakoor H and Masood Fozia. Asthma and Lung Biology [Internet]. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/333317610\\_Eosinophilic\\_Asthma](https://www.researchgate.net/publication/333317610_Eosinophilic_Asthma)
- (46) Coumou H & Bel EH. Improving the diagnosis of eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2016 Oct;10(10):1093-1103.
- (47) Yancey SW, Keene ON, Albers FC i suradnici. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1509-1518.
- (48) Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, i suradnici. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):290–300.
- (49) Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, i suradnici. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur Respir J.* 2015;46(3):688–696
- (50) Liu T, Wu J, Zhao J i suradnici. Type 2 innate lymphoid cells: A novel biomarker of eosinophilic airway inflammation in patients with mild to moderate asthma. *Respir Med.* 2015 Nov;109(11):1391-6.
- (51) Pelaia C, Vatrella A, Busceti MT i suradnici. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 3137–3144.
- (52) Loretta Fala. Nucala (Mepolizumab): First IL-5 Antagonist Monoclonal Antibody FDA Approved for Maintenance Treatment of Patients with Severe Asthma. *Am Health Drug Benefits.* 2016 Mar; 9(Spec Feature): 106–110.
- (53) Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, i suradnici. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1198-207.

- (54) Pavord ID, Korn S, Howarth P, i suradnici. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651–659.
- (55) mediatelly.co [Internet] Nucala 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. Dostupno na: <https://mediatelly.co/hr/drugs/BB4nDLebaiNdDy7ttmhgOcIPJR0/nucala-100-mg-otopina-za-injekciju-u-napunjenoj-brizgalici>
- (56) Fanny Legrand, and Amy D. Klion. Biologic Therapies Targeting Eosinophils: Current Status and Future Prospects. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* Volume 3, Issue 2, March–April 2015, Pages 167-174.
- (57) Selina Hom, Michele Pisano. Reslizumab (Cinqair) An Interleukin-5 Antagonist for Severe Asthma of the Eosinophilic Phenotype. *P T*. 2017 Sep; 42(9): 564–568.
- (58) Castro M, Mathur S, Hargreave F i suradnici. Reslizumab for Poorly Controlled, Eosinophilic Asthma A Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 15;184(10):1125-32.
- (59) Bjermer L, Lemiere C, Maspero J i suradnici. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016 Oct;150(4):789-798.
- (60) mediatelly.co [Internet] CINQAERO 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju. Dostupno na : <https://mediatelly.co/hr/drugs/MpVoHesBuE6NI3C8b7cf54cg1j7/cinqaero-10-mg-ml-koncentrat-za-otopinu-za-infuziju>
- (61) González D, Benítez M, Quirce S. Benralizumab: A New Approach for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019 Apr;29(2):84-93.
- (62) Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, i suradnici. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;132(5):1086-1096
- (63) Castro M, Corren J, Pavord ID i suradnici. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate to- Severe Uncontrolled Asthma: *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2486-2496.
- (64) Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C i suradnici. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy*. 2014 Sep 4;7:123-30
- (65) Wenzel S, Ford L, Pearlman D i suradnici. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Engl J Med*. 2013 Jun 27;368(26):2455-66.

- 66) John W. Steinke. Aspirin desensitization or biologics for AERD? *Annals of allergy, asthma and immunology*. October 2019 Volume 123, Issue 4, Pages 333–334
- 67) Tanya M. Laidlaw. Clinical updates in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Jan; 40(1): 4–6.
- 68) Stevenson DD. Aspirin desensitization in patients with AERD. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Apr;24(2):159-68.
- 69) Castillo JR, Peters and Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jul -Aug;5(4):918-927.
- 70) Guarnieri, M., & Balmes, J. R. (2014). Outdoor air pollution and asthma. *The Lancet*. 2014 May; 383(9928), 1581–1592.
- 71) Udem BJ, Taylor-Clark T. Mechanisms underlying the neuronal-based symptoms of allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;133(6):1521-34.
- 72) Hahn C, Islamian AP, Renz H, Nockher WA. Airway epithelial cells produce neurotrophins and promote the survival of eosinophils during allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Apr;117(4):787-94.

## 9. ŽIVOTOPIS

Ivan Erstić rođen je 16.12.1995. u Rijeci. Pohađao je Osnovnu školu „Srdoči“ nakon čega 2010. godine upisuje Prvu riječku hrvatsku gimnaziju, opći smjer. Završava srednju školu 2014. te iste godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Fakultet završava u roku s odličnim uspjehom. Demonstrator je na kolegijima „Propedeutika“ i „Opća patologija i patološka anatomija“. U slobodno vrijeme volontira u udruzi „Socijalna samoposluga“. Služi se engleskim i talijanskim jezikom.

