

BIOLOŠKA ZDRAVILA PRI ZDRAVLJENJU HUDE ASTME

BIOLOGICS IN THE TREATMENT OF SEVERE ASTHMA

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Peter Kopač, dr. med., spec.

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik,
Golnik 36, 4204 Golnik
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: peter.kopac@klinika-golnik.si



1 UVOD

Astma je kronična, neozdravljiva vnetna bolezen dihalnih poti, ki prizadene približno 10 % svetovnega prebivalstva. V Sloveniji je njena prevalenca med odraslimi relativno visoka in znaša okoli 16 % (1). Zaradi pogostosti bolezni so z astmo povezani tudi znatni stroški zdravstvene oskrbe. V ZDA so se med letoma 2007 in 2013 stroški zdravljenja povečali s 53 na 82 milijard dolarjev, pri čemer večino predstavljajo izdatki za nujno medicinsko pomoč in zdravljenje težjih oblik bolezni. Poleg neposrednih stroškov so

POVZETEK

Astma je kronična vnetna bolezen dihalnih poti, ki prizadene velik delež prebivalstva in povzroča znatne zdravstvene stroške. Standardno zdravljenje temelji na inhalacijskih glukokortikoidih in bronhodilatatorjih, pri poslabšanjih pa tudi na sistemskih glukokortikoidih. Huda astma, ki prizadene 5–10 % bolnikov, kljub optimalnemu zdravljenju ostaja slabo nadzorovana in vodi v povečano smrtnost ter hospitalizacije. Zadnje desetletje je prineslo preboj z biološkimi zdravili, ki specifično delujejo na ključne vnetne mediatorje. Omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab in tezepelumab izboljšujejo nadzor bolezni ter zmanjšujejo potrebo po sistemskih glukokortikoidih. Pri izbiri terapije je ključno določanje fenotipa bolezni. Kljub napredku ostajajo izzivi pri zdravljenju nekaterih bolnikov, zato se razvijajo nove terapijske možnosti.

KLJUČNE BESEDE:

astma, biološka zdravila, eozinofilija, huda astma, vnetje tipa 2

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways that affects a large proportion of the population, leading to substantial healthcare costs. Standard treatment includes inhaled glucocorticoids and bronchodilators, while severe cases require systemic glucocorticoids. Severe asthma, affecting 5–10% of patients, remains poorly controlled despite optimal therapy, increasing mortality and hospitalizations. The past decade has brought breakthroughs with biologic drugs targeting key inflammatory mediators. Biologics such as omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab and tezepelumab offer better disease management, improve disease control and reduce the need for systemic glucocorticoids. Determining an asthma phenotype is crucial when selecting the most appropriate treatment for a patient. Despite these advancements, some patients remain difficult to treat, highlighting the need for ongoing development of new therapeutic strategies.

KEY WORDS:

asthma, biologic drugs, eosinophilia, severe asthma, type 2 inflammation

pomembni tudi posredni, kot so zmanjšana delovna sposobnost, pogoste bolniške odsotnosti in invalidske upokojitve (2).

Za astmo so značilni simptomi, kot so dispneja, kašelj, piskanje in občutek stiskanja v prsnem košu. Dihalne poti so pri bolnikih prekomerno odzivne na številne dražljaje, kar vodi v bronhospazem in prehodno obstrukcijo dihalnih poti. Zaradi cirkadiane variabilnosti je ta zapora izrazitejša v drugi polovici noči in zgodnjih jutranjih urah, vendar običajno popusti spontano ali po uporabi ustreznih zdravil. Simptomi pogosto postanejo izrazitejši ob telesnem naporu, izpostavljenosti alergenom, dražljivcem ali hladnemu zraku ter med virusnimi okužbami dihal. Pri večini bolnikov je astma povezana tudi s kroničnim rinitisom, kar dodatno poslabša njihovo stanje. Astma je zelo heterogena bolezen in se lahko razlikuje glede na starost ob pojavu, težo bolezni in klinično sliko (2).

2 ZDRAVLJENJE ASTME

Cilj zdravljenja astme je popoln nadzor nad boleznijo, kar pomeni odsotnost simptomov, nemoteno opravljanje vsakodnevni aktivnosti, zmanjšano potrebo po olajševalcih, ohranjanje normalne pljučne funkcije ter preprečevanje poslabšanj. Urejenost astme je odvisna od rednega prejemanja protivnetnih zdravil ter številnih drugih dejavnikov, kot so intenzivnost vnetja v bronhijih, stopnja preoblikovanja dihalnih poti in individualni genetski odzivi na zdravljenje (3).

Osnovni pristop k zdravljenju astme temelji na uporabi inhalacijskih glukokortikoidov (IGK), ki so najučinkovitejša protivnetna terapija. Njihovo delovanje vključuje zaviranje

sinteze vnetnih mediatorjev, kot so citokini, provnetni encimi, adhezijske molekule in provnetni receptorji, ter povečanje izražanja protivnetnih mediatorjev. Poleg tega povečajo število adrenergičnih receptorjev beta-2 v pljučih, kar je ključno pri zdravljenju akutnih poslabšanj (4).

Poleg IGK se uporabljajo bronhodilatatorji, predvsem agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2, ki sproščajo gladke mišice dihalnih poti in s tem olajšajo dihanje. Med njimi ločimo kratkodelujoče, kot sta salbutamol in fenoterol, ki delujejo od 2 do 6 ur, ter dolgodelujoče, kot sta formoterol in salmeterol, ki učinkujejo do 12 ur. Pomembna razlika med njima je, da formoterol deluje kot polni agonist, medtem ko je salmeterol delni agonist, pri čemer se učinek slednjega pojavi počasneje. Hitro delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 so prva izbira za lajšanje akutnih simptomov, medtem ko se dolgodelujoči uporabljajo le v kombinaciji z IGK, saj njihova monoterapija pri astmi povečuje tveganje za poslabšanja (4).

Pri težjih oblikah astme se poleg agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 uporabljajo tudi antiholinergiki, npr. tiotropijev bromid, ki zavirajo delovanje parasimpatičnega živčevja v pljučih in s tem zmanjšujejo bronhokonstrikcijo ter izločanje sluzi. Njihov učinek je počasnejši kot pri agonistih beta-2, vendar so posebej učinkoviti pri bronhospazmu, ki nastane zaradi povečanega holinergičnega tonusa (5, 6). Sistemske peroralne glukokortikoide (angl. *oral glucocorticoids*, OGK) uporabljamo predvsem pri akutnih poslabšanjih astme, kadar inhalacijsko zdravljenje ni zadostno za obvladovanje simptomov. Priporočen odmerek metilprednizolona ob poslabšanju znaša 32 mg dnevno za obdobje 3–5 dni, pri čemer je cilj čim hitrejša prekinitev zdravljenja, da bi zmanjšali tveganje za neželene učinke. V redkih primerih hudih oblik astme, ki niso ustrezno nadzorovane z IGK in drugimi vzdrževalnimi zdravili, lahko bolniki prejemajo nizke dnevne odmerke OGK kot del vzdrževalne terapije (3, 4). Dolgotrajna ali pogosta uporaba OGK je povezana s številnimi resnimi neželenimi učinki, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnikov. Med najpogostejše sistemske neželene učinke spadajo osteoporoza, ki povečuje tveganje za zlome, in steroidno inducirana sladkorna bolezen. Prav tako lahko dolgotrajno zdravljenje povzroči arterijsko hipertenzijo, pridobivanje telesne mase in preazporeditev maščevja, kar se kaže s t. i. Cushingovim sindromom (zaobljen obraz, nabiranje maščobe v predelu vratu in trupa ter tanjšanje okončin). Kožne spremembe vključujejo tanjšanje kože, povečano nagnjenost k podplutbam, akne ter slabo celjenje ran. Dolgotrajna uporaba lahko povzroči tudi očesne zaplete, kot sta siva mrena in glavkom (7, 8). Endokrini neželeni učinki vključujejo zaviranje

ALI STE VEDELI?

- Tudi kratkotrajno zdravljenje s sistemski glukokortikoidi ima lahko dolgotrajne posledice.
- Bolnikova astma ni dobro urejena, če potrebuje peroralne glukokortikoide 2-krat ali večkrat na leto in če potrebuje več kot tri škatlice bronhodilatatorja na leto.
- Biološka zdravila so učinkovita in varna za zdravljenje hude astme in pomembno zmanjšajo potrebo po jemanju peroralnih glukokortikoidov.



osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, kar lahko vodi v sekundarno odpoved nadledvične žleze in posledično zmanjšano sposobnost telesa za obvladovanje stresa. Prav tako so pogoste mišične oslabelosti in miopatije, ki dodatno zmanjšujejo funkcionalno sposobnost bolnikov. Vpliv OGK na imunski sistem obsega povečano nagnjenost k okužbam, vključno z oportunističnimi infekcijami. Poleg telesnih sprememb se pogosto pojavljajo tudi psihiatrični neželeni učinki, kot so motnje razpoloženja, nespečnost, anksioznost in v hujših primerih celo steroidna psihoza (7, 8).

Za optimalno obvladovanje astme je ključno tudi izogibanje sprožilcem, kot so alergeni, onesnažen zrak in stres (5). V skladu s smernicami Globalne iniciative za astmo (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) obstaja več režimov zdravljenja, pri čemer se IGK lahko uporabljajo redno ali po potrebi v kombinaciji z agonisti beta-2. Če kljub ustreznemu začetnem farmakološkemu zdravljenju, ki je skladno s smernicami, astma ni urejena, je treba najprej izključiti nefarmakološke vzroke, kot so neustrezna tehnika inhalacije, slabo poznavanje bolezni, neupoštevanje drugih ukrepov, npr. opustitev kajenja, prilagoditev okolja, ali prisotnost pridruženih bolezni, kot so kronični rinitis, sinusitis ali gastroezofagealna refluksna bolezen (5).

3 RAZLIKA MED PROBLEMATIČNO ASTMO IN HUDO ASTMO

Dober nadzor nad astmo pomeni, da pacient nima simptomov, nima veliko poslabšanj, ki bi zahtevali OGK (manj kot 2 krat na leto), ne potrebuje veliko olajševalca in ga astma ne ovira pri vsakodnevnem življenju. Do 25 % bolnikov z astmo potrebuje za dober nadzor nad boleznijo visoke odmerke inhalacijskih zdravil (5, 9). Kadar je bolnik z astmo simptomatski kljub zdravljenju z visokimi odmerki inhalacijskih zdravil ali celo z OGK govorimo o problematični astmi. Možni vzroki problematične astme so različni (preglednica 1). Teh je do 17 % med bolniki z astmo. Najpogostejše gre za neredno ali nepravilno jemanje inhalacijskih zdravil. Astmo lahko poslabšajo kajenje, različne alergije, virusne okužbe, gastroezofagealna refluksna bolezen, jemanje določenih zdravil, kot so zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih antirevmatikov. Po presoji je potrebno opraviti dodatne preiskave: pletizmografijo (ob sumu na restriktivno pljučno obolenje, ujetje zraka), določanje difuzijske kapacitete za ogljikov dioksid (emfizem, pljučna fibroza), merjenje nivoja alfa-1-antitripsina (emfizem), genet-

sko testiranje (cistična fibroza), slikanje z računalniško tomografijo visoke ločljivosti (endobronhialni tumorji, pljučna fibroza, bronhiektazije, cistične bolezni pljuč) (5).

Kadar so pridružene bolezni maksimalno obvladovane in se stanje kljub temu hitro poslabša ob poskusu zmanjšanja zdravil ali kadar bolnik potrebuje stalno odmerjanje OGK, govorimo o hudi astmi. Približno 5–10 % vseh bolnikov z astmo ima hudo astmo (9). Čeprav huda astma zajema manjši delež med pacienti z astmo, pa je povezana s povečano smrtnostjo in hospitalizacijo, bolniki imajo pogostejša poslabšanja in zaradi tega tudi zmanjšano kvaliteto življenja in posledično večje stroške zdravstvenega varstva. Huda astma tako pomeni veliko breme za bolnike, družbo in zdravstveni sistem (2, 5).

4 ZDRAVLJENJE HUDE ASTME Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI

V zadnjem desetletju je prišlo do pomembnega napredka v razumevanju patofizioloških mehanizmov astme, kar je omogočilo razvoj tarčnega zdravljenja z biološkimi zdravili. Ta monoklonska protitelesa specifično modulirajo imunske poti, ki so odgovorne za vnetje pri astmi, pri čemer ne vplivajo na preostali imunski sistem in ne povečujejo tveganja za okužbe.

Pri astmi gre za specifično imunsko vnetje, ki je pogojeno z aktivacijo specifičnih imunskih poti, povezanih z limfociti T pomagalkami podvrste Th2 (angl. *T helper cells, type 2*), zato ga imenujemo vnetje tipa 2. To vnetje ima ključno vlogo pri vzdrževanju simptomov in poslabšanj, zato je razumevanje celic in citokinov bistveno za izbiro ustreznega zdravljenja. Glavni imunski dejavniki vnetja tipa 2 so eozinofili, mastociti in citokini tipa 2 (IL-4, IL-5, IL-13), ki uravnavajo vnetni odziv in privabljajo druge efektorske celice na mesto vnetja. Eozinofili, kot glavni efektorski igralci, sproščajo beljakovine, kot sta glavna bazična beljakovina (angl. *major basic protein*, MBP) in eozinofilna kationska beljakovina (angl. *eosinophil cationic protein*, ECP), ki neposredno poškodujejo epitelij dihalnih poti in prispevajo k poslabšanju simptomov. Pomembno vlogo imajo tudi mastociti, ki ob aktivaciji sproščajo histamin, prostaglandine in levkotriene, kar povzroča bronhokonstrikcijo in dodatno vzdržuje vnetje. Poleg tega se v proces vključujejo tudi prirojene limfoidne celice tipa 2 (angl. *type 2 innate lymphoid cells*, ILC2), ki lahko proizvajajo IL-5 in IL-13 tudi brez prisotnosti antigen-specifičnih celic T, kar omogoča ohranjanje

Preglednica 1: Možni odpravljivi vzroki neurejene astme (2, 5, 10).
Table 1: Potential modifiable causes of difficult to treat asthma (2, 5, 10).

Zdravila
Nepravilno jemanje zdravil
Neredno jemanje zdravil
Prevelika uporaba kratkodelujočih beta-2 agonistov
Sočasna uporaba beta-blokatorjev (v tabletah ali kapljicah za oko)
Uporaba acetilsalicilne kisline in nesteroidnih antirevmatikov
Vplivi iz okolja
Kajenje
Alergeni
Onesnaženost zraka
Poklicni alergeni ali dražljivci
Virusi
Pridružene bolezni
Debelost
Gastroezofagealna refluksna bolezen
Sinusitis in nosna polipoza
Kronična obstruktivna pljučna bolezen
Anksioznost, depresija
Disfunkcija glasilk
Bronhiektazije
Socialni vplivi
Zloraba drog

vnetja tudi v odsotnosti stalne izpostavljenosti alergenom. Epitelijske celice dihalnih poti dodatno ob poškodbi sproščajo alarminske molekule, kot so IL-33, IL-25 in timični stromalni limfopoietin (TSLP), ki aktivirajo limfocite Th2 in celice ILC2 ter s tem sprožijo ali okrepijo vnetni odziv (3, 10, 11).

Citokini imajo osrednjo vlogo pri ohranjanju in stopnjevanju vnetja tipa 2. Citokin IL-4 spodbuja diferenciacijo celic Th2 in preklapljanje celic B v proizvodnjo protiteles tipa IgE, kar povečuje občutljivost na alergene. Citokin IL-5 je ključen za rast, preživetje in aktivacijo eozinofilcev, ki so neposredno odgovorni za poškodbe tkiva. Citokin IL-13 vpliva na hiperprodukcijo sluzi, remodeliranje dihalnih poti in prispeva k bronhialni hiperreaktivnosti. Dodatno poškodovane epitelijske celice sproščajo IL-33, IL-25 in TSLP, ki delujejo kot alarmini in zgodaj v imunskem odzivu aktivirajo celice, vključene v vnetje tipa 2, kar prispeva k vztrajnemu in težko obvladljivemu poteku bolezni. Astma brez izraženega vnetja

T2 pogosto vključuje nevtrofilno ali mešano vnetje, ki je običajno manj odzivno na glukokortikoide (3, 10, 11).

Pri vseh bolnikih s hudo astmo je zato ključno določiti fenotip bolezni, saj le tako lahko izberemo optimalno biološko zdravljenje. Biološka zdravila ciljajo na specifične imunske poti, zmanjšujejo vnetje in izboljšujejo simptome. Terapija proti IgE (omalizumab) blokira alergijske sprožilce, medtem ko zdravila proti IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) zmanjšajo število eozinofilcev. Dupilumab (anti-IL-4/IL-13) zmanjšuje preoblikovanje dihalnih poti in proizvodnjo sluzi. Tezepelumab blokira TSLP, citokin, ki na začetni točki stopnjuje več vnetnih poti. Poznavanje bioloških označevalcev, kot so število eozinofilcev, dušikov oksid v izdihanem zraku in serumski IgE, pomaga pri izbiri biološkega zdravila. Ta personalizirani pristop izboljša nadzor nad astmo, zmanjša poslabšanja in minimizira odvisnost od glukokortikoidov (2, 4, 6, 10). Bolniki, ki se najbolj odzovejo na biološka zdravila so bolniki s t. i. fenotipom astme tipa 2, ki ga zaznamujejo eozinofilija, povišane vrednosti frakcijskega izdihanega dušikovega oksida in atopijski status (3, 10, 11).

V Sloveniji so trenutno vsa dostopna biološka zdravila usmerjena proti različnim ključnim mediatorjem vnetja tipa 2. Biološka zdravila za hudo astmo in značilnosti zdravil so povzeti v preglednici 2 (5, 10, 11).

Biološka zdravila se uporabljajo kot del vzdrževalnega zdravljenja hude astme in niso primerna za akutno obvladovanje simptomov. Bolnika s sumom na hudo astmo obravnava specialist pulmolog v centru za hudo astmo. Po sklepu konzilija se biološka terapija aplicira ambulantno, nato pa si pacienti lahko aplicirajo zdravila sami doma z avtoinjektorjem. Prvih 6 mesecev se pacienti vodijo v terciarnem centru za hudo astmo, kasneje pa jih lahko prevzamejo tudi področni pulmologi (3). Cilj zdravljenja je doseganje ustreznega nadzora nad boleznijo, zmanjšanje potrebe po OGK ter zmanjšanje pogostosti in teže poslabšanj. Rezultati kliničnih študij in tudi podatkov iz vsakdanje prakse kažejo, da zdravljenje z biološkimi zdravili zmanjša pogostost poslabšanj za 70–80 %, omogoča ukinitvev vzdrževalnega zdravljenja z OGK pri 57 % bolnikov, izboljša nadzor nad astmo in delno izboljša tudi pljučno funkcijo (porast forsiranega ekspiratornega volumna v prvi minuti za 140–300 ml) (12–17). Glede na to, da so biološka zdravila za zdravljenje astme zelo tarčna zdravila, imajo malo neželenih učinkov sploh, če jih primerjamo z znanimi neželenimi učinki OGK. Kljub uporabi bioloških zdravil pa bolniki še vedno potrebujejo inhalacijsko terapijo za vzdrževanje stabilnega stanja in je ne smejo opuščati. Žal pa kljub napredku zdravljenja pri nekaterih bolnikih še vedno ne dosežemo popolne norma-

lizacije pljučne funkcije, kar nakazuje na potrebo po nadaljnjem razvoju novih terapevtskih možnosti (10).

5 SKLEP

Zdravljenje hude astme se je z uvedbo bioloških zdravil bistveno izboljšalo, saj ta ciljno zavirajo ključne vnetne

poti, hkrati pa zmanjšujejo sistemske neželene učinke glukokortikoidov. Zdravljenje z biološkimi zdravili bistveno zmanjša število poslabšanj, izboljša urejenost bolezni in zmanjša potrebo po glukokortikoidih. Ključnega pomena ostaja individualiziran pristop k zdravljenju, ki temelji na fenotipizaciji bolezni in prilagoditvi terapije posameznemu bolniku. Z nadaljnjim razvojem in boljšim razumevanjem patofiziologije astme lahko v prihodnosti pričakujemo še bolj učinkovite in ciljno usmerjene oblike zdravljenja, ki bodo bolnikom omogočile višjo kakovost življenja.

Preglednica 2: Značilnosti bioloških zdravil za zdravljenje hude astme (10).
Table 2: Characteristics of biologicals used for the treatment of severe asthma (10).

Biološko zdravilo (terapevtska tarča: mehanizem delovanja)	Način odmerjanja; odmerek pri hudi astmi	Farmacevtska oblika	Indikacija	Starost bolnika (leta)	Učinkovitost	Možni neželeni učinki
Benralizumab (IL-5Ra: veže IL-5Ra na eozinofilnih in bazofilnih ter povzroči apoptozo)	SC; 30 mg vsake 4 tedne (1.–3. odmerek) oz. 8 tednov (≥ 4. odmerki)	Prednapolnjena brizga, avtoinjektorsko pero	Huda eozinofilna astma, EGPA, hipereozinofilni sindrom	≥ 12	Zmanjšanje poslabšanj, zmanjšanje simptomov, majhen ali zmeren učinek na FEV1, zmanjšanje ali prenehanje uporabe OGK (če so krvni eozinofili >150/μl), izboljšanje kakovosti življenja	Okužbe s paraziti, preobčutljivostne reakcije
Dupilumab (IL-4Ra: veže IL-4Ra in zavira signalizacijo IL-4 in IL-13 v hematopoetskih celicah)	SC; odrasli in adolescenti: 400 mg (1. odmerek) oz. 200 mg na 2 tedna (≥ 2. odmerek); če OGK-odvisni ali z zmernim/hudim atopijskim dermatitisom: 600 mg (1. odmerek) oz. 300 mg na 2 tedna (≥ 2. odmerek); otroci (6–11 let): odmerjanje na telesno maso	Prednapolnjena brizga, avtoinjektorsko pero	Huda eozinofilna astma, nosna polipoza, atopijski dermatitis	≥ 6	Zmanjšanje poslabšanj, zmanjšanje simptomov, zmanjšanje ali prenehanje uporabe OGK (ne glede na začetno število krvnih eozinofilcev), izboljšanje kakovosti življenja	Okužbe s paraziti, preobčutljivostne reakcije, eozinofilija, konjunktivitis



Mepolizumab (IL-5: veže krožeči interlevkin IL-5)	SC; odrasli in adolescenti: 100 mg na 4 tedne; otroci (6–11 let): 40 mg na 4 tedne	Prednapolnjena brizga, avtoinjektorsko pero	Huda eozinofilna astma, EGPA, hipereozinofilni sindrom	≥6	Zmanjšanje poslabšanj, zmanjšanje simptomov, majhen ali zmeren učinek na FEV1, zmanjšanje ali prenehanje uporabe OGK (če so krvni eozinofili >150/μl), izboljšanje kakovosti življenja	Okužbe s paraziti, preobčutljivostne reakcije, okužbe s herpes zoster (redko)
Reslizumab (IL-5: veže krožeči interlevkin IL-5)	IV; 3 mg/kg na 4 tedne	Koncentrat za raztopino za infundiranje	Huda eozinofilna astma	≥18	Zmanjšanje poslabšanj, zmanjšanje simptomov, majhen ali zmeren učinek na FEV1, izboljšanje kakovosti življenja	Okužbe s paraziti, anafilaksija
Omalizumab (IgE: veže Fc-del prostega IgE in zavira njegovo vezavo na FcεRI na mastocitih in bazofilcih ter FcεRII na dendritičnih celicah in eozinofilcih)	SC; odmerjanje odvisno od začetne ravni serumskega skupnega IgE (75 do 375 mg na 2 do 4 tedne)	Prednapolnjena brizga	Huda alergijska astma, kronična idiopatska urtikarija	≥6	Zmanjšanje poslabšanj, zmanjšanje simptomov, majhen učinek na FEV1, izboljšanje kakovosti življenja	Serumna bolezen, hipereozinofilni sindromi (npr. EGPA), anafilaksija (±0,2 % bolnikov)
Tezepelumab (TSLP: veže TSLP in prepreči njegovo interakcijo s heterodimernim receptorjem za TSLP)	SC; 210 mg na 4 tedne	Prednapolnjena brizga, avtoinjektorsko pero	Huda astma	≥12	Zmanjšanje poslabšanj, zmanjšanje simptomov, izboljšanje kakovosti življenja	Faringitis, artralgijske bolečine v hrbtu

Legenda: IL: interlevkin; IL-5Ra: podenota receptorja α za interlevkin 5; IL-4Ra: podenota receptorja α za interlevkin 4; IgE: imunoglobulin E; FcεR: receptor za regijo Fc imunoglobulina IgE; TSLP: timični stromalni limfopoietin; IV: intravensko; SC: subkutano; EGPA: eozinofilna granulomatoza z poliangiitisom; FEV1: forsiran ekspiratorni volumen v prvi minuti; OGK: peroralni glukokortikoid.

6 LITERATURA

1. Šuškovič S, Camlek T, Gril M, Hudoklin I, Klobučar A, Koren I, Koterle M, Terzin Krajinović L, Mežnar B SA. Prevalence of asthma in adults in Slovenia | ZdravVestn 2011-06-01. Slovenian Medical Journal.
2. Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. Vol. 401, The Lancet. Elsevier B.V.; 2023. p. 858–73.
3. Škrbat S, Petek D, Košnik M, Hudoklin I, Zidarn M, Triller N, et al. Predlog za obravnavo bolnika z astmo na primarni in pulmološki specialistični ravni v Sloveniji. Slovenian Medical Journal [Internet]. 2022 Jul 12 [cited 2025 Feb 22];91(9–10):1–20. Available from: <https://vestnik.sz.d.si/index.php/ZdravVest/article/view/3325>
4. 2024 GINA Main Report - Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cited 2025 Feb 1]. Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/>
5. 2024 Severe Asthma Guide - Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cited 2025 Feb 2]. Available from: <https://ginasthma.org/severe-asthma/>
6. Mosnaim G. Asthma in Adults. O'Malley PG, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2023 Sep 14;389(11):1023–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp2304871>
7. Lee H, Ryu J, Nam E, Chung SJ, Yeo Y, Park DW, et al. Increased mortality in patients with corticosteroid-dependent asthma: a nationwide population-based study. European Respiratory Journal [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Aug 24];54(5):1900804. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515404/>
8. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al. Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma. A Delphi Study. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Aug 24];203(7):871–81. Available from: <https://osf.io/>
9. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2025 Feb 22];135(4):896–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25441637/>
10. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. New England Journal of Medicine. 2022 Jan 13;386(2):157–71.
11. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAACI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma. Allergy [Internet]. 2021 Jan 10;76(1):14–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14425>
12. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa G Della, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2001 [cited 2025 Feb 22];108(2):184–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11496232/>
13. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. N Engl J Med [Internet]. 2017 Sep 7 [cited 2025 Feb 22];377(10):936–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877011/>
14. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med. 2016 Jul 1;4(7):549–56.
15. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet [Internet]. 2016 Oct 29 [cited 2025 Feb 22];388(10056):2128–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27609406/>
16. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet [Internet]. 2012 [cited 2025 Feb 22];380(9842):651–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901886/>
17. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med [Internet]. 2018 Jun 28 [cited 2025 Feb 22];378(26):2486–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782217/>