

ENDOTIPI ASTME, POVEZANI Z NEPOVRATNO OKVARO DIHALNE POTI

ASTHMA ENDOTYPES LINKED WITH AIRWAY DAMAGE

AVTORICA / AUTHOR:

izr. prof. dr. Sabina Škr gat, dr. med., spec.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sabina.skrgat@kclj.si



1 UVOD

Astma je po svojem kliničnem poteku heterogena bolezen (1). Označujejo jo različni fenotipi, ki slonijo na specifičnih

POVZETEK

Astma je po svojem kliničnem poteku heterogena bolezen. Vnetje, ki na ravni dihalne poti vztraja, vodi v nepovratno izgubo pljučne funkcije. Astma z izraženo eozinofilijo v krvi in povišano koncentracijo dušikovega oksida v izdihanem zraku je povezana z nekontrolirano klinično sliko, slabšo pljučno funkcijo in pogostimi poslabšanji bolezni, zato je te bolnike potrebno pravočasno prepoznati in zdraviti. Namen prispevka je predstavitev sodobnega pristopanja k bolniku z astmo. Ta vključuje temelje prepoznavanja perzistentnega vnetja na ravni dihalne poti, ki sicer predstavlja tveganje za pogosta poslabšanja bolezni in okvaro dihalne poti pri bolniku z astmo.

KLJUČNE BESEDE:

astma, dušikov oksid v izdihanem zraku, eozinofilija,

ABSTRACT

Asthma is heterogeneous disease. Airway inflammation that persists leads to an irreversible loss of pulmonary function. Asthma with pronounced eosinophilia in the blood and increased concentration of nitric oxide in exhaled air is associated with an uncontrolled clinical pattern, impaired lung function and frequent exacerbations. The purpose of this paper is to present the modern approach toward a patient with asthma. This includes the basics of recognizing persistent inflammation in the asthma airway, which otherwise poses a risk of frequent exacerbations of the disease and airway damage.

KEY WORDS:

asthma, eosinophilia, nitric oxide in exhaled air

kliničnih izražanjih ter različnih vnetnih profilov in poteh astme. Govorimo o endotipih bolezni, ki temeljijo na teh specifičnih molekularnih poteh. Globalne smernice za obravnavo bolnikov z astmo so že v letu 2020 priporočile oceno fenotipa bolezni in vnetnega profila bolezni. To je bilo priporočilo za hude oblike astme (2), saj nam tak pristop omogoča oceno tipa vnetja na ravni dihalne poti, pomaga pri izbiri zdravljenja in določitvi njene intenzivnosti ter je hkrati temelj pri oceni prognoze bolezni in odziva na zdravljenje. Eden od ključnih ciljev zdravljenja astme je namreč ohraniti pljučno funkcijo, vnetje, ki na ravni dihalne poti vztraja, pa vodi v nepovratno izgubo pljučne funkcije in preoblikovanje dihalne poti (1, 2).

ALI STE VEDELI?

- Astma je po svojem kliničnem poteku heterogena bolezen. Označujejo jo različni fenotipi, ki slonijo na specifičnih kliničnih izražanjih in različnih vnetnih profilih in poteh astme. Govorimo o endotipih bolezni, ki temeljijo na teh specifičnih molekularnih poteh.
- V klinični praksi uporabljamo dva pomembna posredna kazalca, na osnovi katerih sklepamo, da gre za eozinofilijo na ravni dihalne poti: ocena eozinofilije v krvi in dušikov oksid (NO) v izdihanem zraku.
- Astma z izraženo eozinofilijo v krvi in povišano koncentracijo NO v izdihanem zraku je povezana z nekontrolirano klinično sliko, slabšo pljučno funkcijo in pogostimi poslabšanji bolezni, zato je te bolnike potrebno pravočasno prepoznati in zdraviti.
- Pri oceni periferne eozinofilije je potrebno vselej preveriti, ali je bolnik predhodno prejemal sistemske glukokortikoide. Slednji v krvi namreč povsem zabrišejo eozinofilijo.

2 OSNOVE KLINIČNE SLIKE IN DIAGNOSTIKE ASTME

2.1 ANAMNEZA VARIABILNIH RESPIRATORNIH SIMPTOMOV

Značilni simptomi astme so: piskanje, dispneja, tiščanje v prsnem košu in kašelj, pri čemer:

- imajo bolniki z astmo običajno več kot enega od naštetih,
- so v času variabilni, variabilnost se kaže tudi v njihovi intenzivnosti,
- se pogosteje pojavljajo ali okrepijo ponoči oz. med telesnim naporom ali po njem,
- jih lahko sprožijo telesni napor, smeh, izpostavitve alergenom, dražljivci ali hladen zrak,
- se okrepijo med virusno okužbo,
- se lahko izražajo le sezonsko pri izpostavljenosti sezonskim alergenom (1, 3).

Telesni pregled je izven poslabšanja bolezni velikokrat normalen, ob poslabšanju pa so polifoni piski v izdihu najpogostejši znak. Ob hujši obstrukciji se pojavijo tudi med vdihom. Stopnja obstrukcije, izmerjena s spirometrijo, ni v korelaciji s stopnjo piskanja pri pregledu. Vsak bolnik, pri katerem sumimo na astmo, potrebuje spirometrijo, ki mora biti opravljena kakovostno, sicer izvida ne upoštevamo.

Obstrukcija se pri astmi pojavlja občasno, zato se pogosto zgodi, da je med pregledom ne izmerimo, kar pa še ne pomeni, da bolnik nima astme. V tem primeru je treba narediti metaholinski test, vendar v stabilni (asimptomatski ali malo simptomatski) fazi bolezni. Alternativa metaholinskemu testu je, da si bolnik doma meri največji pretok zraka med izdihom (angl. *peak expiratory flow*; PEF) – merilnik dobi v lekarni. Meriti mora najmanj 2 tedna, vsaj zjutraj in zvečer, optimalno pa 3-krat na dan, nato izračunamo variabilnost PEF.

Ključno je določiti, ali gre za astmo z izraženim vnetjem T2 (astma T2) ali brez izraženega vnetja T2 (astma ne-T2; angl. *T2 high asthma* vs. *T2 low asthma*). V klinični praksi ne določamo specifičnih molekularnih poti. Uporabljamo pa nekatere preproste klinične in laboratorijske biološke označevalce (preglednica 1).

2.2 MERITVE DUŠIKOVEGA OKSIDA V IZDIHANEM ZRAKU

Dušikov oksid (NO) je endogeno nastali mediator, ki se bolj sprošča ob prisotnosti eozinofilnega vnetja v dihalih. Povečane vrednosti zato pričakujemo ob astmatskem vnetju, eozinofilnem bronhitisu, poslabšanjih kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) in podobno. Vrednosti nad 35 ppb govorijo o aktivnem eozinofilnem vnetju, je pa ta meja za različne aparate različna. Meritev je v nekaterih primerih lahko v pomoč predvsem pri spremljanju zdravljenja bolezni. Velikokrat pa so vrednosti povišane tudi ob alergijskem vnetju v zgornjih dihalih, npr. ob alergijskem rinitisu ali faringitisu (1, 3, 4).

2.3 VREDNOST EOZINOFILCEV V INDUCIRANEM IZKAŠLJAJU

Za pridobivanje inducirane izkašljaja bolnik vdihava naraščajoče količine hipertonične raztopine natrijevega klorida (NaCl), zaradi kompleksnosti pa je izvedba preiskave vezana na redke diagnostične centre. Vrednost eozinofilcev v induciranjem izkašljaju spodnjih dihal, ki presega 3 % vseh celic, kaže na eozinofilno vnetje v dihalih (3, 5).

2.4 EOZINOFILIJA V KRV

Eozinofilno vnetje na nivoju dihalne poti je klasični element v patogenezi astme, ki pa ni čisto vedno prisoten (6). V sodobnem pristopu k bolniku z astmo se opredeljujemo



do fenotipov te bolezni, pri hudih oblikah pa skušamo vedno sklepati na dogajanje na molekularni oziroma celični ravni. Preverjanje stopnje periferne eozinofilije je enostaven način določanja prisotnosti astme T2. Ocena eozinofilije v periferni krvi je zelo dober posnetek vnetja na nivoju dihalne poti. Citokini iz profila T2 namreč stimulirajo preživetje in dozorevanje eozinofilcev. Stopnja periferne eozinofilije nad 150–300 celic/ μ L kaže na prag, ki ločuje med astmo z ali brez izraženega vnetja T2 (1, 7–10).

Pri oceni periferne eozinofilije je potrebno vselej preveriti, ali je bolnik predhodno prejemal sistemske glukokortikoide. Slednji v periferni krvi namreč povsem zabrišejo eozinofilijo. Pri najtežjih oblikah astme, ko bolnik prejema tudi sistemske glukokortikoide, je korelacija med periferno eozinofilijo in eozinofilijo na nivoju dihalne poti zato slaba. To pomeni, da ima bolnik na nivoju dihalne poti izraženo eozinofilijo, v periferni krvi pa hkrati ne izmerimo povečanih koncentracij eozinofilcev. Če nismo pozorni in bolnika ne opredelimo pravilno, ga prikrajšamo za biološko zdravljenje. Ocena periferne eozinofilije za sedaj predstavlja enostaven način preverjanja prisotnosti vnetja T2 oz. ločevanja med astmo T2 in ne-T2.

3 ZNAČILNOSTI ASTME T2 IN NE-T2

Astma T2 je po nekaterih nedavnih ocenah (11) prisotna pri več kot 80 % bolnikov, ključni pri vzdrževanju tega vnetja so interleukini (IL): IL-5, IL-4 in IL-13 ter limfoidne celice naravne odpornosti tipa 2 (angl. *type 2 innate lymph-*

hoid cells). Pri astmi brez izraženega vnetja T2 pomembne eozinofilije ne najdemo, prisotni so drugačni imunološki mehanizmi (2, 12). Citokinov, ki so vpleteni v patofiziologijo vnetja T2, v klinični praksi ne merimo. Biološki označevalci, ki jih merimo, morajo biti enostavno merljivi in dostopni. Ključno je, da potem iz prisotnosti bioloških označevalcev sklepamo na aktivnost določene patofiziološke poti in tako opredelimo endotip astme pri posameznem bolniku (preglednica 1). To je t. i. personaliziran pristop (angl. *precision medicine*) k bolniku z astmo, ki je temelj pravilne izbire zdravljenja za bolnika (13, 14).

4 PERZISTENTNO VNETJE NA RAVNI DIHALNE POTI – POMEN V KLINIČNI PRAKSI

Biološki označevalci, na osnovi katerih pri bolniku z astmo sklepamo na vnetje T2, so prikazani v preglednici 1. V klinični praksi uporabljamo dva pomembna posredna kazalca, na osnovi katerih sklepamo, da gre za eozinofilijo na ravni dihalne poti: ocena eozinofilije v krvi in NO v izdihanem zraku. Astma z izraženo eozinofilijo v krvi in povišano koncentracijo NO v izdihanem zraku je povezana z nekontrolirano klinično sliko, slabšo pljučno funkcijo in pogostimi poslabšanji bolezni (15), zato je te bolnike potrebno pravočasno prepoznati in zdraviti (2).

V nedavni raziskavi, ki je temeljila na preučevanju danske kohorte s 110.000 posamezniki, v sklopu *Copenhagen General Population Study* (z začetkom v letu 2003), so preverjali hipotezo, ali je prisotnost vnetja T2, opredeljeno s povišanimi koncentracijami eozinofilcev v krvi in povi-

Preglednica 1: Značilnosti astme T2 in ne-T2 (povzeto po (2)).

Table 1: Characteristics of T2 high and T2 low asthma (summarized from (2)).

Astma T2	Astma ne-T2
Eozinofilija v periferni krvi (>150 celic/ μ L)	Nizka stopnja eozinofilije v periferni krvi (<150 celic/ μ L)
Povišana koncentracija celokupnih IgE protiteles	Nevtrofiliya v izmečku (>40 %)
Povišana koncentracija NO v izdihanem zraku (>20 ppb)	Debelost
Eozinofilija v induciranem izkašljaju (>3 %)	Slab odziv na zdravljenje z glukokortikoidi
Prizadetost zgornje dihalne poti: alergijski rinitis, kronični rinosinusitis (z ali brez nosnih polipov)	
Druge komorbidnosti z vnetjem T: eozinofilni ezofagitis, atopijski dermatitis	
Dober odziv na zdravljenje z glukokortikoidi	

šanim NO v izdihanem zraku, povezano z upadom pljučne funkcije v splošni populaciji. Bolnike so spremljali 10 let. Pokazali so, da je prisotnost vnetja T2 pri bolnikih z obstruktivno boleznijo pljuč, merjena s preprostimi biološkimi označevalci, povezana s pospešenim upadom forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV1). Slednji je bil najbolj izrazit ravno pri bolnikih z astmo (2, 16).

V postopkih, ki jih v Sloveniji lahko izboljšamo pri prepoznavanju bolnikov z astmo, je možnosti seveda več. Na tem mestu ne izpostavljam že utečenih algoritmov in dogovorjenih načinov obravnav na primarni, sekundarni in terciarni ravni (3). Eden izmed teh postopkov je nedvomno konsenz v pulmološki stroki (pediatri in pulmologi za odraslo populacijo), ki opredeljuje enotno in dogovorjeno predajo bolnikov iz pediatrične v odraslo pulmologijo. Ta dokument je v času pisanja tega prispevka v pripravi in bo predvidoma sprejet v februarju 2025. Vseboval bo dogovorjen način predaje bolnika iz pediatrične v odraslo pulmologijo in tako omogočil kontinuiteto zdravljenja astme, ki se v tem ranljivem obdobju mladega odraslega nemalokrat prekine. Ali obstaja možnost in predvsem smisel presejanja v sklopu preventivnih in že utečenih zdravniških obravnav, pa moramo znotraj stroke še preučiti.

5 SKLEP

Astma je heterogena bolezen z različnimi profili vnetja na ravni dihalne poti. Izgleda, da imajo največje tveganje za poslabšanje bolniki, ki imajo povišan NO in hkrati visoko stopnjo eozinofilije v krvi. Odpira se veliko področje z izzivi identifikacije bolnikov z astmo s povečanim tveganjem za upad pljučne funkcije, ki bi lahko povežalo tako primarno, sekundarno in terciarno raven zdravstvenega sistema.

6 LITERATURA

1. Global initiative for asthma. *Global Strategy for Asthma Management and prevention*, 2024. Updated May 2024. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
2. Škrjat S, Rink S. Kako preprečiti nepovratno okvaro dihalne poti pri bolniku z astmo. In Fras Z, Košnik M, ur: *Izbrana poglavja iz Interne medicine: Monografija. Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani-Katedra za Interno Medicino, Slovensko Zdravniško Društvo*; 2024. p. 25-29.
3. Škrjat S, Petek D, Košnik M, Hudoklin I, Zidar M, Triller N, et al.. Predlog za obravnavo bolnika z astmo na primarni in pulmološki specialistični ravni v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 2022;91(9-10):D47-D66. DOI:<https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3325>
4. Ludviksdottir D, Janson C, Hogman M, Hedenstrom H, Bjornsson E, Boman G. Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma. *BHR-Study Group. Respir Med.* 1999 Aug; 93(8): 552-556.
5. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. *NEJM.* 2005; 352(21): 2163-2173.
6. Bousquet J, Chanez P, Vignola AM, Lacoste JY, Michel FB. Eosinophil inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:533-8.
7. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.
8. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3:355-66.
9. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
10. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
11. Busse WW, Kraft M, Rabe KF, Deniz Y, Rowe PJ, Ruddy M, Castro M. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. *Eur Respir J.* 2021 Aug 5;58(2):2003393. doi: 10.1183/13993003.03393-2020. PMID: 33542055; PMCID: PMC8339540.
12. Rijavec M, Korošec P. Endotypes and Immune Cells in Severe Asthma. In: Škrjat S, ur. *Severe asthma forum- Severe Asthma - Basic and Clinical Views: Monografija. Založba Univerze na Primorskem University of Primorska Press*; 2022.
13. Israel E, Reddel H. Evaluation of difficult-to-treat and severe asthma in adults. *Sev Asthma [Internet] Sheffield, United Kingdom: European Respiratory Society*; 2019 [cited 2019 Aug 3]. p. 265-84 Available from: <http://erspublications.com/lookup/doi/10.1183/2312508X.100245183>.
14. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373.
15. 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.* 2018 Jun 28;378(26):2486-2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092. Epub 2018 May 21. PMID: 29782217.
16. Çolak Y, Afzal S, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Lange P. Type-2 inflammation and lung function decline in chronic airway disease in the general population. *Thorax.* 2024 Mar 15;79(4):349-358. doi: 10.1136/thorax-2023-220972. PMID: 38195642; PMCID: PMC10958305.

