

PRACA SPECJALNA/SPECIAL ARTICLE

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc – terapia biologiczna astmy ciężkiej

Biological therapy of severe asthma – Position of Polish Society of Allergology and Polish Society of Respiratory Diseases

Barbara Rogala¹, Maciej Kupczyk², Grażyna Bochenek³, Paweł Śliwiński⁴, Marcin Moniuszko⁵, Piotr Kuna², Joanna Glück¹, Rafał Dobek⁴, Marek Kulus⁶, Aleksandra Kucharczyk⁷, Maciej Chałubiński⁸

¹Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

³II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie, Polska

⁴Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Polska

⁵Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

⁶Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

⁷Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny we Warszawie, Polska

⁸Klinka Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

STRESZCZENIE

Terapia biologiczna jest wyrazem przełomowego postępu w leczeniu wielu chorób, również astmy. W artykule przedstawiono stan wiedzy dotyczący immunopatofizjologii astmy uzasadniający stosowanie leków biologicznych, których istotą mechanizmu jest supresyjne oddziaływanie na aktywne biologicznie białka, warunkujące fenotypową manifestację choroby. Zaprezentowano dane wskazujące na bezpieczeństwo i skuteczność terapii biologicznej i perspektywy dalszego rozwoju tego obszaru medycyny.

SŁOWA KLUCZOWE

astma ciężka, immunopatofizjologia, terapia biologiczna, skuteczność, bezpieczeństwo.

ABSTRACT

Biological therapy represents a breakthrough advance in the treatment of many diseases, including asthma. This article presents the state of knowledge concerning the immunopathophysiology of asthma justifying the use of biological drugs, the essence of whose mechanism is a suppressive effect on biologically active proteins determining the phenotypic manifestation of the disease. Data demonstrating the safety and efficacy of biological therapy and the prospects for further development of this area of medicine are presented.

KEY WORDS

severe asthma, immunopathophysiology, biological therapy, efficacy, safety.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. Barbara Rogala, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, Polska, tel.: +48 32 789 46 41, e-mail: barbara.rogala@sum.edu.pl

LEKI BIOLOGICZNE W ASTMIE – DEFINICJE I PROCES PRODUKCJI

Zgodnie z definicją przyjętą przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency* – EMA) lekami biologicznymi nazywamy te leki, które zostały wytworzone przez żywe organizmy, zarówno jednokomórkowe, jak i wielokomórkowe. Niekiedy, w szerszym ujęciu, określenie leki biologiczne bywa odnoszone do produktów pochodzących z żywych organizmów, do powstania których użyto metod biotechnologicznych, oraz do tych, które zostały pobrane od dawcy, a następnie poddane procesom umożliwiającym ich podanie biorcy.

W odniesieniu do astmy lekami biologicznymi przyjęliśmy nazywać substancje wyprodukowane przez komórki żywych organizmów, które na skutek odpowiedniej modyfikacji mogą łączyć się z określonymi cząsteczkami i istotnie modulować ich funkcję. Innymi słowy, zadaniem leków biologicznych w astmie jest precyzyjna eliminacja określonego, istotnego elementu kaskady złożonych procesów regulujących reakcję zapalną dróg oddechowych leżącą u podłoża przewlekłego charakteru astmy. Dotychczas głównymi punktami uchwytu dla leków biologicznych w astmie są przeciwciała (IgE), interleukiny (m.in. IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TSLP) oraz receptory komórkowe (m.in. receptory dla IL-2, IL-4, IL-5, IL-13).

Warto zaznaczyć, że większość z dotychczas stosowanych w leczeniu astmy lub pozostających jeszcze w fazie rozwoju leków biologicznych to tak zwane przeciwciała monoklonalne. Termin ten oznacza immunoglobuliny, które są produkowane przez jeden rodzaj komórek i zwykle wykazują swoistość tylko wobec określonego antygeny. Przykładowo omalizumab (przeciwciała skierowane przeciwko immunoglobulinie IgE), mepolizumab (przeciwciała przeciwko IL-5) oraz benralizumab (przeciwciała przeciwko receptorowi dla IL-5) to immunoglobuliny należące do klasy IgG1, które są wytwarzane metodą rekombinacji DNA w liniach komórek pochodzących z jajnika chomika chińskiego (*Chinese hamster ovary* – CHO). To właśnie odpowiednie metody

modyfikacji DNA „nakazują” tym komórkom produkcję tej lub innej immunoglobuliny (przeciwciała), która jest przez nie wydzielana do medium hodowlanego, następnie stamtąd pozyskiwana, oczyszczana i poddawana odpowiednim, często kluczowym dla jej dalszego działania modyfikacjom.

Konieczność zaangażowania do produkcji przeciwciał monoklonalnych zarówno złożonych metod biotechnologicznych, jak i wysokiej jakości procesów izolacji i puryfikacji wymaga nowoczesnej, odpowiednio rozbudowanej, certyfikowanej, a także kosztownej infrastruktury. Są to czynniki wpływające w naturalny sposób na stosunkowo wysoką cenę tych produktów ograniczającą niekiedy ich szerszą dostępność.

ASTMA CIĘŻKA – DEFINICJA I DANE EPIDEMIOLOGICZNE

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania astmy ciężkiej różnią się pomiędzy poszczególnymi krajami. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania astmy szacuje się na 7,6% wśród dorosłych i 8,4% wśród dzieci. W krajach Unii Europejskiej liczby te wynoszą odpowiednio 8,2% oraz 9,4%. Jednak to astma ciężka przykuwa największej uwagi. Ta relatywnie niewielka grupa chorych, obciążona jednak wysokim ryzykiem zaostrzeń, hospitalizacji i śmierci, ma nieproporcjonalnie duży udział w generowaniu kosztów i zaangażowaniu zasobów opieki zdrowotnej. Szacuje się, że 50–80% z całkowitych kosztów opieki nad chorymi na astmę i powiązanych z tym innych wydatków może być przypisane chorym na astmę ciężką. Częstość występowania astmy ciężkiej wśród ogółu chorych na astmę w krajach europejskich oceniana była na 5–10%. Warto jednak zauważyć, że podstawa tego oszacowania nie jest jasna z kilku powodów. Definicja ciężkiej astmy ulegała z czasem zmianom, a szerzej akceptowany przez ekspertów konsensus w tej sprawie pojawił się całkiem niedawno. Ponadto częstość występowania ciężkiej astmy była często oceniana na podstawie danych z wyspecjalizowanych ośrodków opiekujących się najczęściej

ciężko chorymi pacjentami, a rzadko kohortami chorych reprezentatywnymi dla całej społeczności.

W 2015 roku grupa badaczy z Holandii jako pierwsza oszacowała częstość względnego rozpowszechnienia ciężkiej astmy odpornej na leczenie na 3,6% w dobrze udokumentowanej kohorcie ogółu dorosłych chorych na astmę objętych opieką zdrowotną. W kolejnym badaniu opartym na analizie elektronicznej bazy danych oszacowano częstość występowania ciężkiej astmy na 4,65% ogółu chorych na astmę w wieku 20–70 lat. Wśród nich 33% dodatkowo spełniało kryteria ciężkiej niekontrolowanej astmy. W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym na podstawie analizy 195 publikacji oceniono, że rozpowszechnienie ciężkiej niekontrolowanej astmy wśród ogółu chorych z ciężką astmą może sięgać nawet 87,4% w zależności od przyjętych kryteriów definiujących kontrolę astmy. Rozpowszechnienie ciężkiej niekontrolowanej astmy wśród ogółu chorych na astmę różni się między badaniami i krajami głównie z powodu różnic w przyjętej zarówno klinicznej, jak i epidemiologicznej definicji ciężkiej niekontrolowanej astmy. Rozpiętość publikowanych wyników waha się od 0,7% w Holandii [definicja to hospitalizacja lub krótka terapia doustnymi glikokortykosteroidami (dGKS)] do 49,2% w Stanach Zjednoczonych (definicja to wynik ACT < 20 w dwóch badaniach w odstępie 6 miesięcy).

W badaniach posługujących się kryteriami ciężkiej niekontrolowanej astmy wg raportu GINA rozpowszechnienie zjawiska wśród ogółu chorych na astmę szacowano między 1,8% a 38,9%. W związku z tak znaczną rozpiętością szacunków wydaje się, że najbliższymi prawdziwymi wartościami są wyniki uzyskane w ośmiu największych badaniach populacyjnych oceniających kohorty chorych o liczebności od 4755 do 36 649 osób, w których podstawą rozpoznania ciężkiej niekontrolowanej astmy była definicja wg GINA. W tej grupie badań odsetek chorych z ciężką niekontrolowaną astmą wśród wszystkich chorych na astmę wahał się od 3,2% we Francji do 10% w Stanach Zjednoczonych. Częstość występowania ciężkiej niekontrolowanej astmy w populacji ogólnej była szacowana na 0,03% w badaniu amerykańskim, w którym ciężką niekontrolowaną astmę rozpoznawano przy co najmniej 2 zaostrzeniach choroby w ciągu roku.

UZASADNIENIE IMMUNOLOGICZNE DO TERAPII BIOLOGICZNEJ

Spaczona reaktywność układu odpornościowego w wielu chorobach jest zjawiskiem kompleksowym. Dotyczy to również astmy, którą charakteryzuje heterogenność patofizjologii, zróżnicowany przebieg kliniczny, stopień zaburzeń wentylacji i odmienna u różnych chorych odpowiedź na leczenie. Upośledzenie funkcjonowania zło-

zonego mechanizmu homeostazy immunologicznej na poziomie reakcji zarówno swoistych, jak i nieswoistych jest przyczyną ujawnienia astmy.

Wprowadzenie, w ostatnich latach, do terapii wielu chorób, w tym astmy, leków biologicznych jest wyrazem przełomowego postępu w medycynie, który dokonał się dzięki osiągnięciom biotechnologii i inżynierii genetycznej. Leki te ingerują w patofizjologię astmy na poziomie molekularnym poprzez oddziaływanie na funkcję aktywnych biologicznie białek odpowiedzialnych za rozwój i przewlekanie się odczynu zapalnego w obrębie drzewa oskrzelowego determinującego nadreaktywność oskrzeli i objawy astmy. Celem terapii biologicznej w astmie jest immunoglobulina E, cytokiny i ich receptory. Takie podejście terapeutyczne jest uzasadnione immunopatofizjologią choroby.

Heterogenność fenomenu astmy wskazuje na konieczność identyfikacji różnych endofenotypów choroby. Wyróżnia się astmę rozwijającą się w mechanizmie zależnym od komórek T (tzw. *T2 high*) alergiczną eozynofilową i niealergiczną eozynofilową oraz neutrofilową, mieszaną granulocytarną i ubogogranulocytarną (tzw. *T2 low*). Ostatnio opublikowane dane wskazują, że około 80% przypadków astmy to astma eozynofilowa.

Za rozwój reakcji zapalnej toczącej się w obrębie drzewa oskrzelowego odpowiada kilka kluczowych patomechanizmów. Centralne miejsce w tym zjawisku zajmują limfocyty T, mastocyty i eozynofile, które w stanie aktywacji uwalniają szereg cytokin i mediatorów. Najnowsze prace podkreślają nadrzędną rolę cytokin (alarmin) uwalnianych przez uszkodzony nabłonek dróg oddechowych. Podstawowym elementem patomechanizmu astmy alergicznej jest alergizacja związana z produkcją swoistych IgE, które za pośrednictwem receptora na powierzchni komórek tucznych odpowiadają za degranulację tych komórek i uwalnianie licznych mediatorów. Kolejno dochodzi do napływu eozynofili, aktywacji tych komórek i rozwoju zapalenia. Immunoglobulina E (IgE) poprzez wiązanie ze swoistym receptorem również na limfocytach B, bazofilach i komórkach dendrytycznych odpowiada za wtórną amplifikację reakcji zapalnej.

Limfocyty typu Th2 i ich cytokiny odgrywają dominującą rolę w alergii z kręgu atopii, również w astmie związanej z uczuleniem na alergeny powietrzno-pochodne. Kluczową funkcję w polaryzacji limfocytów T w kierunku odpowiedzi Th2 pełni IL-4. Cytokina ta jest również zaangażowana w promowanie migracji limfocytów Th2 i eozynofili do tkanek i aktywację komórek dendrytycznych. Receptor o swoistości wobec IL-4 jest obecny na wielu komórkach istotnych w patofizjologii astmy, takich jak CD4/CD8, limfocyty T, B, makrofagi, komórki nabłonka oddechowego, komórki kubkowe i mięśnie gładkie oskrzeli. Klasyczne cytokiny komórek

Th2 to: IL-4, IL-5 i IL-13. Cytokiny IL-4, IL-5 i IL-13 uwalniane są również przez komórki ILC2 (*innate lymphoid cells type 2*, naturalne komórki limfoidalne typu 2), eozynofile, makrofagi, bazofile i komórki tuczne. Aktywacja komórek ILC2 może prowadzić do rozwoju zapalenia eozynofilowego. Komórki te uwalniają podobne cytokiny jak Th2, IL-4, IL-5, IL-13. Są aktywowane przez IL-25, IL-33 oraz białko TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*, limfopoetyna zrębu grasicy) pod wpływem czynników drażniących nabłonek oddechowy bez udziału swoistych IgE. Wyniki najnowszych badań sugerują, że wymienione powyżej alarminy (IL-25, IL-33 oraz TSLP), uwalniane przez nabłonek dróg oddechowych, odgrywają nadrzędną rolę w promocji zapalenia dróg oddechowych w astmie, w typie zarówno T2-zależnym, jak i T2-niezależnym, przez co stanowią niezwykle obiecujący punkt uchwytu dla zarejestrowanych (terapia anty-TSLP) oraz nowych, intensywnie badanych (np. terapia anty-IL-33) leków biologicznych.

Interleukina 5 jest kluczową cytokiną odpowiedzialną za różnicowanie i przeżycie eozynofili. Warunkuje eozynofilię zarówno tkankową, jak i obwodową. Ponadto odpowiada za różnicowanie się eozynofili z komórek progenitorowych szpiku. Dojrzałe komórki uwalniane są do krwiobiegu i pod wpływem czynników chemotaktycznych napływają do tkanek. Tak więc IL-5 jest istotną cytokiną odpowiedzialną za rozwój zapalenia, warunkującą dojrzewanie, migrację i aktywację eozynofili.

Mimo że przeważająca liczba przypadków astmy jest mediowana aktywnością komórek Th2 i ILC2 (astma typu T2 *high*), to jednak są postaci choroby, w których przeważa zapalenie neutrofilowe związane z funkcją limfocytów Th17, cytokiny IL-17. Molekularny endotyp tej postaci astmy (T2 *low*) jest niedostatecznie poznany, co utrudnia jednoznaczne określenie celu terapii biologicznej.

ZASADY KWALIFIKACJI DO TERAPII BIOLOGICZNEJ

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA ASTMY CIĘŻKIEJ

Z powodu braku dostatecznej skuteczności leczenia astmy 4. stopnia wg GINA [co najmniej umiarkowanymi dawkami wziewnymi GKS (wGKS) plus LABA], pacjent powinien być skierowany do ośrodka specjalistycznego w celu pogłębienia diagnostyki różnicowej oraz rozważenia włączenia dodatkowego leczenia. W większości przypadków astmy udaje się osiągnąć optymalną kontrolę choroby przy zastosowaniu niskich bądź umiarkowanych dawek wGKS. Konieczność stosowania wysokich dawek wGKS dla lekarza praktyka powinna być sygnałem alarmowym. Trudności w osiągnięciu optymalnej kontroli astmy nie zawsze muszą wynikać z ciężkiego przebiegu choroby, lecz mogą

być związane z objawami chorób współistniejących (np. przewlekłego zapalenia zatok, refluksu żołądkowo-przełykowego), narażenia na działanie czynników środowiskowych lub zawodowych (alergeny, zanieczyszczenie powietrza, dym tytoniowy), aspektów praktycznych (np. brak stosowania się do zaleceń lekarskich, nieprawidłowa technika inhalacji leków wziewnych). Podejrzenie astmy ciężkiej wymaga przeprowadzenia diagnostyki różnicowej (tab. 1) oraz wykluczenia czynników utrudniających osiągnięcie optymalnej kontroli choroby (tab. 2). Błędem jest intensyfikacja terapii astmy, w tym kwalifikacja do terapii biologicznej, bez pogłębienia diagnostyki różnicowej oraz oceny potencjalnego wpływu chorób współistniejących i innych czynników utrudniających osiągnięcie dobrej kontroli choroby. Standardy diagnostyki i terapii astmy wg GINA oraz zalecenia GINA dotyczące astmy trudnej do leczenia i ciężkiej opisują etapy postępowania przy podejrzeniu ciężkiej postaci choroby. W przypadku braku optymalnej kontroli astmy pierwszym etapem prowadzonym w poradni specjalistycznej lub podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) jest potwierdzenie rozpoznania, optymalizacja postępowania (farmakoterapia i metody nefarmakologiczne, edukacja, ocena techniki inhalacji, walka z nałogiem palenia) oraz ocena odpowiedzi w kolejnych 3–6 miesiącach obserwacji. Jeśli rozpoznanie astmy jest pewne i wszelkie metody mające na celu optymalizację postępowania z chorym nie poprawiły kontroli choroby, kolejnym etapem jest ocena fenotypu lub endotypu astmy i ewentualna kwalifikacja do terapii biologicznej, prowadzone w warunkach opieki specjalistycznej, doświadczonej w diagnostyce i leczeniu astmy ciężkiej. Następnie zaleca się ocenę odpowiedzi na leczenie i dalszą opiekę w warunkach specjalistycznych lub POZ w ścisłej współpracy z ośrodkiem specjalistycznym.

ENDOTYPOWANIE ASTMY CIĘŻKIEJ

Chorzy z podejrzeniem ciężkiej postaci astmy powinni być kierowani na konsultację lub znajdować się pod opieką specjalistyczną (specjalista alergolog lub pulmonolog) w ośrodku z doświadczeniem w opiece nad chorymi z astmą ciężką. Pierwszym krokiem oceny endotypu choroby powinna być ocena, czy w jej patomechanizmach dominuje zapalenie typu 2. Według standardów GINA pośrednie markery tego typu zapalenia to liczba eozynofili w krwi obwodowej ≥ 150 kom./ μ l, stężenie tlenu azotu w powietrzu wydechowym FeNO > 20 ppb, eozynofilia w płwocinie $\geq 2\%$, dobra odpowiedź na dotychczas stosowane leczenie za pomocą GKS (wziewnych i doustnych). Z praktycznego punktu widzenia istotne są: ocena cech atopii lub alergii w obrazie klinicznym choroby oraz współistnienie alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa. Cechy te, tzw. marsz alergiczny, w wywiadzie są ważne

TABELA 1. Diagnostyka różnicowa astmy oskrzelowej w zależności od wieku pacjenta

Wiek	Jednostka chorobowa	Objawy
6–11 lat	ciało obce w drogach oddechowych	nagły początek, zlokalizowane świsty
	wrodzone wady serca	zmiany osłuchowe nad sercem
	dysplazja oskrzelowo-płucna	u wcześniaków, objawy od urodzenia
	mukowiscydoza	kaszel, nadprodukcja śluzu, objawy ze strony innych narządów i układów
	rozstrzenie oskrzeli	produktywny kaszel, nawracające infekcje
12–39 lat	zapalenie zatok	spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, uczucie blokady nosa, cechy zapalenia zatok
	dysfunkcja fałdów głosowych	duszność, stridor wdechowy
	hiperwentylacja	zawroty głowy, parestezje
	rozstrzenie oskrzeli	produktywny kaszel, nawracające infekcje
	wrodzone wady serca	zmiany osłuchowe nad sercem
	ciało obce w drogach oddechowych	nagły początek, zlokalizowane świsty
	niedobór α 1-antytrypsyny	duszność, wywiad rodzinny, wczesny rozwój rozedmy płuc
40+ lat	dysfunkcja fałdów głosowych	duszność, stridor wdechowy
	przewlekła obturacyjna choroba płuc	kaszel, odkrztuszanie wydzieliny, duszność wysiłkowa, palenie w wywiadzie
	rozstrzenie oskrzeli	produktywny kaszel, nawracające infekcje
	niewydolność krążenia	duszność wysiłkowa, objawy nocne, nykturia, obrzęki
	kaszel polekowy (ACEI)	ustępuje po modyfikacji farmakoterapii
	zatorowość płucna	nagły początek, duszność, ból w klatce, krwioplucie
	obturacyjny bezdech senny	duszność, senność, chrapanie w nocy

w rozpoznaniu endotypu zależnego T2 i w dalszej kwalifikacji do terapii biologicznej. Jeśli takie leczenie nie jest osiągalne, to niezależnie od endotypu astmy, można zintensyfikować terapię poprzez zastosowanie wysokich dawek wGKS i dołączenie dGKS. Zanim jednak zostaną włączone dGKS, na 5. stopniu intensywności terapii, u chorych z dodatnim wywiadem w kierunku zaostrzeń, w wieku ≥ 6 lat, eksperci zalecają włączenie tiotropium (w formułacji SpirivaTM Respimat), natomiast w wieku ≥ 18 lat można zastosować preparat złożony zawierający wGKS + LABA + LAMA w jednym inhalatorze (beklometazon + formoterol + glikopironium, mometazon + indaketerol + glikopironium). W leczeniu biologicznym, z uwzględnieniem endotypu astmy, możliwe jest zastosowanie: w ciężkiej astmie alergicznej – omalizumabu (anty-IgE), w astmie eozynofilowej – mepolizumabu, reslizumabu (anty-IL-5) lub benralizumabu (anty-IL-5R), w ciężkiej astmie eozynofilowej, T2-zależnej – dupilumabu (anty-IL-4R/IL-13R) oraz tezepelumabu (anty-TSLP). W przypadku endotypu astmy nie T2-zależnego autorzy standardów GINA zalecają ponowną ocenę techniki inhalacji, potencjalnej ekspozycji na alergeny i zanieczyszczenia, w tym na dym tytoniowy, ocenę współistnienia astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, rozstrzeni oskrzeli (pogłębienie diagnostyki obrazowej, w tym

TABELA 2. Czynniki wpływające na stopień kontroli astmy

Choroby współistniejące
przewlekłe zapalenie zatok, polipy nosa, alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa, depresja, refluks żołądkowo-przełykowy, otyłość lub nadwaga, dysfunkcja fałdów głosowych
Alergeny i czynniki środowiskowe
alergeny w domu (roztocze, zwierzęta, pleśnie, pokarmy), alergeny zawodowe (izocyjany, lateks, mąka), dym papierosowy (narażenie czynne i bierne), zanieczyszczenie środowiska
Stosowane leki
nadwrażliwość na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, β -blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny
Czynniki zależne od pacjenta
poprawna technika inhalacji, stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich, steroidofobia
Czynniki psychospołeczne
stres, sytuacja w domu i w pracy, uwarunkowania psychospołeczne, choroba przewlekła

HRCT), dołączenie do terapii tiotropium i/lub makrolidów (uwaga, w Polsce obecnie żaden z dostępnych preparatów makrolidów nie ma we wskazaniu takiego zastosowania ani refundacji). Alternatywę może tutaj stanowić

termoplastyka oskrzeli, w praktyce dostępna wyłącznie w nielicznych ośrodkach specjalistycznych. Ze względu na obciążenia dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej wynikające ze stosowania dGKS, w przypadku astmy ciężkiej intensyfikacja terapii powinna w pierwszej kolejności uwzględniać włączenie terapii biologicznej, a nie stosowanie dGKS. W przypadku konieczności stosowania dGKS co najmniej 3 miesiące wskazane jest skierowanie do poradni osteoporozy i wdrożenie odpowiedniej profilaktyki osteoporozy. Brakuje badań definiujących jednoznacznie fenotyp lub endotyp pacjentów najlepiej odpowiadających na dany rodzaj terapii biologicznej. W przypadku omalizumabu dostępne są badania dowodzące skuteczności tego przeciwciała również w astmie niealergicznnej i astmie współistniejącej z przewlekłym zapaleniem zatok z polipami. W przypadku mepolizumabu podobną skuteczność obserwowano w przypadku astmy atopowej i nieatopowej, astmy kortykosteroidozależnej i kortykosteroidoniezależnej, a kluczowe markery efektywności terapii to eozynofilia krwi obwodowej, odwracalność obturacji oskrzeli i masa ciała. Leki biologiczne stanowią interesującą alternatywę terapeutyczną w przypadku astmy ciężkiej współistniejącej z przewlekłym zapaleniem zatok, polipami nosa i nadwrażliwością na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne. Niezbędne są dalsze badania typu *real-life* ułatwiające optymalną kwalifikację pacjentów do poszczególnych typów terapii biologicznej.

ALOKACJA DO TERAPII BIOLOGICZNEJ WG GINA

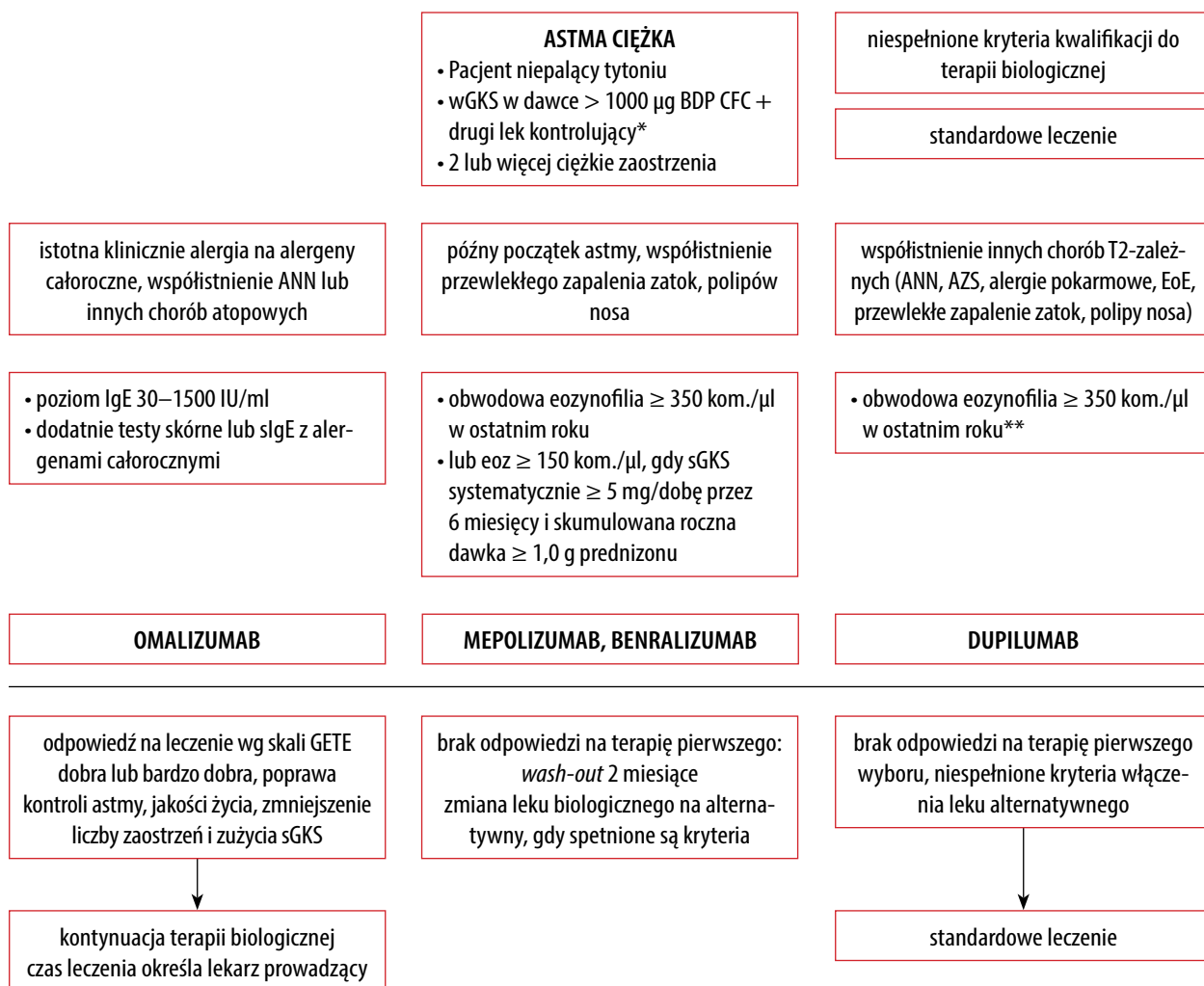
Standardy GINA sugerują, że terapia anty-IgE powinna być stosowana u chorych na astmę ciężką, z uczuleniem (potwierdzonym testami skórnymi lub obecnością sIgE), stężeniem cIgE i masą ciała zgodnymi z zasadami dawkowania omalizumabu oraz zaostrzeniami choroby w ostatnim roku obserwacji. Leczenie anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub anty-IL-5R (benralizumab) ma zastosowanie u pacjentów z zaostrzeniami w ostatnim roku i liczbą eozynofilów powyżej lokalnie określonych poziomów (np. ≥ 150 lub ≥ 300 komórek/ μ l). Przeciwciało anty-IL-4R/IL-13R (dupilumab) stosujemy u pacjentów z zaostrzeniami w ostatnim roku, liczbą eozynofilów ≥ 150 i ≤ 1500 komórek/ μ l lub stężeniem FeNO ≥ 25 ppb lub przewlekłe stosujących dGKS. Terapia anty-TSLP (tezepelumab) jest zalecana dorosłym pacjentom i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wGKS w skojarzeniu z innym lekiem kontrolującym. Najlepszej odpowiedzi można się spodziewać u pacjentów z wysokim poziomem eozynofilów i tlenku azotu (FeNO). Najnowszy dokument ATS/ERS, analizując wyniki dotychczasowych badań klinicznych, sugeruje, że terapia anty-IL-5 może być szczególnie skuteczna u dorosłych

pacjentów z endotypem eozynofilowym oraz ciężką astmą kortykosteroidozależną, a potencjalnym punktem odcięcia liczby eozynofilów we krwi obwodowej może być wartość 150 komórek/ μ l. W przypadku terapii anty-IgE najwyższą skuteczność obserwowano u dorosłych i młodzieży z liczbą eozynofilów > 260 komórek/ μ l, stężeniem FeNO w powietrzu wydechowym $> 19,5$ ppb oraz astmą ciężką alergiczną.

Warto podkreślić, że lokalne (krajowe) kryteria kwalifikacji i dostępność leków w ramach systemów opieki zdrowotnej mogą istotnie wpływać na praktyczne zasady alokacji do leczenia biologicznego. Taka sytuacja ma miejsce w Polsce, stąd kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego, zgodne z założeniami dostępnych programów terapeutycznych, przedstawiono w kolejnym rozdziale. Kryteria te nie są w pełni spójne z zaleceniami GINA.

TERAPIA BIOLOGICZNA ASTMY CIĘŻKIEJ W POLSCE

Leki biologiczne dostępne są dla chorych na astmę w Polsce w ramach programu terapeutycznego leczenia astmy ciężkiej. W praktyce założenia programu terapeutycznego nie muszą być zgodne z założeniami charakterystyk produktu leczniczego (ChPL) dla poszczególnych preparatów ani z przedstawionymi powyżej zaleceniami GINA. Specjaliści zajmujący się kwalifikacją i terapią pacjentów w ramach programu lekowego leczenia astmy ciężkiej są zobowiązani do śledzenia aktualizacji i zmian zapisów w treści programu (Strona Ministerstwa Zdrowia: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne> – załącznik B.44. „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”). Program lekowy leczenia astmy ciężkiej prowadzony jest obecnie w kilkudziesięciu ośrodkach na terenie Polski, które mają podpisaną umowę z Narodowym Funduszem Zdrowia (NFZ), a leki biologiczne podawane są w procedurze ambulatoryjnej lub w ramach jednodniowej hospitalizacji. Do programu kwalifikuje chorego specjalista alergolog lub pulmonolog pracujący w ośrodku, który ma podpisany kontrakt na prowadzenie tego świadczenia, zgodnie z kryteriami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Algorytm alokacji do terapii biologicznej przedstawiono na rycinie 1. Dostępność do terapii biologicznej może być ograniczona aspektami praktyczno-logistycznymi (dojazd, kwalifikacja do terapii, opieka w ośrodkach prowadzących leczenie w programie terapeutycznym, obciążenie ośrodków specjalistycznych). Zgodnie z obecnymi zapisami programu terapeutycznego (maj 2022 r.) do leczenia biologicznego kwalifikują się świadczeniobiorcy z rozpoznaną astmą ciężką, a wybór leku zależy od feno-



RYCINA 1. Algorytm alokacji pacjenta do terapii biologicznej

*Dotyczy pacjentów ≥ 12 lat kwalifikowanych do omalizumabu i dupilumabu i ≥ 18 lat kwalifikowanych do mepolizumabu i benralizumabu, dla dzieci w wieku 6–11 lat kwalifikowanych do omalizumabu – wGKS w dawce > 400 µg BDP-CFC. **Dotyczy pacjentów ≥ 18 lat, dla pacjentów ≥ 12 lat obwodowa eozynofilia ≥ 150 kom./µl w ostatnim roku oraz dodatnie testy skórne lub sIgE z alergenami całorocznymi.

typu oraz endotypu choroby i powinien być poprzedzony pogłębioną diagnostyką różnicową, zgodnie z przedstawionymi powyżej zaleceniami GINA.

Do terapii **anty-IgE (omalizumab)** można włączyć pacjentów niepalących:

- powyżej 6. roku życia z ciężką, alergiczną astmą oskrzelową, niekontrolowaną pomimo stosowania wysokich dawek wGKS [$> 1000 \mu\text{g}$ dipropionianu beklometazonu na dobę u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat, a u dzieci w wieku 6–11 lat $> 400 \mu\text{g}$ BDP lub innego wGKS w dawce równoważnej, w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (LABA, LAMA, leki antyleukotrienowe)],
- z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub obecnością sIgE w surowicy,

- ze stężeniem cIgE w zakresie 30–1500 IU/ml i masą ciała 20–150 kg,
- w przypadku stężenia cIgE poniżej 76 IU/ml wymagane jest potwierdzenie uczulenia na alergeny całoroczne metodami *in vitro*,
- z dwoma lub więcej epizodami zaostrzeń astmy w roku (u dorosłych i dzieci ≥ 12 lat wymagającymi stosowania lub zwiększenia dawki dGKS, a u dzieci 6–11 lat – pomimo stosowania wGKS)
- oraz przy spełnieniu co najmniej 2 z 5 cech braku dobrej kontroli astmy, w tym: 1) brak kontroli astmy w kwestionariuszu ACQ ($> 1,5$ pkt), 2) pogorszenie jakości życia (np. mAQLQ $< 5,0$ pkt lub PAQLQ $< 5,0$ dla dzieci w wieku 6–11 lat), 3) hospitalizacja w ostatnim roku z powodu zaostrzenia astmy, 4) incydent ataku astmy zagrażający życiu (hospitalizacja w OIOM) w przeszłości, 5) utrzymywanie

mująca się obturacja oskrzeli ($FEV_1 < 80\%$ wartości należnej),

Należy wykluczyć inne niż alergia na alergeny całoroczne czynniki powodujące ciężki przebieg astmy.

Do terapii **anty-IL5 (mepolizumab)** lub **anty-IL-5R (benralizumab)** można włączyć pacjentów dorosłych (powyżej 18 lat), niepalących:

- z ciężką astmą eozynofilową, z poziomem eozynofili we krwi ≥ 350 komórek/ μ l na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu ostatnich 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację **lub** ≥ 150 komórek/ μ l, jeżeli w ciągu ostatnich 6 miesięcy poprzedzających kwalifikację pacjenci przyjmowali systematycznie dGKS w dawce ≥ 5 mg/dobę ze względu na brak kontroli astmy i roczna skumulowana dawka dGKS wynosi $\geq 1,0$ g w przeliczeniu na prednizon,
- stosujących wysokie dawki wGKS (> 1000 μ g dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wGKS w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (LABA, LAMA, leki antyleukotrienowe),
- z dwoma lub więcej zaostrzeniami astmy w ostatnim roku, które wymagały stosowania lub zwiększenia dawki dGKS
- oraz przy spełnieniu co najmniej 2 z 5 cech braku dobrej kontroli astmy, w tym: 1) brak kontroli astmy w kwestionariuszu ACQ ($> 1,5$ pkt), 2) pogorszenie jakości życia w kwestionariuszu mAQLQ ($< 5,0$ pkt), 3) hospitalizacja w ostatnim roku z powodu zaostrzenia astmy, 4) incydent ataku astmy zagrażający życiu (hospitalizacja w OIOM) w przeszłości, 5) utrzymująca się obturacja oskrzeli ($FEV_1 < 80\%$ wartości należnej),
Niezbędne jest wykluczenie innych zespołów hipereozynofilii, zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału oraz wykluczenie innych, istotnych klinicznie chorób płuc.

Ze względu na liczbę eozynofili w krwi obwodowej jako kluczowego biomarkera w kwalifikacji do terapii anty-IL-5/IL-5R, w przypadku wyniku badania < 350 komórek/ μ l warto powtórzyć badanie w okresie, gdy nie stosujemy u danego pacjenta dGKS.

Do terapii **anty-IL-4R/IL-13R (dupilumabem)** można włączyć pacjentów niepalących:

- z ciężką, oporną na leczenie astmą z zapaleniem typu 2, dorosłych (powyżej 18. roku życia) z poziomem eozynofili w krwi ≥ 350 komórek/ μ l na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu ostatnich 12 miesięcy, bez względu na alergię **lub** dzieci powyżej 12 lat z poziomem eozynofili w krwi ≥ 150 komórek/ μ l na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu ostatnich 12 miesięcy oraz 1) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub obecnością sIgE w surowicy i 2) ze stężeniem cIgE w zakresie 30–1500 IU/ml,

- stosujących wysokie dawki wGKS (> 1000 μ g dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wGKS w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (LABA, LAMA, leki antyleukotrienowe),
- z dwoma lub więcej zaostrzeniami astmy w ostatnim roku, które wymagały stosowania lub zwiększenia dawki dGKS,
- oraz przy spełnieniu co najmniej 2 z 5 cech braku dobrej kontroli astmy, w tym: 1) brak kontroli astmy w kwestionariuszu ACQ ($> 1,5$ pkt), 2) pogorszenie jakości życia w kwestionariuszu mAQLQ ($< 5,0$ pkt), 3) hospitalizacja w ostatnim roku z powodu zaostrzenia astmy, 4) incydent ataku astmy zagrażający życiu (hospitalizacja w OIOM) w przeszłości, 5) utrzymująca się obturacja oskrzeli ($FEV_1 < 80\%$ wartości należnej),
Niezbędne jest wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału, wykluczenie innych przyczyn hipereozynofilii oraz istotnych klinicznie chorób płuc, a także innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy (w przypadkach z alergią).

PRZECIWWSKAZANIA

Przeciwwskazania do włączenia terapii biologicznej obejmują: nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze, ciążę, karmienie piersią oraz przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu, dupilumabu) – do 2 miesięcy od zakończenia terapii. U chorych z jednoczesną terapią lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi (stosowanymi z powodów innych niż ciężka astma) decyzję o rozpoczęciu leczenia biologicznego ciężkiej astmy podejmuje lekarz prowadzący po rozważeniu ryzyka i korzyści wynikających z takiego leczenia. Przed włączeniem terapii biologicznej niezbędne jest potwierdzenie rozpoznania i zmniejszenie wpływu modyfikowalnych czynników uniemożliwiających osiągnięcie dobrej kontroli choroby, w tym chorób współistniejących lub czynników środowiskowych. Warto podkreślić, że współistnienie innych chorób, w tym chorób płuc (np. przewlekłej obturacyjnej choroby płuc), nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do włączenia terapii biologicznej, jeśli patomechanizmy, na które wpływają dostępne leki biologiczne (zgodnie z obrazem klinicznym i decyzją lekarza prowadzącego), stanowią kluczową przyczynę ciężkiego przebiegu astmy.

KRYTERIA WYŁĄCZENIA

Kryteria wyłączenia z terapii biologicznej obejmują: 1) wystąpienie zaostrzeń astmy w liczbie równej lub więk-

szej niż w roku poprzedzającym włączenie leczenia lub 2) niespełnienie kryteriów skuteczności leczenia (wg skali GETE, poprawa ACQ i mAQLQ o $\geq 0,5$ pkt, zmniejszenie dawki dGKS o ≥ 5 mg prednizonu lub redukcja dawki o $\leq 30\%$, chyba że brak redukcji dawki wynika z niewydolności kory nadnerczy). Leczenie w programie lekowym należy zakończyć u pacjentów, którzy wrócili do nałogu palenia tytoniu, nie stosują się do zaleceń lekarskich (w tym dotyczących systematyczności stosowania terapii biologicznej) oraz w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z przeciwwskazań lub istotnych powikłań terapii biologicznej.

DAWKOWANIE

Omalizumab podawany jest w dawce zależnej od aktualnego stężenia całkowitego IgE (zaleca się uwzględnienie wyniku z ostatnich 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku) oraz aktualnej masy ciała pacjenta. Należy korzystać z aktualnej tabeli dawkowania przygotowanej przez producenta. Takie dawkowanie zapewnia uzyskanie i utrzymanie optymalnego stężenia leku w surowicy. W trakcie leczenia dawkę leku modyfikuje się wyłącznie w przypadkach istotnych zmian masy ciała chorego, które – zgodnie z tabelą dawkowania – wymagają podawania choremu innej dawki leku. W praktyce omalizumab jest podawany w dawce 75 do 600 mg w 1 do 4 wstrzyknięć. Maksymalnie zalecana dawka wynosi 600 mg, przy schemacie dawkowania co 2 tygodnie. Dawka mepolizumabu wynosi 100 mg podskórnie podawanych co 4 tygodnie. Benralizumab podawany jest w dawce 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni. Dupilumab podawany jest w dawce początkowej 600 mg (2 wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie w dawce 300 mg co 2 tygodnie w przypadku pacjentów z ciężką astmą stosujących dGKS lub u pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym atopowym zapaleniem skóry lub ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem zatok z polipami nosa, natomiast dla wszystkich innych pacjentów dawka początkowa wynosi 400 mg (2 wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie 200 mg co 2 tygodnie. Omalizumab, mepolizumab, benralizumab i dupilumab podaje się głęboko podskórnie w okolicę mięśnia naramiennego (alternatywnie – podskórnie w udo), pamiętając o wcześniejszej aspiracji. Aktualny program lekowy przewiduje kontynuację leczenia w warunkach domowych, poprzez samodzielne wstrzykiwanie leku przez pacjenta, pod warunkiem dobrej tolerancji pierwszych 4 dawek leku podanych w ośrodku i odpowiednim przeszkoleniu pacjenta lub jego opiekuna prawnego.

OCENA EFEKTYWNOŚCI LECZENIA

Oceny efektywności terapii biologicznej dokonuje lekarz prowadzący chorego na podstawie obrazu klinicznego,

tj. nasilenia objawów astmy, zużycia leków ratunkowych, zapotrzebowania na dGKS i wGKS, częstości zaostrzeń, konieczności doraźnej pomocy i jakości życia chorego. Zgodnie z założeniami programu lekowego pierwszą ocenę skuteczności leczenia zaleca się dokonać po 24. tygodniu, a kolejne po 52., 104. oraz każdym kolejnym 52. tygodniu leczenia. Opierając się na tej ocenie, podejmuje się decyzję o kontynuacji leczenia u *responders* (bardzo dobra i dobra odpowiedź na leczenie) lub o zaprzestaniu leczenia u *non-responders* (umiarkowana i słaba poprawa lub pogorszenie). Do oceny skuteczności terapii poleca się skalę GETE (*Global Effectiveness Treatment Evaluation*): bardzo dobra odpowiedź na leczenie (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy), umiarkowana (zauważalna, ale ograniczona poprawa), słaba (brak znaczącej zmiany), pogorszenie (przebiegu choroby). W celu obiektywizacji oceny klinicznej, szczególnie w badaniach klinicznych i programach terapeutycznych, zaleca się stosowanie walidowanych kwestionariuszy oceny kontroli astmy (np. ACQ) i jakości życia (np. mAQLQ). Ponadto ocenia się liczbę zaostrzeń i dawkę dGKS. Dodatkowo wykonywana jest spirometria i badania laboratoryjne (morfologia i badania biochemiczne). Warto podkreślić, że parametry wydolności układu oddechowego (szczególnie opisywane w jednym punkcie czasowym) nie stanowią optymalnego sposobu oceny stopnia ciężkości choroby ani odpowiedzi na włączone leczenie biologiczne.

CZAS LECZENIA

Według obecnych zapisów programu lekowego terapię biologiczną można podawać bezterminowo, przy utrzymaniu dobrej odpowiedzi na leczenie i braku przeciwwskazań do kontynuacji terapii, a o czasie leczenia i ewentualnym zawieszeniu terapii pacjenta decyduje lekarz prowadzący. W przypadku zawieszenia pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4–12 tygodni). W przypadku istotnego pogorszenia kontroli lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku. Jeżeli w okresie 12 miesięcy od dnia zawieszenia nie dojdzie do istotnego pogorszenia kontroli astmy, udział w programie lekowym ulega zakończeniu. Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii biologicznej, jeśli spełnia kryteria włączenia i nie spełnia żadnego z kryterium wyłączenia w programie. Program terapeutyczny nie precyzuje kryteriów powrotu do terapii. W praktyce zaleca się ocenę liczby zaostrzeń astmy, zużycie leków, w tym dGKS, utratę kontroli choroby i pogorszenie jakości życia (ocena za pomocą wystandaryzowanych kwestionariuszy ACQ i miniAQLQ, za istotną zmianę przyjmujemy różnicę o co najmniej 0,5 pkt).

Obecne zapisy programu lekowego ciężkiej astmy pozwalają na zamianę jednego leku biologicznego na inny, pod warunkiem zachowania co najmniej 2-miesięcznej przerwy.

W przypadku zajścia w ciążę leczenie w programie zostaje zawieszane. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym. Przebieg astmy i kontrola choroby jest monitorowana (wizyty co 4–6 tygodni). Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby (kryteria jak wyżej).

PODSUMOWANIE

Metody terapii biologicznej astmy ciężkiej obejmują: terapię anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab), przeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce α receptora dla IL-5 (benralizumab) lub anti-IL-4R/IL-13R (dupilumab). Wyniki randomizowanych badań kontrolowanych placebo wykazały skuteczność leków biologicznych wyrażającą poprawą kontroli choroby i jakości życia pacjentów. Obserwowano zmniejszenie konieczności stosowania leków ratunkowych, dGKS i wGKS oraz istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby u chorych na ciężką astmę. Badania typu *real-life* potwierdziły skuteczność terapii biologicznej w astmie ciężkiej w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Leki biologiczne (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab) dostępne są dla pacjentów z astmą w Polsce w ramach programu terapeutycznego leczenia astmy ciężkiej. W praktyce założenia programu terapeutycznego mogą ulegać zmianom w kolejnych obwieszczeniach Ministra Zdrowia i nie muszą być zgodne z założeniami charakterystyk produktu leczniczego dla poszczególnych preparatów. Do programu kwalifikuje chorego specjalista alergolog lub pulmonolog pracujący w ośrodku, który ma podpisany kontrakt na prowadzenie tego świadczenia, zgodnie z kryteriami zawartymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII BIOLOGICZNEJ ASTMY

Działanie terapii biologicznej stosowanej w alergologii pierwotnie ograniczało się do blokowania przeciwciał IgE. Terapia biologiczna stosowana w kolejnych latach ma bezpośredni lub pośredni związek z funkcją eozynofilów. Dlatego też komórki stały się głównym celem badań w zakresie bezpieczeństwa tego sposobu leczenia.

W 2013 roku Gleich i wsp. dokonali przeglądu prac dotyczących możliwych konsekwencji braku eozynofilów w organizmie. Autorzy na podstawie badań eksperymen-

talnych przeprowadzonych na modelach zwierzęcych oraz analizy chorób przebiegających ze zmniejszoną liczbą eozynofilów lub ich brakiem wykazali, że ten stan nie powoduje negatywnych konsekwencji w organizmie ssaków. Autorzy potwierdzili wcześniejsze obserwacje, że chociaż komórki te odgrywają bardzo istotną rolę w procesach homeostazy organizmu, to istnieją szlaki niezależne od eozynofilów, które mogą przynajmniej częściowo zastępować ich funkcje w tym zjawisku.

Udział eozynofilów w ochronie przed zakażeniami najczęściej kojarzony jest z infestacjami pasożytniczymi. Wyniki badań eksperymentalnych zaprzeczają zaburzeniom odporności zarówno przeciw pasożytniczej, jak i bakteryjnej, wirusowej i grzybiczej u zwierząt pozbawionych eozynofilów. Nie obserwowano również zwiększenia ryzyka kancerogenezy spowodowanego zmniejszeniem liczby eozynofilów.

Są również badania, które zaprzeczają negatywnemu oddziaływaniu supresji funkcji lub też zmniejszeniu liczby eozynofilów na funkcję komórek plazmatycznych, regulację odpowiedzi immunologicznej oraz mechanizmy naprawcze związane z remodelingiem.

Rzadziej zauważaną rolę eozynofilów jest udział w homeostazie glukozy, zapobieganiu otyłości, regulowaniu rozwoju gruczołów piersiowych czy przygotowaniu macicy do ciąży.

Dane zarówno z badań klinicznych, jak i z badań przeprowadzonych po wprowadzeniu leków biologicznych do codziennej praktyki szybko się powiększają, dlatego wiele z wymienionych powyżej wątpliwości co do bezpieczeństwa leków biologicznych zostało już wyjaśnionych. Jednak ze względu na odległe konsekwencje stosowania tej grupy leków, które są wpisane w naturę ich działania, nowe informacje, pochodzące również z badań obserwacyjnych, są stale analizowane. Najdłużej i u największej liczby pacjentów z chorobami alergicznymi stosowano omalizumab, dlatego o bezpieczeństwie tego leku wiadomo najwięcej.

ANAFILAKSJA

Najpoważniejszą reakcją wczesną bezpośrednio związaną z podaniem leków biologicznych może być anafilaksja.

Omalizumab

Omalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym zawierającym około 5% polipeptydów mysich. Oprócz ryzyka rozwoju reakcji nadwrażliwości na przeciwciało, opisano kazuistyczne przypadki reakcji na składniki pomocnicze preparatu, np. polisorbat. W 2007 roku opublikowano raport AAAAI i ACAAI dotyczący występowania reakcji anafilaktycznych w czasie stosowa-

nia omalizumabu. W grupie 39 510 chorych leczonych omalizumabem reakcja anafilaktyczna wystąpiła w 0,09% przypadków. Nie stwierdzono zgonów i niewydolności oddechowej wymagającej intubacji. 78% reakcji wystąpiło podczas podawania pierwszych trzech dawek leku. Ostatnie podsumowania kontrolowanych badań z omalizumabem dotyczące reakcji anafilaktycznych oceniają, że większość tych reakcji występuje podczas podania pierwszych trzech dawek, w 70% w ciągu 1 godziny od podania leku. Stopień ciężkości tych reakcji oceniano jako zagrażające życiu w 40%, spośród których 20% przypadków wiązało się z koniecznością hospitalizacji. Nie obserwowano zgonów ani trwałych negatywnych następstw zdrowotnych. Na podstawie badań postmarketingowych ogólne ryzyko anafilaksji oceniono na 0,2%. Współistnienie alergii pokarmowej, pokrzywki, płęć żeńska zwiększa to ryzyko.

Mepolizumab

Mepolizumab jest całkowicie humanizowanym mysim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko interleukinie 5. Profil bezpieczeństwa tego leku jest bardzo wysoki. Reakcje anafilaktyczne, według charakterystyki produktu leczniczego po podaniu leku, występują rzadko, tj. poniżej 0,1%. Wyniki badań klinicznych wskazują, że pomimo wystąpienia reakcji alergicznych u 2% leczonych, żadna z nich nie spełniała kryterium anafilaksji.

Reslizumab

Reslizumab jest całkowicie humanizowanym szczurzym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko interleukinie 5. Opisano przypadki reakcji nadwrażliwości na reslizumab, w tym anafilaktycznych, po podaniu tego leku. Mogą one występować w czasie wlewu dożylnego lub około 20 minut po jego zakończeniu.

Benralizumab

Benralizumab jest humanizowanym mysim przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z zewnątrzkomórkowym receptorem IL-5R α eozynofiliów, a także receptorem Fc γ RIIIa komórek NK. Wiązanie z podjednostką α receptora warunkuje bezpieczeństwo tego leku, ponieważ te receptory występują jedynie na eozynofiliach, bazofilach i prekursorach limfocytów B. Podjednostka β jest obecna na wszystkich leukocytach i jej blokowanie powodowałoby znaczące działania niepożądane związane z dysfunkcją całej linii komórkowej leukocytów.

Ostre niepożądane reakcje nadwrażliwości obserwowane początkowo podczas wlewu dożylnego benralizumabu ustąpiły po zwiększeniu czasu podawania leku. Podskórna droga podawania leku nie powodowała takich

reakcji. Mimo że w wyniku podania benralizumabu dochodzi do gwałtownego rozpadu eozynofiliów, nie wykazano, aby produkty degranulacji tych komórek wywoływały objawy niepożądane. Ich stężenie zmniejsza się stopniowo wraz z upływem czasu od rozpoczęcia leczenia.

Dupilumab

Spośród pięciu humanizowanych przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu astmy dupilumab ma najwyższy, 99-procentowy udział komponentu ludzkiego. Stąd prawdopodobnie wynika najmniejsze ryzyko wywoływania reakcji nadwrażliwości w wyniku jego stosowania.

REAKCJE MIEJSCOWE I OGÓLNE

Omalizumab

Systematyczne przeglądy piśmiennictwa, zarówno wcześniejsze, jak i obecne, wskazują, że omalizumab ma dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji, a ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych jest porównywalne z placebo. Działania niepożądane u chorych na astmę otrzymujących omalizumab to: bóle głowy i reakcje miejscowe w miejscu wstrzyknięcia, takie jak zaczerwienienie, obrzęk, bolesność i świąd (częstość występowania tych objawów wynosi 1–10/100 pacjentów). Bóle głowy i podwyższenie temperatury ciała obserwowano nie częściej niż u 10% dzieci w wieku 6–12 lat.

Mepolizumab

Najczęściej stwierdzanym działaniem niepożadnym mepolizumabu są bóle głowy, które mogą dotyczyć około 10% chorych. Podobnie często mogą występować reakcje miejscowe i bóle pleców.

Benralizumab

W badaniu CALIMA oceniono, że 11% objawów niepożądanych u leczonych benralizumabem mogło mieć związek ze stosowanym leczeniem, przy czym tylko u 2% chorych spowodowało to odstąpienie tego leku. 24% działań niepożądanych zakwalifikowano jako łagodne, 42% jako umiarkowane i 9% jako poważne. Reakcje miejscowe po podaniu leku wystąpiły u 2% chorych leczonych benralizumabem, a u 3% objawy te oceniono jako reakcje nadwrażliwości, najczęściej w postaci pokrzywki.

Dupilumab

Oprócz stosunkowo często występujących reakcji w miejscu podania leku, rzadziej opisywanym działaniem nie-

pożądanym jest zwiększona liczba eozynofiliów obwodowych przy zachowanej redukcji eozynofilii tkankowej. Jej występowanie u około 4% leczonych wyjaśnia się odmiennym niż w przypadku mepolizumabu mechanizmem działania. Dupilumb na skutek działania receptowego wpływa na zmniejszenie napływu eozynofiliów do tkanek, nie wpływając przy tym na ich produkcję przez szpik kostny. Opisywane u chorych leczonych dupilumabem z powodu atopowego zapalenia skóry reakcje w postaci zapalenia spojówek, u chorych na astmę wydają się występować rzadziej.

ZAKAŻENIA

Omalizumab

Przeciwciała IgE biorą udział w obronie przed zakażeniami pasożytniczymi. Nieliczne doniesienia o zwiększeniu częstości występowania zakażeń pasożytniczych podczas leczenia omalizumabem spowodowały, że zwrócono uwagę na potencjalne ryzyko zakażenia nimi u mieszkających lub przeprowadzających się do rejonów endemicznych lub osób predysponowanych do tego rodzaju zakażeń. Niektórzy autorzy sugerują przerwanie podawania omalizumabu, jeżeli leczenie przeciw pasożytnicze jest nieskuteczne.

Mepolizumab i reslizumab

Według charakterystyki rejestracyjnej preparaty anti-IL-5 nie powinny być stosowane u chorych z zakażeniami pasożytniczymi ze względu na kluczowe znaczenie tych cytokin w odpowiedzi immunologicznej przeciwko pasożytom. Mimo że nie ma danych dotyczących stosowania mepolizumabu i reslizumabu w zakażeniach pasożytniczych, to ze względu na mechanizm działania tych leków nie zaleca się włączania lub kontynuowania leczenia przed wyleczeniem chorych z tej infekcji. Nie wykazano zwiększenia częstości występowania zakażeń dróg oddechowych, w tym zapalen płuc, u osób otrzymujących przeciwciała anti-IL-5, w stosunku do placebo.

Dupilumab

Zwiększona częstość nadkażeń wirusem *Herpes* w przypadku leczonych z powodu atopowego zapalenia skóry, nie była obserwowana u chorych na astmę.

NOWOTWORY

Omalizumab

W danych rejestracyjnych jako możliwe efekty niepożądane terapii wymienia się zwiększone ryzyko występo-

wania chorób nowotworowych. W badaniu epidemiologicznym EXCELS oceniono na przestrzeni 5 lat częstość występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem omalizumabu już po wprowadzeniu tego leku do powszechnej praktyki klinicznej. Stwierdzono, że częstość występowania nowotworów w grupie leczonych omalizumabem była podobna do tej w grupie kontrolnej. Amerykańska Agencja Leków (FDA), mimo że w badaniach dotyczących bezpieczeństwa omalizumabu częstość występowania nowotworów skóry (poza czerniakiem), piersi, prostaty, jelita grubego i płuc była podobna jak w grupie kontrolnej, w 2014 roku wydała ostrzeżenie, że jednak takie działanie należy brać pod uwagę.

Anty-IL-5

Także w przypadku stosowania przeciwciał anti-IL-5 pojawiły się obawy związane z ryzykiem rozwoju procesu nowotworowego wskutek publikacji dotyczących częstszego występowania raka podstawnokomórkowego, płaskonabłonkowego i prostaty w tej grupie chorych. Dalsze badania wskazały jednak, że ich występowanie nie odbiega od częstości znajdującej się w rejestrze SEER, w którym gromadzone są dane z badań klinicznych. Jedyny wyjątek stanowi T-komórkowy chłoniak u chorych leczonych mepolizumabem z powodu zespołu hipereozynofilowego (HES). Jednak, jak wcześniej wykazano, zespół ten często poprzedza występowanie chłoniaka, a hipereozynofilia jest uważana za czynnik biorący udział w jego patogenezie.

REAKCJE ZE STRONY UKŁADU KRĄŻENIA I NACZYŃ

Omalizumab wydaje się bezpieczny dla układu sercowo-naczyniowego. Analiza wyników badań rejestracyjnych wykazała, że ryzyko wystąpienia takich powikłań jest porównywalne z placebo.

W trakcie leczenia omalizumabem opisano kilka przypadków zespołu Churga-Strauss. Istnieją jednak wątpliwości, czy występowanie tego zespołu jest związane ze stosowaniem tego leku czy też z jego wcześniejszą obecnością i ujawnianiem się objawów na skutek zmniejszania dawki glikokortykosteroidów ogólnych. Interesujące jest, że omalizumab jest jednocześnie badany jako metoda leczenia tego zespołu.

CIAŻA

Ocena ryzyka zastosowania omalizumabu w ciąży nie wykazała zwiększonej częstości występowania powikłań ciąży i porodu. W odniesieniu do innych leków biologicznych, poza danymi rejestracyjnymi, brakuje takich doniesień.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że aktualnie rekomendowane leki biologiczne do leczenia astmy ciężkiej mają bardzo dobry profil bezpieczeństwa.

OMÓWIENIE BADAŃ KLINICZNYCH – TERAPIA BIOLOGICZNA CIĘŻKIEJ ASTMY

W ostatnich latach przeprowadzono liczne badania kliniczne nad skutecznością i bezpieczeństwem terapii biologicznych w astmie ciężkiej. Umożliwiły one rejestrację i wprowadzenie wielu leków do praktyki klinicznej. Ważnym uzupełnieniem badań rejestracyjnych są badania typu *real-life*, które obejmują duże grupy chorych i weryfikują wiedzę uzyskaną z badań randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Badania te pozwoliły odpowiedzieć na wiele ważnych pytań klinicznych, które dotychczas budziły liczne wątpliwości. Ich wyniki są w znacznym zakresie tożsame; udowodniono, że długotrwałe leczenie biologiczne wpisuje się w paradygmat leczenia chorób przewlekłych, czyli jest skuteczne pod warunkiem regularnego przyjmowania leku. Wstrzymanie terapii prowadzi do ponownego pogorszenia kontroli astmy i wzrostu częstości zaostrzeń. Ważnym wspólnym mianownikiem niemal wszystkich badań klinicznych było stwierdzenie, że terapia biologiczna pozwala na istotne zmniejszenie, a nawet całkowite odstawienie dGKS.

Pierwszym zarejestrowanym lekiem biologicznym był omalizumab. Od czasu rejestracji tego leku przeprowadzono ponad 25 badań klinicznych prowadzonych w warunkach *real-life* u chorych na ciężką astmę alergiczną. W 2017 roku opublikowano metaanalizę tych badań, w której stwierdzono, że omalizumab u większości pacjentów miał wysoką skuteczność kliniczną sklasyfikowaną jako dobra lub bardzo dobra odpowiedź w skali GETE (*Global Evaluation of Treatment Effectiveness*), poprawę FEV₁, poprawę jakości życia mierzoną za pomocą testów AQLQ (*Asthma-related Quality-of-Life Questionnaire*) i ACT (*Asthma Control Test*), redukcję dGKS i wGKS oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń i hospitalizacji. Dostępne są również dane na temat długotrwałego stosowania omalizumabu. Przeprowadzono retrospektywną analizę dziewięcioletniego okresu leczenia tym lekiem, które wykazało, że długotrwała terapia jest skuteczna i bezpieczna.

W retrospektywnym badaniu STELLAIR obejmującym 872 pacjentów potwierdzono, że omalizumab był podobnie skuteczny u chorych na ciężką astmę alergiczną z wysoką (> 300 komórek/ μ l) i niską (< 300 komórek/ μ l) eozynofilią. Jest to ważne spostrzeżenie z praktycznego punktu widzenia, gdyż pozostałe leki biologiczne są przeznaczone wyłącznie dla chorych na ciężką astmę eozynofilową. W badaniu EXPECT stwierdzono również

bezpieczeństwo stosowania omalizumabu w czasie ciąży. Dane z rejestru eXpeRience, którego celem była ocena wpływu leczenia omalizumabem na zasoby systemu opieki zdrowotnej, wykazały, że odsetek pacjentów bez zaostrzeń wzrósł z 6,8% do 54,1% i 67,3% odpowiednio w 12. i 24. miesiącu leczenia, a zużycie leków z grupy SABA zmniejszyło się o ponad 50%.

Badania rejestracyjne mepolizumabu opublikowano pod akronimami DREAM, SIRIUS i MENSA. Do badania DREAM włączono 621 chorych na astmę ciężką niekontrolowaną w wieku 12–74 lat, z częstymi zaostrzeniami, eozynofilią w płwocinie powyżej 3% lub w rozmazie krwi obwodowej > 300 komórek/ μ l lub stężeniem FeNO > 50 ppb. Stwierdzono redukcję częstości zaostrzeń w zakresie 39% do 48%, w zależności od dawki mepolizumabu (75, 250 i 750 mg przez rok) u pacjentów otrzymujących terapię aktywną w porównaniu z placebo. W badaniu SIRIUS uzyskano zmniejszenie dawki dGKS o 50%, liczby zaostrzeń o 32% i istotną poprawę kontroli astmy w porównaniu z placebo. Mepolizumab był w tym badaniu podawany w dawce 100 mg podskórnie u pacjentów z liczbą eozynofili w krwi \geq 150 komórek/ μ l przy kwalifikacji lub \geq 300 komórek/ μ l w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania. Analogicznie, w badaniu MENSA, w grupie 576 chorych na ciężką astmę w wieku 12–82 lat stwierdzono istotną redukcję liczby zaostrzeń, poprawę wskaźników spirometrycznych, kontroli astmy i jakości życia. Badanie COLUMBA było prowadzone metodą otwartą i stanowiło rozwinięcie badania DREAM.

U chorych, którzy zakończyli udział w badaniu DREAM, stwierdzono wzrost częstości zaostrzeń astmy. Zostali oni ponownie zakwalifikowani do długotrwałego, trwającego średnio 3,5 roku (maksymalnie 4,5 roku) leczenia mepolizumabem w ramach badania COLUMBA. Stwierdzono 56-procentową redukcję zaostrzeń w porównaniu z okresem pomiędzy badaniami, zmniejszenie eozynofili w krwi obwodowej o 78%, poprawę jakości życia, przy jednoczesnym braku poważnych działań niepożądanych. Badanie COLUMBA ma duże znaczenie praktyczne; dowodzi, że powrót do terapii tym samym lekiem po okresie przerwy nie zmniejsza skuteczności leczenia, a także stanowi dowód na bezpieczeństwo długotrwałej terapii. Dane z innego badania typu *real-life* (REALITI-A) potwierdzają skuteczność mepolizumabu w redukcji zaostrzeń i dawek dGKS.

Badania rejestracyjne nad skutecznością i bezpieczeństwem benralizumabu w ciężkiej astmie eozynofilowej są znane pod akronimami CALIMA i SIROCCO. W badaniu CALIMA uczestniczyło 2505 chorych w wieku 12–75 lat leczonych średnią lub wysoką dawką wGKS w połączeniu z LABA oraz z co najmniej dwoma zaostrzeniami w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup

otrzymujących benralizumab w dawce 30 mg podskórnie co 4 tygodnie, benralizumab w dawce 30 mg podskórnie co 8 tygodni (pierwsze 3 dawki w odstępach 4 tygodni) lub placebo przez 56 tygodni. Stwierdzono, że benralizumab statystycznie istotnie zmniejszał częstość zaostrzeń astmy (o około 36% w schemacie podawania co 4 tygodnie i o 28% w schemacie podawania co 8 tygodni) w porównaniu z placebo. W badaniu SIROCCO benralizumab istotnie zmniejszał częstość zaostrzeń astmy (o 45% w schemacie podawania co 4 tygodnie oraz o 51% w schemacie podawania co 8 tygodni) w porównaniu z placebo. Uzyskano również poprawę wskaźników spirometrycznych i poprawę kontroli astmy. Z praktycznego punktu widzenia szczególne znaczenie mają wyniki badania ZONDA, w którym dokonano oceny wpływu benralizumabu na zmniejszenie dawki dGKS u chorych na ciężką astmę.

W badaniu zrandomizowano 220 pacjentów do leczenia aktywnego (benralizumab w dawce 30 mg podskórnie co 4 lub 8 tygodni, pierwsze 3 dawki podawane w odstępach co 4 tygodnie) lub placebo. U chorych leczonych tym lekiem stwierdzono istotne zmniejszenie średniej dawki dGKS o 75% w porównaniu z wartością wyjściową w leczeniu aktywnym w porównaniu z 25% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość zaostrzeń astmy była o 55% mniejsza (w porównaniu z placebo) w schemacie podawania leku co 4 tygodnie i o 70% mniejsza w schemacie podawania co 8 tygodni. Ważną cechą benralizumabu jest szybki początek działania i wyraźne efekty kliniczne już po 4 tygodniach terapii.

Pacjenci, którzy ukończyli badanie SIROCCO, CALIMA lub ZONDA i zgłaszali chęć kontynuacji leczenia, zostali włączeni do badania BORA, które trwało 56 tygodni u osób dorosłych i 108 tygodni u dzieci. Wyniki badania BORA zintegrowano z poprzednimi badaniami, co pozwoliło na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dwuletniego okresu terapii. Najważniejsze punkty końcowe poprzednich badań, tj. zmniejszenie częstości zaostrzeń o 50%, poprawa funkcji płuc manifestująca się wzrostem FEV₁ i poprawa jakości życia, zostały utrzymane po 2 latach terapii. Profil zdarzeń niepożądanych był podobny jak w badaniach SIROCCO i CALIMA. Spośród wielu pozytywnych efektów leków biologicznych największe znaczenie ma możliwość redukcji dawki, a nawet całkowitego odstawienia dGKS. Mepolizumab pozwolił na zmniejszenie dawki dGKS o 50%, a 6% pacjentów odstawiło je całkowicie. Analogiczne wyniki uzyskano podczas leczenia benralizumabem: 50% chorych zmniejszyło dawkę, a 33% odstawiło dGKS. Leczenie dupilumabem również pozwoliło na 50-procentowe zmniejszenie dawki i odstawienie dGKS u 23% chorych.

W badaniu oceniającym dupilumab zrandomizowano 1902 pacjentów z niekontrolowaną ciężką astmą do grup

przyjmujących ten lek w dawkach 200 mg lub 300 mg i placebo. Stwierdzono, że dupilumab zmniejszył częstość zaostrzeń o 47,7% oraz poprawił FEV₁ średnio o 0,32 l. Leczenie dupilumabem pozwoliło również na 50-procentowe zmniejszenie dawki i zaprzestanie stosowania dGKS u 23% chorych.

TERAPIA BIOLOGICZNA ASTMY – TERAŻNIEJSZOŚĆ I PERSPEKTYWY

Dynamiczny rozwój badań umożliwiający coraz głębsze poznanie złożonej patofizjologii astmy stanowi podstawę do stosowania terapii biologicznej. Wskazania do tego typu leczenia oparte są na zróżnicowaniu fenotypowym astmy. Dominującą rolę w patomechanizmie astmy odgrywają aktywne biologiczne białka zapalenia typu T2 uwalniane z limfocytów T typu *helper* (Th2) i komórek ILC2 (*innate lymphoid cells*). U części chorych zapalenie uwarunkowane jest funkcją komórek nie T2.

Astma, zakwalifikowana zgodnie z kryteriami ERS/ATS, jako astma ciężka w fazie 5. stopnia braku kontroli stanowi wskazanie do terapii biologicznej.

Leczenie biologiczne blokuje bioaktywność określonego ogniw kaskady reakcji zapalnej.

Immunoglobulina E (IgE) była pierwszym celem terapii biologicznej. Udowodniono skuteczność takiego postępowania w ciężkiej astmie alergicznej, co zostało usankcjonowane rekomendacją FDA w 2003 roku. W 1987 roku, w laboratorium Stanwortha powstała koncepcja blokowania funkcji domeny CH4 przeciwciała IgE, odgrywającego kluczową rolę w aktywacji mastocytów. Pionierska koncepcja tych badań i ich wyniki stały się podstawą do wprowadzenia do terapii astmy monoklonalnego przeciwciała anty-IgE. Swoista IgE jest odpowiedzialna za inicjację i utrzymywanie się immunoalergicznego odczynu zapalnego w obrębie drzewa oskrzelowego.

W kolejnych latach udowodniono dużą skuteczność terapii anty-IL-5 w ciężkiej astmie zależnej od komórek T2 o istotnej roli zapalenia eozynofilowego. IL-5 pełni kluczową funkcję w procesie różnicowania, dojrzewania, rekrutacji i aktywacji eozynofili, a także w rozwoju i podtrzymywaniu reakcji zapalnej, która bezpośrednio koresponduje z nadreaktywnością oskrzeli, immanentną cechą astmy.

Leki biologiczne o charakterze przeciwciał monoklonalnych, oddziałujące na aktywność tej cytokiny to: mepolizumab, reslizumab i benralizumab. Są rekomendowane przez FDA i EMA (*European Medical Agency*) oraz zalecane przez najnowsze wytyczne GINA (*Global Initiative on Asthma Management*) jako skuteczne i bezpieczne.

Mepolizumab i reslizumab to przeciwciała, które wiążą się z IL-5 i na tej drodze uniemożliwiają wiązanie się tej cytokiny z receptorem, a także hamują jej funkcję.

Benralizumab blokuje funkcję receptora IL-5, wiążąc się z podjednostką α tego receptora. Wiąże się on również z domeną Fc γ RIIIa na komórkach NK (*natural killer*), co powoduje apoptozę eozynofiliów w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (*antibody dependent cellular cytotoxicity* – ADCC). Należy zauważyć, że subpopulacja eozynofiliów odgrywająca rolę w zachowaniu homeostazy immunologicznej jest niewrażliwa na IL-5, co optymalizuje profil bezpieczeństwa tego leku.

Dupilumab, posiadający rekomendację FDA od 2018 roku, hamuje szlak aktywacji odpowiedzi typu T2-zależny od IL-4 i IL-13 poprzez wiązanie się z podjednostką α receptora dla IL-4, który jest tożsamy z receptorem dla IL-13.

Powyższe leki biologiczne są stosowane w praktyce klinicznej. Wyniki badań i doświadczenie kliniczne dostarczyły dowodów na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania w astmie o ciężkim przebiegu niedostatecznie kontrolowanej przez klasyczną farmakoterapię. Skuteczność ta wyraża się prewencją zaostrzeń choroby, możliwością odstawienia dGKS, poprawą funkcji wentylacyjnych płuc i jakości życia.

Endotyp astmy ciężkiej zależny od limfocytów T2 pozwala na wybór terapii biologicznej anty-IgE lub anty-IL-5, lub anty-IL-4, lub anty-IL-13. Kolejny etap diagnostyczny to rozróżnienie astmy dominacją cech uczulenia atopowego (*allergic predominant asthma*) lub też eozynofilią (*eosinophilic predominant asthma*).

Celem aktualnie rekomendowanych do praktyki klinicznej leków biologicznych jest szlak zapalenia zależnego od komórek T2. Trwają badania zmierzające do wprowadzenia do terapii astmy kolejnych leków biologicznych. Dotyczą one głównie zapalenia zależnego od komórek T2 mediowanego funkcją alarmin. U progu kliniki znajduje się tezepelumab. W fazie badań klinicznych są leki hamujące funkcję białka IL-33, zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio za pośrednictwem receptora swoistego dla tej cytokiny. Dotychczasowe wyniki badań są zachęcające. Są również prowadzone badania eksperymentalne na modelu zwierzęcym, których celem jest ocena możliwości stosowania przeciwciała anty-IL-13 w nebulizacji. Obiecujące są również wyniki badań wskazujące na zasadność blokowania receptora prostaglandyny D2 (PGD2).

Przeciwciała monoklonalne hamujące funkcję IL-13 (lebrizumab, tralokinumab) nie uzyskały dotychczas rekomendacji klinicznej; podobnie jak przeciwciała anty-IL-9 (enokizumab) oddziałujące supresyjnie na aktywność mastocytów. Nie wykazano wpływu tej terapii na przebieg astmy i badania przerwano.

Hamowanie aktywacji limfocytów poprzez blokowanie antygeny błonowego CD25⁺ tożsamego z podjednostką α (daklizumab) wykazało niski profil bezpieczeństwa.

Trwają badania, których celem jest ocena możliwości zastosowania leków biologicznych modulujących kaskadę reakcji zapalnej niezależnej od limfocytów T2. Leki biologiczne, których celem jest hamowanie funkcji IL-17, IL-22 i cząsteczek adhezyjnych, są w trakcie oceny.

Interesujące są także badania nad białkami STAT5/6 odpowiedzialnymi za indukowanie sygnału w limfocytach T i komórkach nabłonka dróg oddechowych prowadzącego do rozwoju zapalenia typu 2 charakterystycznego dla chorób alergicznych. W trakcie badań u myszy wykazano, że drobnocząsteczkowe inhibitory STAT6 uniemożliwiają aktywację receptora IL-4R α i mogą prowadzić nawet do remisji już istniejącej choroby o podłożu alergicznym [68]. Nie można wykluczyć, że także przeciwciała monoklonalne blokujące zapalenie typu 2, takie jak dupilumab i częściowo tezepelumab, podawane we wczesnej fazie chorób atopowych np. u dzieci z atopowym zapaleniem skóry zapobiegają rozwojowi astmy u tych chorych [69]. Badania kliniczne stawiające tę hipotezę właśnie się zaczęły.

Nadzieję budzi terapia łączona, polegająca na jednoczesnym blokowaniu kilku szlaków reakcji zapalnej. Badania eksperymentalne sugerują taką możliwość. Zauważa się potencjalną rolę równoległego blokowania funkcji kilku cytokin, np. IL-25, IL-33 i TLSP. Równie atrakcyjna jest perspektywiczna możliwość zastosowania terapii anty-TGF- β jako prewencji przebudowy struktury oskrzeli (remodelingu). Są wyniki badań, które wskazują na istotną korelację pomiędzy stężeniem tej cytokiny o aktywności inicjującej włóknienie i stopniem ciężkości astmy. W trakcie badań klinicznych znajdują się kolejne leki biologiczne, takie jak białko antykalinowe AZD 1402 wiążące podjednostkę α receptora IL-4, możliwe do stosowania w formie wziewnej. Atrakcyjna również jest możliwość zastosowania przeciwciała monoklonalnego selektywnie blokującego podjednostkę receptora IL-33.

Bez wątpienia najbliższe 10 lat będzie czasem wielu ciekawych badań i przełomowych odkryć już nie tylko w leczeniu astmy i alergii, ale przede wszystkim w modyfikowaniu rozwoju tych chorób.

TERAPIA BIOLOGICZNA W DOBIE PANDEMII COVID-19

COVID-19 jest chorobą wywoływaną przez koronawirusa SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2*). Pierwsze zachorowania na COVID-19 stwierdzono w listopadzie 2019 roku w środkowych Chinach, a pierwszy przypadek w Polsce wykryto w marcu 2020 roku. Ogłoszona w marcu 2020 roku przez Światową Organizację Zdrowia pandemia COVID-19 trwa nadal, mimo dużej, sięgającej 90%, odporności populacji całego świata.

Dlatego zagadnienie prowadzenia terapii biologicznej astmy w trakcie pandemii COVID-19 jest nadal aktualne.

Koronawirus SARS-CoV-2 jest wirusem z pojedynczą nicią RNA, powodującym ostrą chorobę układu oddechowego, która w niektórych aspektach przypomina infekcje wywołane przez SARS-CoV-1 i MERS-CoV. Do najczęstszych objawów należą: kaszel, gorączka i uczucie duszności, w niektórych przypadkach prowadzące do niewydolności oddechowej i konieczności intensywnej opieki medycznej. Zakażenie SARS-CoV-2 może również powodować objawy ze strony innych układów, takich jak układ pokarmowy, nerwowy, moczowy i krwionośny, oraz zaburzenia krzepnięcia, niewydolność wielonarządową i posocznicę. Ze względu na dominujące objawy choroby COVID-19 obejmujące układ oddechowy nadal uzasadnione są pytania dotyczące terapii astmy oskrzelowej, szczególnie leczenia biologicznego. Podstawowe zagadnienia dotyczą ryzyka zakażenia wirusem SARS-CoV-2 i rozwoju ciężkiej postaci COVID-19 w trakcie leczenia biologicznego astmy, stosowania leczenia biologicznego w trakcie infekcji SARS-CoV-2 oraz interakcji szczepień przeciw COVID-19 z leczeniem biologicznym.

Leki biologiczne stosowane w terapii ciężkiej astmy ukierunkowane są na odpowiedź typu 2, przy czym w Polsce aktualnie w programach terapeutycznych dostępne są przeciwciała przeciw IgE, IL-5 i podjednostce α receptora IL-5 oraz przeciw IL-4. Leczenie biologiczne pozwala na lepszą kontrolę astmy oskrzelowej, zmniejsza nasilenie stanu zapalnego, zużycie GKS o działaniu ogólnym i częstość zaostrzeń. Zaprzestanie stosowania leczenia biologicznego może spowodować nasilenie zapalenia dróg oddechowych i zwiększyć podatność na infekcje wirusowe. Aktualne dane wskazują na brak niekorzystnego wpływu leczenia biologicznego astmy ciężkiej na ryzyko zakażenia wirusem SARS-CoV-2 i cięższego przebiegu COVID-19. Leki biologiczne stosowane w terapii astmy ciężkiej nie zwiększają szybkości transmisji wirusa SARS-CoV-2 i stosowanie ich w czasie pandemii uważa się za bezpieczne. Częstość występowania infekcji SARS-CoV-2 nie jest większa u chorych na astmę leczonych biologicznie niż w populacji ogólnej. Są również dane, że stosowanie leków biologicznych łącznie z wGKS u chorych na astmę może wywierać korzystne działanie na przebieg zakażenia wirusem. Międzynarodowe wytyczne zalecają jednak, aby w czasie aktywnej infekcji wirusem SARS-CoV-2 zaniechać podawania leków biologicznych ze względu na możliwość zmniejszenia syntezy przeciwciała przeciw temu wirusowi. Ponadto zahamowanie odpowiedzi typu 2 w COVID-19 o ciężkim i krytycznym przebiegu może pogorszyć przebieg choroby i utrudnić proces zdrowienia.

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergicznego (PTA) dotyczące leczenia biologicznego astmy ciężkiej

w trakcie pandemii COVID-19 zaleca kontynuację leczenia biologicznego preparatami anti-IgE lub anti-IL-5 u chorych na astmę ciężką, niezależnie od przechorowania COVID-19, oraz dopuszcza rozpoczęcie, a następnie kontynuację terapii biologicznej przeciwciałami anti-IgE lub anti-IL-5 u chorych na astmę ciężką zgodnie z obowiązującym programem lekowym NFZ. Ponadto wskazuje na rozważenie możliwości wydawania leku biologicznego do wstrzyknięć w domu, co pozwoli na zmniejszenie częstości wizyt w ośrodku. Wydaje się uzasadnione, aby te zalecenia ekstrapolować na nowy lek biologiczny dostępny w terapii astmy ciężkiej – dupilumab.

Od czasu poprzedniego Stanowiska PTA i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) dotyczącego terapii biologicznej astmy zostały wprowadzone szczepienia przeciw COVID-19. Zgodnie z Narodowym Programem Szczepień przeciw COVID-19 oraz strategią walki z pandemią COVID-19 szczepienia przeciw COVID-19 schematem podstawowym i dawką przypominającą zalicza się do szczepień zalecanych. Obecnie w Polsce dostępne są szczepionki mRNA – Comirnaty (Pfizer-BioNTech) i Spikevax (Moderna), szczepionki adenowirusowe ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca; Vaxzevria) i Jcovden (Johnson&Johnson) oraz szczepionka podjednostkowa rekombinowana Nuvaxovid (Novavax). Według danych zgłoszonych do WHO do końca listopada 2022 roku w Polsce podano łącznie 57 813 222 dawek szczepionki przeciw COVID-19. Szczepionki przeciw SARS-CoV-2 mogą indukować polaryzację w kierunku odpowiedzi T1 i z tego względu mogą zmniejszać efekt leczenia biologicznego ukierunkowanego przeciw odpowiedzi T1. Szczepionki te mogą jednak wywierać efekt addycyjny do leków biologicznych, których celem są cząsteczki związane z odpowiedzią T2, czyli leków stosowanych w terapii astmy ciężkiej.

Zgodnie z wytycznymi PTA i WAO dotyczącymi kwalifikacji do szczepień w przypadku leczenia biologicznego stabilnej astmy oskrzelowej szczepienie należy przeprowadzić bez szczególnych środków ostrożności. GINA 2022 zaleca, aby leczenie biologiczne i szczepienie przeciw COVID-19 nie były wykonywane w tym samym dniu ze względu na trudności ze zróżnicowaniem przyczyny wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych.

ASTMA – DEFINICJA REMISJI I SUPERRESPONDENTA

W astmie oskrzelowej w dalszym ciągu za podstawowy cel leczenia przyjmuje się dobrą kontrolę objawów i odpowiedni poziom aktywności. Jednak w wielu innych przewlekłych chorobach zapalnych, leczonych od wielu lat immunomodulująco za istotniejszy, niż kontrola choroby, cel terapii zaczęto stawiać uzyskanie remisji, w któ-

rej dochodzi nie tylko do uzyskania chwilowej kontroli choroby, lecz także modyfikacji jej przebiegu, w tym do zapobiegania strukturalnej lub klinicznej progresji i, przynajmniej u części chorych, trwałego zmniejszenia aktywności choroby.

Wydaje się, że wprowadzenie pojęcia remisji również w astmie pozwoliłoby na bardziej precyzyjną niż dotąd długofalową ocenę przebiegu tej choroby (w przeciwieństwie do krótkoterminowej, opartej na objawach). Mogłoby również stać się celem terapeutycznym, którego osiągnięcie lub nie stanowiłoby podstawę podejmowania decyzji o kontynuacji lub zmianie dotychczas stosowanego leczenia, zwłaszcza u chorych na astmę ciężką.

W związku z przedstawionym nowym podejściem do oceny kontroli astmy pojawiło się jednak również wiele pytań, w tym między innymi o: czynniki wpływające na odpowiedź na leczenie, definicję odpowiedzi i braku odpowiedzi na leczenie (w tym definicję superrespondenta) czy definicję remisji w astmie.

Na te pytania odpowiadają częściowo ostatnie publikacje, w których zdefiniowano pojęcie superrespondenta (osoby z doskonałą odpowiedzią na leczenie) i remisji w astmie. Należy jednak podkreślić, że przedstawione tu definicje powinno się obecnie traktować roboczo i że najprawdopodobniej w kolejnych latach będą one podlegały modyfikacjom.

POJĘCIE DOSKONAŁEJ ODPOWIEDZI (SUPERRESPONDENTA) U CHORYCH LE CZONYCH BIOLOGICZNIE NA ASTMĘ CIĘŻKĄ

Superrespondent to osoba, która lepiej niż inni pacjenci, całkowicie lub prawie całkowicie, a jednocześnie bardzo szybko odpowiada na terapię biologiczną. Proponowana, przedstawiona w tabeli 3, definicja obejmuje dwie grupy kryteriów podzielone pod kątem istotności klinicznej: główne (większe) i mniejsze. Do głównych należą: brak zaostrzeń, znaczna poprawa kontroli astmy oraz odstawienie GKS ogólnych lub istotne zmniejszenie dawki tych

leków do stosowanej w suplementacji niewydolności kory nadnerczy, natomiast kryteria mniejsze to: przynajmniej 75-procentowa redukcja zaostrzeń, dobra kontrola astmy z punktacją < 1 w kwestionariuszu ACQ lub > 19 w teście ACT. Osiągnięte cele muszą się utrzymywać przez przynajmniej 12 miesięcy.

Stwierdzenie doskonałej odpowiedzi na leczenie biologiczne wydaje się obecnie jednoznacznym wskazaniem do kontynuacji terapii biologicznej. Jednocześnie należy podkreślić, że pojęcie doskonałej odpowiedzi na leczenie nie jest równoważne pojęciu remisji. W opinii autorów definicji w większym stopniu opiera się na dążeniu do uzyskania poprawy i dynamice zmian (jedno z kryteriów głównych to „znaczna poprawa kontroli astmy”) niż pełnej normalizacji, a celem jej wprowadzenia jest ocena wyłącznie chorych po wprowadzeniu leczenia biologicznego. W przeciwieństwie do tego remisja ma być oceniana w szerokiej populacji chorych na astmę i jednocześnie stanowić długoterminowy cel terapeutyczny.

REMISJA W TRAKCIE LECZENIA BIOLOGICZNEGO

Należy podkreślić, że dotąd nie funkcjonuje powszechnie przyjęta i obowiązująca definicja remisji astmy ciężkiej, która byłaby rekomendowana przez towarzystwa naukowe lub też uwzględniana w wytycznych. Przedstawioną poniżej należy traktować jako propozycję, która z czasem będzie podlegała modyfikacjom zależnym od pojawiania się nowych danych (wyników badań).

W obecnie proponowanej definicji remisji oparto się na doświadczeniach dotyczących efektów terapii innych chorób przewlekłych, ale też na obserwacjach dotyczących samoistnych remisji astmy. Za najważniejsze elementy, uwzględniające zarówno obiektywne, jak i subiektywne aspekty astmy, przyjęto nasilenie objawów, obecność zaostrzeń z ryzykiem ich wystąpienia w przyszłości, stan zapalny w obrębie dróg oddechowych, a także ryzyko rozwoju przebudowy struktury oskrzeli (remodelingu). Ze względu na zmienność przebiegu astmy

TABELA 3. Kryteria większe i mniejsze definiujące superrespondenta (na podstawie [2])

Chory musi spełnić 3 lub więcej z poniższych kryteriów (przynajmniej 2 większe), a poprawa powinna się utrzymywać przez ponad 12 miesięcy	
Kryteria większe	Kryteria mniejsze
brak zaostrzeń	redukcja liczby zaostrzeń o $\geq 75\%$
znaczna poprawa kontroli astmy (≥ 2 -krotnie minimalna istotna klinicznie różnica)	dobra kontrola astmy (ACQ < 1,0 lub ACT > 19)
odstawienie przyjmowanych przewlekle systemowych GKS (lub redukcja dawki do suplementacyjnej w niedoczynności nadnerczy)	poprawa FEV ₁ o ≥ 500 ml

ACQ – Asthma Control Questionnaire; ACT – Asthma Control Test, GKS – glikokortykosteroidy; w przypadku stwierdzenia braku zaostrzeń (kryterium większe) pod uwagę nie należy brać redukcji liczby zaostrzeń o $\geq 75\%$ (kryterium mniejsze).

Remisja kliniczna w trakcie leczenia

przez ≥ 12 miesięcy:

- utrzymujący się brak istotnych objawów astmy oceniony na podstawie zwalidowanych narzędzi i
- optymalizacja oraz stabilizacja czynności płuc, i
- zgodność pacjenta oraz lekarza co do uzyskania remisji, i
- niestosowanie terapii systemowymi GKS w leczeniu zaostrzeń lub w długoterminowej kontroli

Remisja kliniczna bez leczenia

kryteria jak obok utrzymujące się bez stosowania leczenia przeciwastmatycznego przez ≥ 12 miesięcy

Całkowita remisja w trakcie leczenia

remisja kliniczna + następujące:

- aktualne obiektywne dowody na ustąpienie wcześniej udokumentowanego zapalenia związanego z astmą (np. redukcja eozynofilii we krwi obwodowej lub w płwocinie, obniżenie FeNO lub inne istotne parametry) i
- przeprowadzone w odpowiednich warunkach; potwierdzenie aktualnego braku nadreaktywności oskrzeli

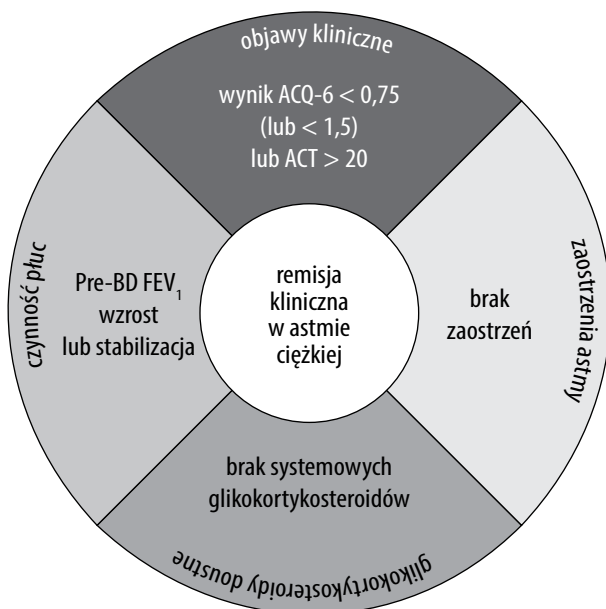
Całkowita remisja bez leczenia

kryteria jak obok utrzymujące się bez stosowania leczenia przeciwastmatycznego przez ≥ 12 miesięcy

RYCINA 2. Kryteria klinicznej i całkowitej remisji w trakcie leczenia i po terapii określone na drodze konsensusu ekspertów klinicznych GKS – glikokortykosteroidy.

uznano, że ocena ta musi być długofalowa (przynajmniej roczna). Co więcej, musi być możliwa do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej, a nie tylko służyć ocenie w warunkach badań klinicznych. Remisja powinna stanowić długoterminowy cel leczenia dotyczący wszystkich chorujących na astmę, niezależnie od ciężkości choroby i stosowanej terapii.

Ze względu na przedstawione powyżej założenia zdefiniowano następujące cztery rodzaje remisji (ryc. 2):



RYCINA 3. Remisja kliniczna astmy w trakcie lub bez leczenia. Uwaga: brak systemowych glikokortykosteroidów oznacza również redukcję ich dawki do koniecznej do kontynuowania z uwagi na objawy niewydolności kory nadnerczy

- 1) remisja kliniczna w trakcie leczenia,
- 2) remisja kliniczna bez leczenia,
- 3) remisja całkowita w trakcie leczenia,
- 4) remisja całkowita bez leczenia.

Remisja kliniczna (ryc. 3) oznacza spełnienie następujących warunków: brak przez ponad rok istotnych objawów astmy (uzyskanie dobrej kontroli choroby i brak zaostrzeń), optymalizacja i stabilizacja czynności płuc, brak konieczności przyjmowania GKS ogólnych, a także zgodna ocena lekarza i pacjenta co do uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie.

Remisja całkowita natomiast to sytuacja, w której chory spełnia kryteria odpowiedzi klinicznej, a dodatkowo można potwierdzić ustąpienie stanu zapalnego w obrębie dróg oddechowych i nadreaktywności oskrzeli.

Obserwowana w przypadku remisji zarówno klinicznej, jak i całkowitej poprawa musi utrzymywać się przez przynajmniej 12 miesięcy (ocena długofalowa).

Przyjmuje się, że chociaż remisja całkowita powinna być celem optymalnym, to jednak często może on być niemożliwy do osiągnięcia lub zmierzania. W takiej sytuacji remisja kliniczna wydaje się celem wartościowym i wystarczającym. Podobnie u wielu chorych nie uda się utrzymać remisji po odstawieniu wszystkich leków (remisja bez leczenia). W takim przypadku istotna poprawa utrzymująca się w trakcie leczenia, z wyłączeniem przewlekłego i doraźnego stosowania systemowych GKS, jest ważnym celem prowadzonej terapii.

Proponowane narzędzia oceny remisji obejmują:

- 1) objawy astmy: ocenie objawów, w tym ich ustępowaniu w trakcie leczenia, służy kwestionariusz kontroli astmy – ACQ (z wyboru test 6-punktowy, ponieważ

w przypadku ACQ-7 na punktację może mieć wpływ utrwalona obturacja) lub test kontroli astmy – ACT, przy czym zgodnie ze wstępnie przyjętymi założeniami o remisji mają świadczyć wartości $< 0,75$ dla ACQ i ≥ 20 dla ACT (obecnie w większości badań za wartość wystarczającą dla stwierdzenia remisji przyjmuje się $< 1,5$ dla ACQ, ponieważ wartość $< 0,75$ okazała się zbyt rygorystyczna). Uznano, że najważniejszy dla stwierdzenia remisji jest wpływ stosowanego leczenia na takie parametry, jak objawy/przebudzenia w nocy, samoocena pacjenta dotycząca kontroli astmy, a także obecność świstów.

- 2) stabilizacja i optymalizacja czynności płuc – to ogólne pojęcie wprowadzono, ponieważ dotąd nie ustalono wartości, która może być uznana za wystarczającą dla stwierdzenia remisji u pacjentów z długo utrzymującymi się objawami astmy, zwłaszcza biorąc pod uwagę indywidualną zmienność lub czas od rozpoznania astmy. Nie ma również wytycznych dotyczących parametrów, które miałyby być brane pod uwagę (FEV_1 przed czy po podaniu leku rozszerzającego oskrzela? Zmiana FEV_1 w stosunku do wyniku sprzed leczenia? Zmiana jako wartość bezwzględna czy poprawa procentowa?). W przeprowadzonych badaniach klinicznych można spotkać następujące kryteria oceny czynności płuc: wzrost PreBD FEV_1 o ≥ 100 ml; wartość FEV_1 po przyjęciu leku rozszerzającego oskrzela $\geq 80\%$ po 12 miesiącach terapii.
- 3) wycofanie się zmian zapalnych: redukcja liczby eozynofiliów, zmniejszenie FeNO – nie ustalono wartości docelowych dla biomarkerów stanu zapalnego. W przeprowadzonych analizach nie wykorzystano dotąd zmiany tych parametrów do oceny remisji.

Wyniki dotychczas przeprowadzonych analiz wskazują, że liczba chorych osiągających tak zdefiniowaną remisję kliniczną sięga od 14,5% do maksymalnie 30%.

ŚCIEŻKA REMISJI

Ustalenie ścieżki remisji wymaga dalszych obserwacji i badań. Obecnie wydaje się, że pierwszym krokiem jest osiągnięcie remisji klinicznej podczas leczenia, a dopiero w dalszej kolejności remisji całkowitej. Dlatego początkowym celem jest wyeliminowanie objawów, w tym zaostżeń, odstawienie przyjmowanych doraźnie i przewlekle systemowych GKS, a następnie zatrzymanie postępu choroby i uszkodzenia dróg oddechowych (remodeling). Powstały hipotezy, że uzyskanie całkowitej remisji mogłoby u wybranych pacjentów być podstawą do podjęcia próby odstawienia leczenia, przy czym brak nawrotu objawów w takim przypadku byłby tożsamy z wyleczeniem. Na razie jednak nie ma zdefiniowanych parametrów, które pozwoliłyby na wyodrębnienie takiej popu-

lacji, w której bezpiecznie można byłoby dokonać próby odstawienia leków bez obawy o nawrót objawów astmy. Z badania XPORT (odstawienie omalizumabu po 5 latach terapii) wiadomo, że być może taka grupa istnieje, ponieważ u części pacjentów nie obserwowano zaostrzeń astmy przez rok od zakończenia terapii, a wzrost stężenia wolnych IgE i zwiększenie ekspresji FcεRI na powierzchni bazofilów obserwowano tylko u części chorych. Niekorzystna prognostycznie okazała się w tej grupie chorych liczba eozynofiliów ≥ 300 komórek/ μ l. Problem ten na pewno wymaga dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Pojęcie kontroli choroby w dalszym ciągu stosowane w astmie mówi jedynie o aktualnym stanie pacjenta. Przeszło ono być najistotniejsze w ocenie odpowiedzi na leczenie w wielu przewlekłych schorzeniach zapalnych, w których w wyniku szerokiego zastosowania terapii modyfikujących przebieg choroby ustalono znacznie bardziej rygorystyczny cel terapii, jakim jest osiągnięcie remisji. Taka zmiana myślenia dokonuje się obecnie w astmie, co wynika z potwierdzonej dużej skuteczności leków biologicznych u wybranych chorych na astmę ciężką. Co więcej, potwierdzono już, że nowy cel – osiągnięcie remisji klinicznej – jest w astmie osiągalny. Przed szerszym wprowadzeniem pojęcia remisji astmy i zastosowania go w ocenie chorych konieczne jednak będzie dokonanie jego pełnego zdefiniowania. Można będzie tego dokonać na podstawie wyników nowych badań, a także już tych przeprowadzonych, dokonując oceny długoterminowego wpływu leczenia biologicznego na szereg omówionych powyżej parametrów. Dopiero wtedy możliwe stanie się uzyskanie odpowiedzi na pytanie o potencjał terapii biologicznych do zmiany naturalnego przebiegu astmy, w tym zapobiegania progresji choroby. Pozwolą one również na walidację zaproponowanej obecnie definicji i jej ujednolicenie, a być może również uzyskanie odpowiedzi na wiele wciąż istotnych pytań, takich jak:

- Jaka jest częstość remisji u chorych leczonych biologicznie z powodu astmy ciężkiej?
- Czy wczesne wprowadzenie leków biologicznych może modyfikować przebieg astmy i zatrzymać postępowanie choroby?
- Czy długotrwałe stosowanie leków biologicznych wpływa na czas remisji i zapobiega nawrotom?
- Czy u pacjenta, który osiągnął remisję w trakcie terapii biologicznej, możliwe jest odstawienie innych leków kontrolujących astmę?

Należy podkreślić, że jeśli remisja powinna w najbliższym czasie stać się celem leczenia astmy, to jej osiągnięcie nie eliminuje ryzyka wystąpienia ciężkich lub śmiertelnych zaostrzeń, a pełna ocena wymaga wykorzystania

obiektywnych metod określających aktywność choroby. Trzeba również pamiętać, że przewlekłe stosowanie systemowych GKS uniemożliwia ocenę remisji.

PRZYCZYNY NIEWIELKIEGO ODSETKA CHORYCH NA ASTMĘ CIĘŻKĄ LECZONYCH TERAPIĄ BIOLOGICZNĄ W POLSCE

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania astmy ciężkiej u chorych na astmę w Polsce wskazują na niewielki odsetek chorych na astmę ciężką, którzy otrzymują terapie biologiczne w ramach programu lekowego B.44 Narodowego Funduszu Zdrowia.

Przyczyny tych ograniczeń zależą od pacjenta, lekarza prowadzącego pacjenta i ośrodka prowadzącego program lekowy leczenia biologicznego astmy ciężkiej.

PRZYCZYNY ZALEŻNE OD PACJENTA

1. Brak świadomości istnienia nowoczesnego leczenia astmy opartego na terapii biologicznej.
2. Ograniczona dostępność do terapii biologicznej, zwłaszcza gdy pacjent pozostaje pod opieką jednostki niebędącej ośrodkiem klinicznym. Wiąże się to z koniecznością udania się do innej placówki oddalonej kilkadziesiąt lub kilkaset kilometrów od miejsca zamieszkania.
3. Lęk przed nową formą leczenia i efektami ubocznymi. Sformułowanie *leczenie biologiczne* nie jest dobrze przyjmowane przez pacjentów, może budzić lęk i wątpliwości, może sugerować formę terapii eksperymentalnej.
4. Przyzwyczajenie do obecnej formy terapii, brak chęci wprowadzenia zmian, szczególnie niebezpieczny przy przewlekłym przyjmowaniu dGKS.

PRZYCZYNY ZALEŻNE OD LEKARZA PROWADZĄCEGO

1. Brak świadomości potencjalnej skuteczności leczenia biologicznego pod warunkiem właściwego rozpoznania i właściwej kwalifikacji na podstawie endotypu astmy.
2. Przyzwyczajenie do dotychczas prowadzonej terapii z brakiem chęci do wprowadzania zmian.
3. Brak wystarczającej ilości czasu na przedyskutowanie z pacjentem kwestii związanych z podjęciem leczenia biologicznego.
4. Potencjalne trudności we wstępnej kwalifikacji pacjenta do włączenia do programu lekowego astmy ciężkiej uwarunkowanego złożonymi kryteriami kwalifikacji.
5. Brak koordynacji lub niewystarczająca koordynacja między ośrodkiem prowadzącym chorego na astmę

ciężką a ośrodkiem prowadzącym terapię biologiczną astmy w ramach programu lekowego.

PRZYCZYNY ZALEŻNE OD OŚRODKA PROWADZĄCEGO PROGRAM LEKOWY LECZENIA BIOLOGICZNEGO ASTMY CIĘŻKIEJ

1. Ograniczone możliwości organizacyjne jednostki związane z określoną liczbą personelu lekarskiego i pielęgniarskiego, jak również z warunkami lokalowymi; nieoptymalna organizacja leczenia biologicznego.
2. Brak koordynacji lub niewystarczająca koordynacja między lekarzem lub ośrodkiem prowadzącym chorego na astmę ciężką a lekarzem lub ośrodkiem prowadzącym terapię biologiczną astmy.
3. Niewystarczające działania rozpowszechniające świadomość istnienia leczenia biologicznego astmy ciężkiej wśród potencjalnych pacjentów oraz lekarzy lub ośrodków prowadzących chorych na astmę ciężką.
4. Niewłaściwa wstępna kwalifikacja przez lekarza lub ośrodek prowadzący pacjenta. Niewłaściwe rozpoznanie choroby przed wysłaniem do ośrodka prowadzącego programy lekowe i weryfikacja endotypu astmy.

DZIAŁANIA W OBSZARZE PACJENT – LEKARZ, LUB OŚRODEK PROWADZĄCY PACJENTA – LEKARZ, LUB OŚRODEK PROWADZĄCY PROGRAMY LEKOWE MAJĄCE NA CELU ZWIĘKSZENIE ODSETKA CHORYCH NA ASTMĘ CIĘŻKĄ LECZONYCH TERAPIĄ BIOLOGICZNĄ

1. Zwiększenie świadomości skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii biologicznych pod warunkiem właściwego rozpoznania choroby oraz właściwej kwalifikacji do programu lekowego.
2. Optymalizacja organizacji prowadzenia leczenia biologicznego w ośrodku prowadzącym programy lekowe – zwiększenie personelu lekarskiego i pielęgniarskiego, poprawa warunków lokalowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 189-98.
2. Adir Y, Humbert M, Saliba W. COVID-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids: nationwide real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148: 361-7.e13.
3. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2020; 75: 1023-42.

4. Agache I, Adkis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest* 2019; 130: 1493-503.
5. Gorbalenya AE, Baker SC, baric RS, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus. Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5: 536-44.
6. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1362-70.
7. Bargagli E, Madioni C, Olivieri C, et al. Churg-Strauss vasculitis in a patient treated with omalizumab. *J Asthma* 2008; 45: 115-6.
8. Bousquet J, Chiron R, Humbert M. Biologics in asthma: difficulties and drawbacks. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 1921-8.
9. Boyman O, Kaegi C, Adkis M, et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy* 2015; 70: 727-54.
10. Busse WW, Katial R, Gossage D, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1237-442.
11. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-96.
12. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, 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.
13. Cataldo D, Louis R, Michils A, et al. Severe asthma: oral corticosteroid alternatives and the need for optimal referral pathways. *J Asthma* 2020; 58: 448-58.
14. Chastek B, Korror S, Nagar SP, et al. Economic burden of illness among patients with severe asthma in a managed care setting. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22: 848-61.
15. Chen S, Golam S, Myers J, et al. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA steps 4 or 5 treatment. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 2075-88.
16. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1431-44.
17. Corren J, Weinstein S, Janka L, et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest* 2016; 150: 789-98.
18. Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1373-7.
19. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, et al. Long-term "real-life" safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: a nine-year study. *Respir Med* 2017; 130: 55-60.
20. Doroudchi A, Pathria M, Modena BD. Asthma biologics. Comparing trial designs, patient cohorts and study results. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 44-56.
21. FDA drug safety communication: FDA approves label changes for asthma drug Xolair (omalizumab), including describing slightly higher risk of heart and brain adverse events. 2014. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm414911.htm>. Accessed June 1, 2016.
22. Fitz Gerald JM, Bleecker ER, Bourdin A, et al. Two-year integrated efficacy and safety analysis of benralizumab in severe asthma. *J Asthma Allergy* 2019; 12: 401-15.
23. Fitz Gerald JM, Bleecker ER, Nair P, 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* 2016; 388: 2128-41.
24. García-Moguel I, Díaz Campos R, Alonso Charterina S, et al. COVID-19, severe asthma, and biologics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125: 357-9.e1.
25. GINA 2019 Global Strategy for Asthma Management and Prevention GINA – Revised 2019 www.ginasthma.org
26. GINA Difficult to treat and severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management V 2.0 April 2019 <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
27. Global Initiative for Asthma. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Interim guidance about COVID-19 and asthma, updated 30 Apr 2022. COVID-19 and asthma GINA 22_04_30 (ginasthma.org).
28. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available from: www.ginasthma.org.
29. Giovannini M, Mori F, Barni S, et al. Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose? *Ital J Pediatr* 2019; 45: 151.
30. Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ, Weller PF. The consequence of not having eosinophils. *Allergy* 2013; 68: 829-35.
31. Gotlib J. World Health Organization. Defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017; 92: 1243-59.
32. Harrison T, Canonica GW, Gemzoe K, et al. Late Breaking Abstract - Effectiveness and safety of mepolizumab in real-world clinical practice: the REALITI-A study. *Eur Respir J* 2019; 54: OA2104.
33. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 896-902.
34. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55: 1900588.
35. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-label-changes-asthma-drug-xolair-omalizumab-including> Access January 2020.
36. Humbert M, Taillé C, Mala L, et al.; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702523.
37. Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1489-95.
38. Iribarren C, Rothman KJ, Bradley MS, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: pooled analysis of patient-level data from 25 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1678-80.
39. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J* 2021; 57: 2003142.
40. Jacobsen EA, Helmers RA, Lee JJ, Lee NA. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood* 2012; 120: 3882-90.

41. Jahnz-Różyk K. Stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii w sprawie prowadzenia swoistej immunoterapii alergenowej oraz leczenia biologicznego astmy ciężkiej w okresie epidemii COVID-19. Access: <https://www.mp.pl/alergologia/aktualnosci/230225,stanowisko-konsultanta-krajowego-w-dziedzinie-alergologii>
42. Spergel JM, Toit GD, Davis CM. Might biologics serve to interrupt the atopic march? *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151: 590-4.
43. Jutel M, Torres MJ, Palomares O, et al. COVID-19 vaccination in patients receiving allergen immunotherapy (AIT) or biologics – EAACI recommendations. *Allergy* 2022; 77: 2313-36.
44. Katial RK, Bensch GW, Busse WW, et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: the role of biologic therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: S1-14.
45. Khan DA. Hypersensitivity and immunologic reactions to biologics: opportunities for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 115-20.
46. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1742-51.
47. Knight JM, Mandal P, Morlacchi P, et al. Small molecule targeting of the STAT5/6 Src homology 2 (SH2) domains to inhibit allergic airway disease. *J Biol Chem* 2018; 293: 10026-40.
48. Kowalski ML, Bartuzi Z, Bręborowicz A, et al. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2. Aktualizacja 1.06.2020. *Pol J Allergol* 2020; 7: 117-30.
49. Kruszewski J, Cichocka-Jarosz E, Czarnobilska E, et al. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące kwalifikacji osób z alergią i anafilaksją do szczepienia przeciw COVID-19. *Pol J Allergol* 2021; 8: 1-8.
50. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 162-9e2.
51. Leung E, Al Efraij K, FitzGerald JM. The safety of mepolizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 397-404.
52. Li J, Goulding M, Seymour S, Starke P. EXCELS study results do not rule out potential cancer risk with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 135: 289.
53. Lieberman PL, Umetsu DT, Carrigan GJ, Rahmaoui A. Anaphylactic reactions associated with omalizumab administration: analysis of a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 913-5.e2.
54. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 560-7.
55. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther* 2016; 38: 2058-70.
56. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 757-65.
57. Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB, et al. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab. *Adv Ther* 2022; 39: 2065-84.
58. Menzies-Gow A, Szefer SJ, Busse WW. The relationship of asthma biologics to remission for asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 1090-8.
59. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of biologics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 433-45.
60. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448-58.
61. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407-12.
62. Nucala labelling. Food and Drug Administration. First approval: 11/04/2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125526Orig1s000Lbl.pdf.
63. Nucala: EPAR – Product Information. European Medicines Agency. First published: 03/12/2015. https://www.ema.europa.eu/documents/productinformation/nucala-epar-product-information_en.pdf.
64. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Adkis M, Adkis CA. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12: 733-43.
65. Papaioannou AI, Fouka E, Tzanakis N, et al. SARS-CoV-2 infection in severe asthma patients treated with biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 2588-95.
66. Palomares O, Untertsmayr E, Gutermuth J, et al. Biologics in allergic diseases and asthma. Toward personalized medicine and precision: highlights of the 3rd EAACI Master Class on Biologics, San Lorenzo de El Escorial, Madrid, 2019. *Allergy* 2019.
67. Pavord I, Busse W, Israel E, et al. Dupilumab treatment leads to clinical asthma remission in patients with uncontrolled moderate-to-severe asthma with type 2 inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: AB4.
68. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-9.
69. Pelaia C, Busceti MT, Vatrella A, et al. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 58: 101830.
70. Pelaia C, Calabrese C, Vatrella A, et al. Benralizumab: from the basic mechanism of action to the potential use in the biological therapy of severe eosinophilic asthma. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 4839230.
71. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med* 2016; 111: 21-9.
72. Puéchal X, Rivereau P, Vinchon F. Churg-Strauss syndrome associated with omalizumab. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 364-6.
73. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 551-6.
74. Roufousse F. Targeting the interleukin-5 pathway for treatment of eosinophilic conditions other than asthma. *Front Med* 2018; 5: 49.
75. Roufousse FE, Kahn JE, Gleich GJ, et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 461-7.e1-5.
76. Kowalski ML, Bartuzi Z, Bręborowicz A, et al. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2. *Pol J Allergol* 2020; 7: 57-63.
77. Turner P, Ansotegui I, Campbell DE, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the World Allergy Organization

- Anaphylaxis Committee. World Allergy Organization Journal 2021; 14: 100517.
78. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-7.
 79. Upham JW, Le Lievre C, Jackson DJ, et al. Defining a severe asthma super-responder: findings from a Delphi process. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 3997-4004.
 80. Vaglio A, Moosig F, Zwerina J. Churg-Strauss syndrome: update on pathophysiology and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 24-30.
 81. Van Ganse E, Laforest L, Pietri G, et al. Persistent asthma: disease control, resource utilization and direct costs. *Eur Respir J* 2002; 20: 260-7.
 82. Versano S, Segev D, Shitrit D. Severe and non-severe asthma in the community: a large electronic database analysis. *Respir Med* 2017; 123: 131-9.
 83. Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, et al. Considerations on biologicals for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: an EAACI statement. *Allergy* 2020; 75: 2764-74.
 84. WHO/Europe Covid-19 vaccine programme monitor (shinyapps.io) (Access: 12.12.2022).
 85. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH). Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [III]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 21-40.
 86. Xolair labelling. Food and Drug Administration. First approval: 06/20/2003. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103976s5231_lbl.pdf
 87. Xolair: EPAR – Product Information. European Medicines Agency. First published: 13/08/2009. https://www.ema.europa.eu/documents/productinformation/xolair-epar-product-information_en.pdf.