

**PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER**

## **Ciężka, niekontrolowana astma alergiczna eozynofilowa – w poszukiwaniu najlepszej opcji terapeutycznej**

### Severe uncontrolled allergic eosinophilic asthma – looking for the best therapeutic option

Izabela Kupryś-Lipińska, Piotr Kuna

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

#### **STRESZCZENIE**

W niniejszym artykule autorzy analizują rolę immunoglobuliny E oraz eozynofiliów w etiologii i patogenezie astmy, a także ich wpływ na przebieg kliniczny. Omawiają problemy związane z terapią ciężkiej astmy oskrzelowej i nowe możliwości terapeutyczne. Przywołują stanowiska ekspertów dotyczące kryteriów kwalifikacji do terapii biologicznych oraz dyskutują kolejność zastosowania leków, zwłaszcza u chorych, u których występują jednocześnie fenotyp astmy alergicznej i eozynofilowej.

#### **SŁOWA KLUCZOWE**

ciężka, niekontrolowana astma, alergiczna astma, eozynofilowa astma, terapie biologiczne.

#### **ABSTRACT**

In this article the authors analyze in detail the clinical role of immunoglobulins E and eosinophils in the etiology and pathogenesis of asthma, and their impact on the course of asthma. They discuss problems related to the treatment of severe bronchial asthma and new therapeutic options. They recall the positions of experts on the criteria for qualifying for biological therapies and discuss the order of drug use, especially in the group of patients presenting simultaneously the phenotype of allergic and eosinophilic asthma.

#### **KEY WORDS**

severe uncontrolled asthma, allergic asthma, eosinophilic asthma, biological.

#### **ADRES DO KORESPONDENCJI**

Izabela Kupryś-Lipińska, Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 w Łodzi, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź,  
e-mail: [izabela.kuprys-lipinska@umed.lodz.pl](mailto:izabela.kuprys-lipinska@umed.lodz.pl)

## PROBLEMY W ASTMIE CIĘŻKIEJ

Problem ciężkiej, niekontrolowanej astmy z pozoru może wydawać się marginalny, bo odsetek pacjentów z tą postacią choroby szacowany jest na poziomie ok. 5%. Gdy spojrzymy jednak z perspektywy pacjenta i jego rodziny, dostrzeżemy jak bardzo ta choroba zmienia ich życie poprzez uporczywe objawy i ograniczoną wydolność wysiłkową, wpływ choroby na zdolność do pracy zarobkowej, częste hospitalizacje, złą jakość życia i lęk o życie. Pacjenci chorujący na ciężką astmę ponoszą 4-krotnie wyższe ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby i 2-krotnie częściej korzystają z doraźnej pomocy medycznej oraz 4-krotnie częściej są niezdolni do wykonywania pracy zawodowej powyżej 5 dni roboczych [1] w porównaniu z osobami o łagodnym przebiegu choroby.

Ciężka, niekontrolowana astma stanowi również poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego z uwagi na wysokie koszty leczenia, bo choć choruje na nią niewielki odsetek pacjentów, to ich leczenie pochłania ponad 50% środków związanych z opieką na chorych na astmę w ogóle. Z raportu Fińskiego Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej wynika, że roczny koszt leczenia chorego z ciężką astmą jest w Finlandii 13 razy wyższy niż pacjenta z astmą łagodną, a roczne wydatki związane z leczeniem 20% chorych, u których rozpoznano astmę ciężką, stanowiły aż 60% wszystkich kosztów ponoszonych przez państwo na diagnostykę i leczenie astmy [2]. Najdroższe jest leczenie szpitalne. W Stanach Zjednoczonych aż 51,2% wydatków na leczenie astmy stanowią koszty związane z hospitalizacją, 10,5% pochłania pomoc doraźna, 18,4% leczenie ambulatoryjne, a 19,9% to dotacje do leków [3].

W kalkulacjach rzadko bierze się pod uwagę niemałe koszty pośrednie związane z absencją chorobową, prezentyzmem, świadczeniami rentowymi, przedwczesnymi zgonami, kosztami leczenia powikłań choroby i jej farmakoterapii, a powikłania po farmakoterapii glikokortykosteroidami (GKS) ogólnymi są częste i znacznie wpływają na stan zdrowia chorego i obciążenie zasobów służby zdrowia.

W obserwacjach własnych u ponad 50% pacjentów leczonych ogólnymi GKS przewlekle lub w postaci co najmniej 2 kursów w roku można było stwierdzić powikłania steroidoterapii, takie jak trudne do kontroli nadciśnienie tętnicze i cukrzyca odpowiednio u 19% i 15%, osteoporoza u 13%, zaćma leczona operacyjnie u 6%, jaskra u 4%, sylwetka cushingoidalna u 17%, niewydolność kory nadnerczy u 2% i inne powikłania u 8%.

Analiza bazy danych (Clinical Practice Research Datalink) zawierających informacje dotyczące chorobowości w Wielkiej Brytanii [4] wykazała, że stosowanie GKS ogólnych zwiększa ponad 2-krotnie ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, 1,5-krotnie ryzyko wystąpienia wrzo-

dów trawiennych i zaburzeń afektywnych oraz w istotnym stopniu: pólpaśca, zdarzeń sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu 2 i osteoporozy, jak również zaćmy.

W innym brytyjskim badaniu stwierdzono, przy przyjmowaniu doustnym GSK ryzyko rozwoju zdarzeń naczyniowo-sercowych (niewydolności serca, zawałów, udarów) rośnie ponad 2,5-krotnie [5].

Dane z USA są jeszcze bardziej alarmujące. Dowodzą, że nawet jednorazowe, krótkie, trwające mniej niż 30 dni zastosowanie GKS ogólnych zwiększa ponad 5-krotnie ryzyko wystąpienia sepsy w ciągu 30 dni od zastosowania leczenia, ponad 3-krotnie ryzyko rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i prawie 2-krotnie ryzyko złamań patologicznych. Podwyższone ryzyko utrzymywało się również przy dawkach poniżej 20 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon [6].

W prospektywnym badaniu przeprowadzonym we Francji, po 3 miesiącach od włączenia leczenia prednizonem w dawce co najmniej 20 mg objawy lipodystrofii zgłaszało 63% pacjentów. Zaburzenia neuropsychiatryczne, w tym wymagające hospitalizacji, wystąpiły u 52,5% pacjentów, zmiany skórne posteroïdowe u 46,2% (częściej u kobiet), skurcze mięśni u 32,5%, osłabienie siły mięśniowej u 15%, nadciśnienie tętnicze *de novo* u 8,7% pacjentów, a dodatkowo 39 kobiet przed menopauzą zgłosiło zaburzenia miesiączkowania [7].

Ciężkim i groźnym, często niezdiagnozowanym objawem niepożądanym po systemowej glikokortykosteroidoterapii jest wtórna niewydolność kory nadnerczy. Może ona występować nawet u chorych, którzy nie mają zewnętrznych objawów zespołu Cushinga [8].

Chen i wsp. [9] na podstawie bazy danych mieszkańców prowincji British Columbia w Kanadzie oszacowali bezpośrednie koszty związane z leczeniem chorób współwystępujących u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku astmy. Analizę przeprowadzono na podstawie bazy danych. Całkowity średni koszt leczenia chorego na astmę oszacowano na 1058 \$ rocznie: 134 \$ to koszty bezpośrednio związane z leczeniem astmy, a 689 \$ chorób współistniejących, z czego najwięcej generowały choroby psychiczne.

W Europie szacunkowe koszty pośrednie generowane przez chorych na astmę wynoszą 13,9 mld ECU, przy 6,5 mld ECU wydatków bezpośrednich związanych z opieką nad pacjentem chorującym na astmę [10]. Dane polskie z 2012 roku mówią o średnim koszcie pośrednim mierzonym metodą kapitału ludzkiego 17 579,18 zł/pacjenta rocznie, przy koszcie bezpośrednim 3240,88 zł/pacjenta rocznie [11].

## TERAPIE BIOLOGICZNE

Dynamiczny postęp w naukach podstawowych i odkrycie mechanizmów zapalenia dróg oddechowych w astmie

spowodowały pojawienie się nowych leków blokujących wybiórczo szlaki reakcji zapalnej. Są nimi leki biologiczne – produkty farmaceutyczne pochodzenia białkowego wytwarzane w żywych organizmach. W astmie stosowane są obecnie humanizowane przeciwciała monoklonalne wytwarzane w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego lub szpiczaka mysiego klasy IgG (IgG1 lub IgG4) neutralizujące mediatory reakcji zapalnej lub blokujące ich receptory w celu zakłócenia szlaków, które prowadzą do rozwoju stanu zapalnego odpowiadającego za objawy astmy. Ich efektywność zależy od właściwego rozpoznania fenotypu astmy i przyjętych kryteriów kwalifikacji pacjentów do tych terapii.

Pierwszym przeciwciałem monoklonalnym zarejestrowanym do leczenia astmy był omalizumab – przeciwciałem monoklonalne anty-IgE. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzyskał najpierw w Australii w 2002 roku, później w 2003 roku w USA i w 2005 roku w Unii Europejskiej. Wskazaniem do jego stosowania jest ciężka, przewlekła, niekontrolowana astma alergiczna z uczuleniem na alergeny całoroczne. W 2015 roku do leczenia ciężkiej, niekontrolowanej astmy eozynofilowej zostały wprowadzone przeciwciała anty-IL5 (mepolizumab), a w 2016 roku drugi lek z tej samej grupy (reslizumab). W 2018 roku wszedł na rynek benralizumab również stosowany w terapii ciężkiej, niekontrolowanej astmy eozynofilowej, ale o odmiennym mechanizmie działania od wcześniejszych w tej grupie leków, ponieważ jest przeciwciałem skierowanym przeciw receptorowi dla IL-5 (łańcuchowi  $\alpha$  IL5R), a nie samej IL-5. Również w 2018 roku w USA, a w 2019 roku w Unii Europejskiej rejestrację we wskazaniu ciężka niekontrolowana astma oskrzelowa uzyskał dupilumab. W Europie zarejestrowany jest do stosowania u pacjentów z astmą eozynofilową, a w USA również w steroidozależnej astmie. Jego mechanizm różni się od poprzednich zalecanych w astmie eozynofilowej, gdyż jest przeciwciałem skierowanym przeciwko receptorowi dla IL-4 i IL-13 (łańcuchowi  $\alpha$  IL4R).

Efektym klinicznym działania tych leków biologicznych jest zmniejszenie objawów astmy i zapotrzebowania na leki ratunkowe, zmniejszenie częstości i ciężkości zaostrzeń, w tym konieczności hospitalizacji, zmniejszenie zapotrzebowania na doustne GKS i poprawa jakości życia chorych na ciężką postać astmy [12].

Eksperti GINA zalecają zastosowanie terapii biologicznej na 5 stopniu intensywności leczenia, zanim zostaną włączone doustne GKS, a jej włączenie w aktualnych zaleceniach poprzedzone ma być fenotypowaniem [13].

## FENOTYPY ASTMY CIĘŻKIEJ

Fenotyp (gr. *phainomai* – przejawiać; *typos* – wzór, norma) to zespół cech morfologicznych, fizjologicznych

i behawioralnych organizmu wynikających z interakcji pomiędzy jego materiałem genetycznym i otaczającym go środowiskiem [14]. Fenotyp odpowiada obrazowi klinicznemu choroby. Paradoksem fenotypów jest fakt, że różne genotypy mogą prowadzić do takiego samego fenotypu i taki sam genotyp może być odpowiedzialny za różne fenotypy. Dlatego rola fenotypów w przebiegu chorób i odpowiedzi na leczenie jest wciąż dyskutowana.

Astma oskrzelowa jest uwarunkowana wielogenowo i wieloczynnikowo, a interakcje pomiędzy genotypem i środowiskiem prowadzą do rozwoju zróżnicowanego obrazu klinicznego i przebiegu choroby, w tym odpowiedzi na leczenie. Dla podkreślenia tego zjawiska eksperci GINA w definicji astmy wskazali na jej heterogenność.

W identyfikacji fenotypu astmy oceniamy obraz kliniczny choroby, kierując się takimi parametrami, jak cechy kliniczne (wiek, rasa, początek choroby, czynniki prowokujące, np. alergeny, objawy), cechy fizjologiczne (drożność górnych i dolnych dróg oddechowych i ich nadreaktywność), cechy morfologiczne (hipertrofia mięśniówki gładkiej oskrzeli, uszkodzenia nabłonka dróg oddechowych, produkcja śluzu, polipy nosa, zapalenie eozynofilowe i neutrofilowe), zmiany w badaniach obrazowych (pogrubienie ściany oskrzeli, zmiany w zatokach obocznych nosa), istotne klinicznie punkty końcowe (zaostrzenia, utrata funkcji płuc, nawroty polipów nosa) i odpowiedź na leczenie (odpowiadający lub nieodpowiadający, steroidowrażliwy lub steroidooporny).

Cechą fenotypów jest ich plastyczność wynikająca ze zmiennego wpływu środowiska na organizm, zmieniających się mechanizmów zapalenia w wyniku różnej aktywności i hamowania aktywności genów. Może to prowadzić do nasilenia się choroby lub jej obrazu klinicznego, co należy uwzględnić w terapii chorego, stale monitorując odpowiedź na leczenie.

W przypadku rozwoju terapii biologicznych identyfikacja fenotypu klinicznego astmy nabiera istotnego znaczenia, ponieważ na nich opierają się wskazania rejestracyjne, co oznacza, że w konkretnych fenotypach udowodniono ich skuteczność. Terapie biologiczne działają wybiórczo na mechanizmy zapalenia leżącego u podłoża astmy i będącego przyczyną objawów klinicznych, czyli w określonych endotypach, którego wykładnikiem klinicznym są fenotypy. Obecnie mamy dostępne terapie dedykowane fenotypom astmy alergicznej, eozynofilowej i zapaleniu typu 2. W leczeniu astmy alergicznej zastosowanie mają monoklonalne przeciwciała anty-IgE (omalizumab), w astmie eozynofilowej zarejestrowane są przeciwciała anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) i anty-IL5R (benralizumab) oraz anty-IL4R (dupilumab), które też można stosować szerzej w astmie o zapaleniu typu 2 i u chorych steroidozależnych. Należy jednak pamiętać, że alergii towarzyszy eozynofilia i rozwój zapalenia typu 2,

dlatego w astmie alergicznej eozynofilowej efektywne są monoklonalne przeciwciała anti-IgE (omalizumab).

Właściwa identyfikacja fenotypu jest kluczowa dla efektywności tego typu terapii. Pomocne w tym mają być biomarkery, które łączą endotypy z fenotypami. Problemem jest fakt, że fenotypy określane są za pomocą różnych parametrów, np. kliniczne (alergia) i morfologiczne (eozynofile we krwi obwodowej) nakładają się, gdyż nie są to cechy wykluczające się. Tak jak już wcześniej zasygnalizowano, alergii towarzyszy eozynofilia i chory z astmą alergiczną lub eozynofilową może spełniać kryteria wyboru kilku terapii biologicznych, a lekarz stoi przed dylematem, na którą z nich zdecydować się, by uzyskać optymalny efekt kliniczny.

W takiej sytuacji trzeba się odwołać do wiedzy o mechanizmach inicjujących i podtrzymujących zapalenie w astmie oraz oprzeć się na rekomendacjach ekspertów, znajomości obrazu klinicznego astmy u danego pacjenta i na własnym doświadczeniu. Pierwsze i drugie zagadnienie postaramy się przybliżyć w niniejszym artykule.

## ALERGIA JAKO CZYNNIK ETIOPATOGENETYCZNY ASTMY

Z danych epidemiologicznych wynika, że w większości przypadków astma, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, ma etiologię alergiczną. Już pod koniec lat 80. XX wieku Burrows i wsp. [15] zaobserwowali liniową zależność między całkowitym stężeniem IgE w surowicy a ryzykiem zachorowania na astmę [16]. Carroll i wsp. potwierdzili, że poziom cIgE jest istotnie wyższy u dzieci chorujących na astmę w porównaniu ze zdrowymi i koreluje z jej ciężkością. Sherenian i wsp. [17] wykazali, że dzieci, które z powodu astmy wymagały leczenia szpitalnego, miały wyższe poziomy cIgE w porównaniu z grupą kontrolowaną ambulatoryjnie. Co więcej zarówno Fregonese i wsp. [18], jak i den Otter i wsp. [19] wykazali zwiększoną ekspresję receptora o wysokim powinowactwie do IgE (FcεRI) w drzewie oskrzelowym pacjentów, którzy zmarli z powodu ataku astmy. W badaniu SARP [20] 71% pacjentów chorych na ciężką astmę miało w punktowych testach skórnych dodatni odczyn na co najmniej jeden alergen. W badaniu TENOR [21] jeszcze więcej, bo prawie 94% chorych na ciężką astmę, miało co najmniej jeden test dodatni, 75% młodocianych pacjentów objawy alergicznego nieżyty nosa, a 25% atopowego zapalenia skóry. U pacjentów z dodatnimi testami znacznie częściej astmie towarzyszył alergiczny nieżyt nosa i atopowe zapalenie skóry niż u pacjentów z ujemnymi testami. W tej grupie również alergeny, takie jak kurz, pyłki, alergie zwierzęce i pleśni, znacznie częściej prowokowały objawy astmy niż w grupie z ujemnymi testami.

Ciekawe obserwacje przeprowadził zespół Takhary i wsp. [22]. Badacze pobierali bioptaty z oskrzeli od

chorych na astmę atopową i nieatopową oraz od zdrowej kontroli i analizowali zjawisko przełączania syntezy klas immunoglobulin. Zauważyli, że w błonie śluzowej oskrzeli dochodzi miejscowo do przełączenia klas produkowanych przeciwciał w kierunku syntezy IgE u pacjentów chorujących na astmę oskrzelową niezależnie od statusu atopii. Humbert i wsp. [23] badając bioptaty oskrzeli u chorych na astmę, stwierdzili, niezależnie od statusu atopii, zwiększoną liczbę komórek FcεRI-dodatnich w błonie śluzowej oskrzeli oraz komórek wykazujących ekspresję IL-4 (kofaktora syntezy IgE) i mRNA dla niej [24], a także korelację IL-4 mRNA z całkowitym IgE w surowicy [25].

## EOZYNOFILE JAKO KOMÓRKI EFEKTOROWE W ZAPALENIU ALERGICZNYM I ASTMIE OSKRZELOWEJ

Eozynofile są jednymi z najważniejszych komórek nacieku zapalnego fazy późnej reakcji alergicznej oraz przewlekłego procesu zapalnego w astmie oskrzelowej. Wraz z mastocytami, z którymi tworzą ścisły związek funkcjonalny i fizyczny, odgrywają kluczową rolę w podtrzymywaniu zapalenia alergicznego.

Powstają w szpiku, skąd migrują z krwią do tkanek. Istotną rolę w różnicowaniu, dojrzewaniu i mobilizacji eozynofiliów ze szpiku do krążenia odgrywają IL-3, IL-5 i GM-CSF, z których IL-5 ma najsilniejsze i najbardziej swoiste działanie na eozynofile. Te hemopoetyczne cytokiny produkowane są w miejscu reakcji alergicznej, głównie przez mastocyty i limfocyty, i oddziałują na szpik endokryny. Dodatkowo pobudzone w wyniku reakcji alergicznej limfocyty T mogą migrować do szpiku i tam miejscowo wydzielać IL-5. Do tkanek docelowych eozynofile migrują pod wpływem chemokin, tj. eotaksyny, MCP-5, MIP-1α oraz RANTES wytwarzanych i wydzielanych m.in. przez uszkodzone komórki nabłonka dróg oddechowych i aktywowane w czasie wczesnej reakcji alergicznej mastocyty. W miejscu toczącego się procesu zapalnego eozynofile są aktywowane i same uwalniają prozapalne mediatory o właściwościach para- i autokryny. W wyniku ich degranulacji uwalniają się mediatory, które powodują skurcz mięśniówki gładkiej, przekrwienie i obrzęk śluzówki, pobudzenie gruczołów śluzowych i komórek kubkowych do produkcji śluzu, uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych i stymulację zakończeń nerwowych. W ten sposób przyczyniają się do wystąpienia objawów astmy oskrzelowej oraz rozwoju przewlekłego zapalenia dróg oddechowych oraz uczestniczą w remodelingu [26].

Obecność eozynofiliów w nacieku komórkowym w oskrzelach jest charakterystyczną cechą zapalenia u chorych na astmę. Stwierdza się je nawet u pacjentów chorujących na astmę w okresie remisji klinicznej [27]. W ba-

daniach na bioptatach pobranych z dróg oddechowych od osób chorujących na astmę wykazano zwiększoną liczbę eozynofiliów i bazofiliów w stosunku do osób zdrowych, niezależnie od statusu atopii [28]. Ponadto zaobserwowano, że osoby chorujące na astmę w nacieku zapalnym błony śluzowej oskrzeli mają zwiększoną liczbę komórek wykazujących ekspresję zarówno mRNA dla IL-5, jak i samego białka niezależnie od statusu atopii [24, 29].

Dowodem na aktywną rolę eozynofiliów w rozwoju późnej fazy reakcji astmatycznej są wyniki badań pokazujące korelację między stężeniem ECP a intensywnością późnej fazy reakcji astmatycznej [30].

W badaniach autopsyjnych przeprowadzonych u pacjentów, którzy zmarli z powodu ataku astmy, w ścianie oskrzeli oraz w wydzielinie w ich świetle stwierdzono liczne eozynofile, z często towarzyszącą temu zjawisku eozynofilią we krwi obwodowej. Zjawiska te obserwowano u pacjentów zarówno atopowych, jak i nieatopowych [31]. Naciek eozynofilowy w błonie oskrzeli jest bardziej nasilony u chorych na astmę, którzy mają objawy, w porównaniu z chorymi bez objawów [32]. Liczba eozynofiliów w nacieku zapalnym oskrzeli istotnie wzrasta po stymulacji alergenem i towarzyszy mu zwiększenie liczby limfocytów oraz komórek, w których dochodzi do ekspresji mRNA dla IL-5 i GM-CSF [33]. Eozynofilia tkankowa koreluje z liczbą eozynofiliów w bronchoaspiracie i BAL oraz w płwocinie [34]. Ponieważ płwocinę można pobrać nieinwazyjnie, jest ona cennym źródłem do monitorowania obecności i ciężkości zapalenia dróg oddechowych w astmie.

W badaniu Boulaya i wsp. prowokacja wziewna alergenem pacjentów chorujących na łagodną alergiczną astmę powodowała wzrost liczby eozynofiliów w płwocinie w pierwszej dobie po prowokacji, a u chorych na alergiczny nieżyt nosa prowokacja niskimi dawkami alergenu wzrost liczby eozynofiliów w drugiej dobie, który utrzymywał się do tygodnia od prowokacji [35].

W innym badaniu wykazano, że liczba eozynofiliów w płwocinie u chorych na astmę ściśle koreluje ze stopniem nasilenia astmy, jak również z ryzykiem wystąpienia i nasileniem zaostrzeń [36]. Dlatego u pacjentów z nawracającymi zaostrzeniami astmy leczenie przeciwzapalne oparte na wyniku cytologicznym indukowanej płwociny z oceną obecności eozynofiliów jest bardziej skuteczne niż prowadzone na podstawie objawów i czynności płuc [37].

Eozynofilowemu zapaleniu dróg oddechowych w astmie zwykle towarzyszy łagodna eozynofilia we krwi obwodowej, chociaż eozynofilia w tkankach, w wydzielinie z nosa, w płwocinie i w BAL-u jest zazwyczaj istotnie wyższa [38]. Krew jednak jest łatwiejszym materiałem do pobrania i analizy. W badaniach Pignattiego i wsp. wykazano wysoko dodatnią korelację między liczbą eozynofiliów we krwi obwodowej i w płwocinie u chorych

na astmę [39]. W badaniach, w których chorym na astmę alergiczną wykonywano prowokacje wziewne z alergenem, stwierdzono wzrost liczby eozynofiliów we krwi obwodowej zarówno we wczesnej [40], jak i późnej fazie reakcji alergicznej [41] u znacznego odsetka pacjentów, zwłaszcza w fazie późnej.

Liczba eozynofiliów we krwi obwodowej jest znanym czynnikiem predykcyjnym zaostrzeń astmy. W badaniu Kimury i wsp. [42] pacjenci z częstymi ciężkimi zaostrzeniami astmy mieli wyższe liczby eozynofiliów we krwi obwodowej i stężenie tlenku azotu (NO) w powietrzu wydychanym niż grupa bez zaostrzeń. W badaniu Vedla-Krogha i wsp. [43] liczba eozynofiliów we krwi obwodowej powyżej  $0,29 \times 10^9/l$  okazała się czynnikiem ryzyka wystąpienia umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń.

Rolę eozynofiliów w zaostrzeniach potwierdzają badania dotyczące efektywności terapii antyeozynofilowych. Jak pokazują metaanalizy, terapie antyeozynofilowe skierowane przeciwko IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub łańcuchowi  $\alpha$  receptora dla IL-5 (benralizumab) redukują liczbę ciężkich zaostrzeń o połowę [44]. Efektywność terapii antyeozynofilowych potwierdzono zarówno w astmie atopowej, jak i nieatopowej, bez istotnej różnicy pomiędzy grupami [45, 46].

Celną obserwacją są przypadki alergii wziewnej, astmy, w tym ciężkiej, zakończonych zgonem, anafilaksji, pokrzywki i nadwrażliwości na leki u osób z eozynofilią [47] (również obserwacje własne). Dowodzą one, że jeśli eozynofile mogą mieć wpływ na stopień ciężkości choroby alergicznej, to nie decydują o wystąpieniu reakcji alergicznej nawet zagrażającej życiu. Ma to swoje implikacje terapeutyczne dotyczące efektywności terapii biologicznych w profilaktyce i leczeniu chorób o etiologii alergicznej oraz reakcji anafilaktycznych. Dodatkowym argumentem za stosowaniem terapii anty-IgE u pacjentów z astmą alergiczną eozynofilową jest wpływ tej terapii na zapalenie eozynofilowe.

## WPLYW OMALIZUMABU NA EOZYNOFIŁIĘ OBWODOWĄ I TKANKOWĄ U CHORYCH NA ASTMĘ W BADANIACH KLINICZNYCH, OBSERWACYJNYCH I OPISACH PRZYPADKÓW

Podstawowy mechanizm działania omalizumabu wiąże się z blokowaniem wolnych IgE i uniemożliwianiem ich przyłączania się do swoistych dla nich receptorów o wysokim powinowactwie dla IgE zlokalizowanych głównie na komórkach tucznych i bazofilach. Jednak zakres działania omalizumabu jest znacznie szerszy, ponieważ może oddziaływać również na komórki nacieku zapalnego, w tym na eozynofile. Komórki te mają na swojej powierzchni receptory dla IgE o wysokim i niskim powinowactwie, ale wpływ omalizumabu na

eozynofile jest głównie pośredni i wynika z hamowania produkcji cytokin prozapalnych przez komórki tuczne, bazofile i limfocyty pomocnicze profilu Th2, m.in. IL-5. Jej oddziaływanie na eozynofile warunkuje wiele etapów rozwoju życia tych komórek od ich różnicowania się w szpiku, przez migrację do krwi, aktywację w tkankach i apoptozę.

W badaniu Djukanović i wsp. terapia omalizumabem przez 16 tygodni powodowała istotną redukcję liczby eozynofili w płwocinie i w warstwie podśluzowej oskrzeli u chorych na łagodną i umiarkowaną astmę oskrzelową.

W badaniu Rensen i wsp. omalizumab hamował poalergenową eozynofilię w płwocinie i naciek eozynofili w śluzówce oskrzeli w ciągu 24 godzin od prowokacji po 12 tygodniach leczenia omalizumabem [48, 49].

W badaniu Nogi i wsp. [50] terapia omalizumabem istotnie redukowała odsetek eozynofili w krwi obwodowej w 16. i 52. tygodniu od jej rozpoczęcia. Tatak i wsp. [51] obserwowali natomiast istotną redukcję liczby eozynofili w płwocinie indukowanej oraz stężenia FeNO po 16 tygodniach terapii omalizumabem u chorych na ciężką, niekontrolowaną astmę oskrzelową.

W zbiorczej analizie Massanariego [52] obejmującej 5 badań klinicznych oceniających skuteczność omalizumabu u pacjentów z przewlekłą umiarkowaną lub ciężką astmą alergiczną liczba eozynofili w krwi obwodowej na koniec badania, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, była zmniejszona jedynie u chorych otrzymujących omalizumab z większym spadkiem obserwowanym u pacjentów, u których poziom wolnych IgE w surowicy po leczeniu był niższy niż 50 ng/ml. Badacze ci stwierdzili również korelację między zależnym od działania omalizumabu zmniejszeniem eozynofili w krwi obwodowej i różnymi parametrami klinicznymi, takimi jak występowanie ciężkich zaostrzeń, wartość  $FEV_1$ , odpowiedź na leczenie omalizumabem ocenianą przez lekarzy w skali GETE.

Zietkowski i wsp. [53] wykazali istotne zmniejszenie liczby eozynofili i ECP w krwi obwodowej, poziomu FeNO, które korelowały ze zmniejszeniem stężenia eotaksyny w kondensacie powietrza wydechowego w wyniku terapii omalizumabem. Skiepmo i wsp. [54] zaobserwowali natomiast, że redukcja liczby eozynofili w krwi obwodowej pod wpływem terapii omalizumabem o 50% w stosunku do wartości wyjściowej wiąże się z niższą częstością występowania ciężkich zaostrzeń w porównaniu z grupą z mniejszym obniżeniem liczby eozynofili. Autorzy tej pracy sugerują, że monitorowanie liczby eozynofili w krwi obwodowej w trakcie terapii omalizumabem może być użytecznym markerem dobrej odpowiedzi na ten lek i predyktorem przyszłych zaostrzeń.

Jak pokazują powyższe dane kliniczne skuteczność omalizumabu w astmie koreluje z poziomem eozynofili

w krwi obwodowej i oskrzelach oraz ich aktywnością, dlatego ten mechanizm działania leku w astmie wydaje się co najmniej równie istotny jak bezpośrednie blokowanie ścieżki IgE-zależnej [55].

Doświadczenia własne autorów pokazują, że omalizumab jest wysoce efektywny u chorych na astmę alergiczną z hipereozynofilią w krwi obwodowej i w tkankach. Autorzy opisali przypadek chorego na niekontrolowaną, ciężką astmę alergiczną uczulonego na roztocze kurzu domowego i *Alternaria* z hipereozynofilią obwodową (1700 Eo/ $\mu$ l) i tkankową (w BAL-u Eo 56%), u którego leczenie wysokimi dawkami GKS wziewnych i ogólnych nie przynosiło normalizacji liczby eozynofili [56]. Włączenie do terapii omalizumabu przyniosło istotną poprawę kontroli choroby przy 4-krotnej redukcji zapotrzebowania na GKS ogólne. U chorego uzyskano także normalizację liczby eozynofili w krwi obwodowej. U innej naszej pacjentki chorującej na ciężką, niekontrolowaną astmę alergiczną ze współtowarzyszącą przewlekłą pokrzywką i zagrażającym życiu obrzękiem naczynioruchowym oraz nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne i hipereozynofilią w krwi obwodowej obserwowaliśmy normalizację liczby eozynofili w trakcie leczenia omalizumabem mimo redukcji dobowej dawki GKS ogólnych [57].

Podobne wyniki leczenia omalizumabem u chorych na astmę z utrzymującą się eozynofilią w krwi obwodowej otrzymali Pelaia i wsp. [58]. Do obserwacji włączyli 5 chorych, u których średni % Eo/WBC  $\pm$  SD wynosił  $15,9 \pm 8,0\%$ ; Eo  $1,588.0 \pm 956,9$  komórek/ $\mu$ l pomimo długotrwałego stosowania GKS wziewnych i ogólnych. Po 16 tygodniach leczenia omalizumabem liczba eozynofili w krwi obwodowej istotnie zmniejszyła się (średnia  $\pm$  SD:  $6,3 \pm 2,3\%$  całkowitej liczby leukocytów; liczby bezwzględne:  $462,0 \pm 262,3/\mu$ l) przy jednoczesnym zmniejszeniu dobowej dawki GKS doustnych i zmniejszeniu liczby zaostrzeń.

Liczba eozynofili w terapii astmy oceniana była również jako czynnik predykcyjny przyszłej odpowiedzi na leczenie.

W badaniu EXTRA przeprowadzonym przez Hananię i wsp. [59] osiągnięto istotną klinicznie redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy (o 56%) w wyniku terapii omalizumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, ale tylko w grupie z wysoką eozynofilią w krwi obwodowej definiowaną jako  $\geq 260$  eozynofili/ $\mu$ l. Podobny efekt obserwowano dla FeNO i stężenia perioistiny w surowicy, które uważane są za biomarkery eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych.

W badaniu Bussego i wsp. [60] taką zależność potwierdzono dla poziomu 300 eozynofili/ $\mu$ l u pacjentów chorujących na astmę leczonych GKS wziewnymi w szerokim zakresie dawek dobowych w monoterapii lub w po-

łączeniu z innymi lekami kontrolującymi. Jednak w badaniu PROSPERO prowadzonym w warunkach *real-life* nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy w efektywności terapii omalizumabem pod względem wpływu na częstość zaostrzeń w grupie z wyjściowym poziomem eozynofiliów poniżej 300 komórek/ $\mu$ l w stosunku do grupy z wyższymi poziomami eozynofiliów.

We wszystkich przytoczonych tu badaniach poziomy eozynofiliów przyjęte do analizy były predefiniowane.

W badaniu własnym autorów analizę statystyczną opracowano w celu wyznaczenia poziomu eozynofiliów we krwi obwodowej, który może być użytecznym czynnikiem prognostycznym dobrej odpowiedzi na omalizumab mierzonej redukcją liczby ciężkich zaostrzeń. Z krzywej ROC wyznaczono punkt odcięcia na poziomie 170 komórek/ $\mu$ l, dla którego czułość wyniosła 0,62, a swoistość 0,81. Pozytywna wartość predykcyjna dla tego prognozy odcięcia wyniosła 0,87, a negatywna 0,5. Bez względu na redukcja ryzyka dla tego poziomu osiągnęła 37%, a liczba chorych, którą należy leczyć, by uzyskać redukcję zaostrzeń (NNT), zaledwie 3 [61].

Casale i wsp. [62] stwierdzili, że efektywność terapii omalizumabem istotnie wzrasta wraz z poziomem eozynofiliów i tak przy poziomie powyżej 400 eozynofiliów/ $\mu$ l redukcja zaostrzeń wyniosła -74%, w porównaniu z redukcją -55% przy poziomie poniżej 200 eozynofiliów/ $\mu$ l.

Powyższe badania i obserwacje pokazują, że eozynofilia we krwi obwodowej, która odpowiada eozynofilii w płwocinie, w BAL-u i w biopatach oskrzeli, może być istotnym markerem klinicznej odpowiedzi na omalizumab.

## REKOMENDACJE EKSPERTÓW

Eksperci GINA zalecają by na 5. stopniu terapii u pacjentów przeprowadzać fenotypowanie chorych i stosować leki zgodnie z fenotypem. W astmie alergicznej zalecają dodanie do stosowanej farmakoterapii omalizumabu, a w eozynofilowej – mepolizumabu, reslizumabu i benralizumabu, w astmie o 2. typie zapalenia lub steroidozależnej – dupilumabu [13]. Eksperci GINA nie wskazują jednak, jaki lek powinien być preferowany, gdy chory spełnia kryteria włączenia wszystkich tych terapii. W wytycznych dotyczących leczenia ciężkiej astmy [63] można odnaleźć wskazania do zastosowania dla poszczególnych leków i czynniki dobrej na nie odpowiedzi. Dla omalizumabu warunkiem włączenia terapii jest sensytyzacja potwierdzona testami punktowymi lub obecnością sIgE w testach *in vitro*, poziom cIgE i masa ciała w zakresie możliwości doboru dawki oraz zaostrzenia astmy w ostatnim roku, a czynnikami prognostycznymi dobrej odpowiedzi poziom eozynofiliów  $\geq 260/\mu$ l, FeNO  $\geq 20$  ppb, objawy prowokowane przez alergen i początek astmy

w dzieciństwie. Dla terapii anty-IL5/IL5R kryterium włączenia jest poziom eozynofiliów  $\geq 300/\mu$ l i zaostrzenia, a czynnikami dobrej odpowiedzi wysokie poziomy eozynofiliów we krwi obwodowej, późny początek astmy w wieku dorosłym, polipy nosa i częste zaostrzenia w poprzedzającym roku. W leczeniu dupilumabem kryteriami zastosowania tej terapii są poziom eozynofiliów  $\geq 250/\mu$ l we krwi obwodowej lub FeNO  $\geq 25$  ppb lub konieczność stosowania GKS doustnych i zaostrzenia w ostatnim roku.

Wymieniane przez ekspertów kryteria kwalifikacji nieco różnią się od wskazań zapisanych w charakterystykach tych produktów leczniczych, a czynniki dobrej odpowiedzi nakładają się na siebie, zwłaszcza dotyczy to zwiększonej liczby eozynofiliów. We wszystkich stosowanych obecnie terapiach biologicznych wyższe poziomy eozynofiliów wiążą się z lepszą odpowiedzią na terapię, w szczególności wykazano ten związek dla omalizumabu [62] i mepolizumabu [64].

Z systematycznego przeglądu badań klinicznych przeprowadzonego przez ekspertów European Academy of Allergy and Clinical Immunology wynika, że w astmie eozynofilowej wysoce skuteczne pod względem redukcji zaostrzeń są wszystkie obecnie stosowane terapie biologiczne [współczynnik ryzyka występowania zaostrzeń (*incidence risk ratio* – IRR) był dla wszystkich zbliżony i tak dla benralizumabu wyniósł 0,53 (95% CI: 0,39–0,72), dla dupilumabu 0,43 (95% CI: 0,32–0,59), dla mepolizumabu 0,49 (95% CI: 0,38–0,66), dla omalizumabu 0,56 (95% CI: 0,40–0,77), a dla reslizumabu 0,46 (95% CI: 0,37–0,58)].

Z analizy danych z badania IDEAL [65] wynika, że wśród pacjentów stosujących omalizumab ok. 1/4 kwalifikuje się do terapii mepolizumabem (ma cechy zapalenia eozynofilowego), a wśród osób kwalifikujących się do mepolizumabu około 1/3 spełnia kryteria omalizumabu, co pokazuje, że fenotypy astmy alergicznej i eozynofilowej nakładają się, a chorzy spełniający kryteria obu terapii stanowią istotną procentowo grupę.

Astma alergiczna i astma eozynofilowa nie są odrębnymi fenotypami. Gdy chory spełnia wskazania do obu terapii anty-IgE i anty-IL-5, przy wyborze leku należy mieć na uwadze fakt, że alergia jest przyczyną, a naciek eozynofilowy skutkiem reakcji alergicznej. Zapaleniu alergicznemu toczącemu się w oskrzelach zwykle towarzyszy łagodna lub umiarkowana eozynofilia we krwi obwodowej i dlatego taki chory może mieć oba fenotypy astmy. U takich chorych preferowana powinna być terapia anty-IgE – omalizumab. Eozynofilia tkankowa może być też skutkiem innych ścieżek patofizjologicznych w astmie, niezależnych od IgE, dlatego kluczowe przy wyborze terapii jest pytanie o występowanie klinicznie istotnej alergii, na co wskazują objawy kliniczne po kontakcie z alerge-

nem czy współwystępowanie innych chorób alergicznych, takich jak alergiczny nieżyt nosa lub atopowe zapalenie skóry. Za fenotypem astmy alergicznej przemawiają też wczesny początek choroby, sezonowe zaostrzenia astmy [66] i nasilone odczyny w testach skórnych oraz wysokie poziomy sIgE. W algorytmie kwalifikacji do terapii biologicznych pytanie, czy pacjent ma fenotyp astmy alergicznej, powinno być weryfikowane jako pierwsze, niezależnie od występowania lub nie pośrednich biomarkerów zapalenia eozynofilowego.

Jeśli chory z fenotypem astmy alergicznej nie odpowiada na terapię omalizumabem (w Polsce po spełnieniu kryteriów i wymaganym przez NFZ okresie 3 miesięcy przerwy w terapii biologicznej), może być kwalifikowany do terapii mepolizumabem lub benralizumabem. Możliwa jest też odwrotna zamiana, a nawet zmiana leku antyeozynofilowego na drugi z tej samej grupy, jeżeli lekarz prowadzący widzi potencjalne korzyści zamiany. Takie też stanowisko dotyczące pierwszeństwa stosowania omalizumabu u chorych na astmę alergiczną zajęła grupa ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w dokumencie poświęconym diagnostyce i leczeniu ciężkiej, trudnej do kontroli astmy [67].

## PODSUMOWANIE

Chory na ciężką astmę oskrzelową wymaga zastosowania zindywidualizowanego podejścia do leczenia w celu osiągnięcia optymalnej skuteczności przy minimalnym ryzyku występowania objawów niepożądanych. Stosowanie GKS doustnych jest łatwe, tanie i wygodne, ale leki te są przyczyną ciężkich, wczesnych i odległych powikłań negatywnie wpływających na jakość życia chorych, ich ogólny stan zdrowia i długość życia. Mimo stosowania tak obciążającego leczenia i ponoszenia kosztów związanych z jego powikłaniami, nie u wszystkich chorych udaje się uzyskać zadowalającą kontrolę choroby.

Rozwój nauk podstawowych doprowadził do lepszego zrozumienia patomechanizmów astmy i odkrycia nowych metod terapii, takich jak leki biologiczne. W przypadku braku bieżącej kontroli astmy i występowania ciężkich zaostrzeń, mimo optymalnej standardowej farmakoterapii, zastosowanie terapii biologicznej daje szansę na opanowanie choroby i poprawę jakości życia chorych. Kluczowe dla efektywności tego leczenia jest właściwe rozpoznanie fenotypu choroby, ponieważ leki te oddziałują na ściśle określone ścieżki zapalenia astmatycznego.

W Polsce w ramach programu lekowego refundowanego ze środków NFZ dostępne są: omalizumab do terapii astmy ciężkiej alergicznej oraz mepolizumab i benralizumab dedykowane astmie eozynofilowej. U chorych, u których czynnikiem etiologicznym astmy jest alergia

z towarzyszącym eozynofilowym zapaleniem, wydaje się słuszne rozpoczęcie leczenia od zastosowania terapii anti-IgE, a dopiero w przypadku jej nieskuteczności lub niemożności doboru dawki w drugim rzędzie zastosowanie terapii antyeozynofilowej. Należy bowiem pamiętać, że w tych przypadkach alergia jest przyczyną, a zapalenie eozynofilowe może być skutkiem tej alergii. Taki algorytm proponują eksperci PTA.

## KONFLIKT INTERESÓW

Izabela Kupryś-Lipińska otrzymała honoraria za wykłady i konsultacje od AstraZeneca, Chiesi, GSK, Nexter i Novartis, a także za prowadzenie badania klinicznego od GSK. Piotr Kuna otrzymał honoraria za wykłady od Adamed, Allergopharma, Almirall, AstraZeneca, GSK, HAL, Meda, Pfizer, Polfarmex, Stallergen, Teva i LekAM oraz za wykłady i udział w komitetach doradczych od Boehringer Ingelheim, Celon Pharma, Chiesi, FAES, MSD, Novartis i Polpharma.

## PIŚMIENNICTWO

1. Fuhlbrigge AL, Adams RJ, Guilbert TW, et al. The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the national asthma education and prevention program guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1044-9.
2. Report of a Working Group. Asthma Program in Finland 1994-2004. *Clin Exp Allergy* 1996; 26 (Suppl 1): 1-24.
3. Lozano P, Sullivan SD, Smith HD, Weiss KB. The economic burden of asthma in US children: estimates from the National Medical Expenditure Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 957-63.
4. Bloechliger M, Reinau D, Spoenclin J, et al. Adverse events profile of oral corticosteroids among asthma patients in the UK: cohort study with a nested case-control analysis. *Respir Res* 2018; 19: 75.
5. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 764-70.
6. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; 357: j1415.
7. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol* 2007; 157: 142-8.
8. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol* 2014; 4: 739-69.
9. Chen W, Lynd LD, FitzGerald JM, et al.; Canadian Respiratory Research Network. Excess medical costs in patients with asthma and the role of comorbidity. *Eur Respir J* 2016; 48: 1584-92.
10. European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem in Europe. Van Moerbeke D (ed.). The UCB Institute of Allergy, Brussels 1997.
11. Jahnz-Różyk K. Farmakoeconomika astmy. In: Astma ciężka i trudna. Jahnz-Różyk K (red.). Wydawnictwo Promedycina, Warszawa 2016; 277-288.



12. Kupczyk M, Bartuzi Z, Bodzenta-Łukaszyk A, et al. Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma. *Adv Dermatol Allergol* 2019; 36: 147-57.
13. <https://ginasthma.org/gina-reports/> dostęp z dnia 6.12.2020.
14. Łacwik P, Kupczyk M, Kuna P. Fenotypy astmy ciężkiej w praktyce klinicznej. *Alergia Astma Immunologia* 2013; 18: 71-6.
15. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-7.
16. Carroll WD, Lenney W, Child F, et al. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? *Arch Dis Child* 2006; 91: 405-9.
17. Sherenian MG, Wang Y, Fulkerson PC. Hospital admission associates with higher total IgE level in pediatric patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 602-3.e1.
18. Fregonese L, Patel A, van Schadewijk A, et al. Expression of the high-affinity IgE receptor (FcεRI) is increased in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A297.
19. den Otter I, Silva LFF, Carvalho ALN, et al. High-affinity immunoglobulin E receptor expression is increased in large and small airways in fatal asthma. *Exp Allergy* 2010; 40: 1473-81.
20. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 405-13.
21. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, et al.; TENOR Study Group. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 332-42.
22. Takhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L, et al. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 213-8.
23. Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L, et al. High-affinity IgE receptor (FcεRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1931-7.
24. Humbert M, Durham SR, Ying S, et al. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1497-504.
25. Humbert M, Corrigan C J, Kimmitt P, et al. Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 704-8.
26. Kuna P. Zapalenie alergiczne – klucz do zrozumienia astmy oskrzelowej. *Alergia i Ty* 1/4 2000
27. Foresi A, Bertorelli G, Pesci A, et al. Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage and in bronchial biopsy in asthma during remission. *Chest* 1990; 98: 528-35.
28. Macfarlane AJ, Kon OM, Smith SJ, et al. Basophils, eosinophils, and mast cells in atopic and nonatopic asthma and in late-phase allergic reactions in the lung and skin. *Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 99-107.
29. Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Patomechanizm chorób alergicznych. In: *Choroby alergiczne dorosłych*. Liebhart J (red.). Medical Tribune 2016; 13-70.
30. Schmekel B, Venge P. Markers for eosinophils and T-lymphocytes as predictors of late asthmatic response. *Allergy* 1993; 48 (17 Suppl): 94-7.
31. Houston JC, De Navasquez S, Trounce JR. A clinical and pathological study of fatal cases of status asthmaticus. *Thorax* 1953; 8: 207-13.
32. Hamid Q, Azzawi M, Ying S, et al. Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 1991; 87: 1541-6.
33. Bentley AM, Meng Q, Robinson DS, et al. Increases in activated T lymphocytes, eosinophils, and cytokine mRNA expression for interleukin-5 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in bronchial biopsies after allergen inhalation challenge in atopic asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 8: 35-42.
34. Grootendorst DC, Sont JK, Willems LN, et al. Comparison of inflammatory cell counts in asthma: induced sputum vs bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 769-79.
35. Boulay ME, Boulet LP. Lower airway inflammatory responses to repeated very-low-dose allergen challenge in allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1441-7.
36. Louis R, Lau LC, Bron AO, et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 9-16.
37. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-21.
38. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2 Suppl 2): S73-80.
39. Pignatti P, Visca D, Cherubino F, et al. Do blood eosinophils strictly reflect airway inflammation in COPD? Comparison with asthmatic patients. *Respir Res* 2019; 20: 145.
40. Pelikan Z, Pelikan M, Krus M, Berger MP. The immediate asthmatic response to allergen challenge. *Ann Allergy* 1986; 56: 252-60.
41. Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. The late asthmatic response to allergen challenge. Part I. *Ann Allergy* 1986; 56: 414-20.
42. Kimura H, Konno S, Makita H, et al.; Hi-CARAT investigators. Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 1137-46.
43. Vedel-Krogh S, Fallgaard Nielsen S, Lange P, et al. Association of blood eosinophil and blood neutrophil counts with asthma exacerbations in the Copenhagen general population study. *Clin Chem* 2017; 63: 823-32.
44. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD010834.
45. Sposato B, Scalese M, Camiciottoli G, et al. Mepolizumab effectiveness and allergic status in real life. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 1-8. doi: 10.1159/000511147.
46. Jackson DJ, Humbert M, Hirsch I, et al. Ability of serum IgE concentration to predict exacerbation risk and benralizumab efficacy for patients with severe eosinophilic asthma. *Adv Ther* 2020; 37: 718-29.
47. Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ, Weller PF. The consequences of not having eosinophils. *Allergy* 2013; 68: 829-35.
48. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 583-93.
49. van Rensen ELJ, Evertse CE, van Schadewijk VAAM, et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy* 2009; 64: 72-80.
50. Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131: 46-52.
51. Takaku Y, Soma T, Nishihara F, et al. Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 161 Suppl 2: 107-17.

52. Massanari M, Holgate ST, Busse WW, et al. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med* 2010; 104: 188-96.
53. Zietkowski Z, Skiepkó R, Tomasiak-Lozowska MM, Bodzenta-Lukaszuk A. Airway inflammation and eotaxin in exhaled breath condensate of patients with severe persistent allergic asthma during omalizumab therapy. *Adv Med Sci* 2011; 56: 318-22.
54. Skiepkó R, Ziętkowski Z, Lukaszuk M, et al. Changes in blood eosinophilia during omalizumab therapy as a predictor of asthma exacerbation. *Adv Dermatol Allergol* 2014; 31: 305-9.
55. Kupryś-Lipińska I, Molińska K, Kuna P. The effect of omalizumab on eosinophilic inflammation of the respiratory tract in patients with allergic asthma. *Pneumonol Alergol Pol* 2016; 84: 232-43.
56. Kupryś-Lipińska I, Kołacińska-Flont M, Marczak J, et al. Effectiveness of omalizumab in an asthmatic patient with severe airway and blood eosinophilia. *Adv Dermatol Allergol* 2015; 32: 478-9.
57. Kupryś-Lipińska I, Korczyńska P, Tworek D, Kuna P. Effectiveness of omalizumab in a patient with a life-threatening episode of bronchospasm and larynx angioedema after exposure to house dust. *Adv Dermatol Allergol* 2014; 31: 39-44.
58. Pelaia G, Gallelli L, Romeo P, et al. Omalizumab decreases exacerbation frequency, oral intake of corticosteroids and peripheral blood eosinophils in atopic patients with uncontrolled asthma. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 713-21.
59. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 804-11.
60. Busse W, Spector S, Rosen K, et al. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 485-6.
61. Kupryś-Lipinska I, Majak P, Mastalerz L, et al. The blood eosinophils count as a predictor of the response for omalizumab in patients suffering from severe allergic asthma. *ERS 2019 Abstract*.
62. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy* 2018; 73: 490-7.
63. <https://ginasthma.org/severeasthma/> dostęp z dnia 1.12.2020.
64. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 549-56.
65. Albers F, Cockle S, Gunsoy N, et al. Eligibility for mepolizumab, omalizumab and reslizumab in the EU population: the IDEAL study. *Eur Respir J* 2016; 48 (Suppl 60) PA4216.
66. Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, et al.; EGEA Cooperative Group. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy* 2002; 57: 607-13.
67. Kupczyk M, Bartuzi Z, Bodzenta-Lukaszuk A, et al. Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma. *Adv Dermatol Allergol* 2019; 36: 147-57.