

Zmiany w zaleceniach Światowej Inicjatywy na Rzecz Zwalczenia Astmy (GINA) 2019 – ważne modyfikacje sposobu leczenia

Amendments to Global Asthma Initiative (GINA) 2019 recommendation - crucial modification of treatment method

ALEKSANDRA LIKOŃSKA, MAREK L. KOWALSKI, MACIEJ CHAŁUBIŃSKI

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

W tym artykule jest zawarte podsumowanie zmian w zaleceniach Światowej Inicjatywy na Rzecz Zwalczenia Astmy (GINA) opracowane na podstawie pełnego raportu, który został opublikowany w czerwcu 2019 roku. Uważa się, że zmiany te są najważniejszymi od 30 lat, ponieważ lek zalecany od ponad 50 lat, czyli krótko działający β 2-mimetyk wziewny (SABA) nie jest już rekomendowany jako lek doraźny. Obecnie zalecane jest stosowanie połączenia budesonidu z formoterolem, czyli wziewnego glikokortykosteroidu z długo działającym β 2-mimetykiem wziewnym. W dalszej części opisane są zmiany w zaleceniach w astmie ciężkiej.

Słowa kluczowe: *astma, rekomendacje, LABA, SABA, astma lekka, astma ciężka*

Summary

In this article there is included the summary of Global Initiative for Asthma recommendation (GINA), which is based on full report published in June 2019. It is considered that those changes are the most crucial ones since 30 years, because medication that has been recommended over 50 years inhaled short-acting β 2-mimetic (SABA) is no longer advised as reliever. Now it is recommended to use budesonid and formoterol combined, which is inhaled glyocorticosteroid and long-acting β 2-mimetic (LABA). In the following part changes in recommendations for sever asthma are described.

Keywords: *asthma, recommendations, LABA, SABA, mild asthma, sever asthma*

© *Alergia Astma Immunologia* 2019, 24 (3): 112-118

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. n. med. Maciej Chałubiński,

Klinika Immunologii i Alergii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
Tel. 42 675 73 09

Wykaz skrótów:

DPI – inhalator proszkowy (*dry powder inhalers*)

ICS – glikokortykosteroidy wziewne (*inhaled corticosteroid*)

LABA – długodziałający β 2-mimetyk wziewny (*long-acting beta-agonists*)

LTRA – leki antyleukotrienowe (*leukotriene receptor antagonist*)

NK – komórki *Natural Killer*

OCS – glikokortykosteroidy doustne (*oral corticosteroids*)

RANTES – *Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted*

RCT – badanie kliniczne randomizowane (*randomized controlled trial*)

SABA – krótkodziałający β 2-mimetyk wziewny (*short-acting beta-agonist*)

Wstęp

Definicja astmy wg GINA

Astma to heterogenna choroba, która zazwyczaj charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Jest definiowana przez zespół objawów ze strony dróg oddechowych takich jak świsty, duszność, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, a objawy te zmieniają się w czasie i mają różne nasilenie, a towarzyszy im zmienne ograniczenie wydechowego przepływu powietrza (obturacyja), która z czasem może stać się trwała.

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, która dotyka 300 mln osób na świecie, a w Polsce aż 11% dzieci i 9% dorosłych [1]. Astmę możemy podzielić m.in. na alergiczną i niealergiczną, a inne wyróżniane fenotypy astmy to astma o późnym początku, z utrwaloną obturacją i towarzysząca otyłości. Główne objawy astmy to świszczący oddech, duszność, często z uczuciem ucisku w klatce piersiowej oraz kaszel. Rozpoznanie astmy stawia się głównie na podstawie objawów klinicznych i spirometrii z próbą rozkurczową. Przyczyny astmy są tak samo złożone jak jej postaci. Beasley i wsp. wskazuje wśród czynników ryzyka astmy m.in. czynniki genetyczne, historię występowania astmy w rodzinie, urbanizację, wcześniactwo, niską masę urodzeniową, urodzenie przez cesarskie cięcie, infekcje wirusowe, mikrobiotę jelitową, palenie papierosów, narażenie zawodowe, zanieczyszczenie środowiska, roztocze kurzu domowego [2].

Światowa Inicjatywa na Rzecz Zwalczenia Astmy (GINA) jest to międzynarodowa organizacja, która zajmuje się zwiększaniem świadomości wśród specjalistów opieki medycznej oraz opracowywania wytycznych diagnostyki i leczenia astmy oskrzelowej. Powołana została w 1993 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), Narodowe Instytuty Zdrowia Stanów Zjednoczonych (NIH) oraz amerykański *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) celem zmniejszenia zapadalności, zachorowalności i śmiertelności na astmę. W 2019 roku wprowadzone zostały największe zmiany dotyczące leczenia astmy od 30 lat.

Ocena stopnia leczenia astmy

Obecnie klasyfikacja stopni zaawansowania astmy opiera się na minimalnym poziomie intensywności leczenia, które pozwala astmę dobrze kontrolować (ryc. 1). Pierwszy i drugi stopień to astma łagodna, trzeci i czwarty umiarkowana, a piąty ciężka. Aby określić, czy astma jest dobrze kontrolowana należy odpowiedzieć na 4 następujące pytania:

- Czy objawy w ciągu dnia występują więcej niż 2 razy w tygodniu?
- Czy nocne objawy astmy wybudzają w nocy?
- Czy jest konieczność używania leku awaryjnego więcej niż 2x w tygodniu?
- Czy występuje ograniczenie aktywności związane z objawami astmy?

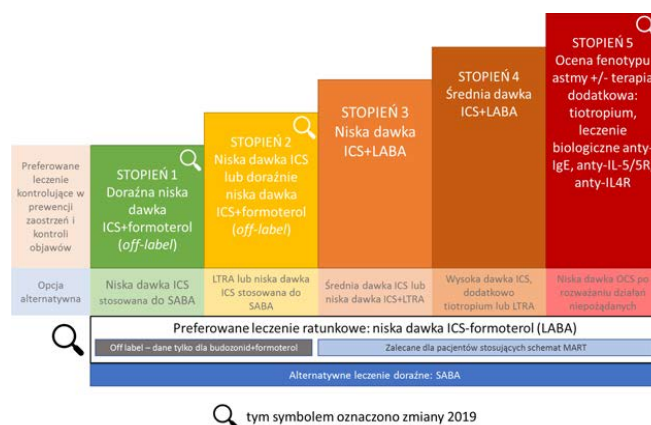
W dobrze kontrolowanej astmie wszystkie odpowiedzi są negatywne, w częściowo kontrolowanej pacjent doświadcza jednego lub dwóch z powyższych objawów, a jeśli więcej niż dwóch to mówimy o astmie niekontrolowanej.

Proponowanym przez GINA algorytmem postępowania z astmą niekontrolowaną jest po pierwsze sprawdzenie, czy pacjent odpowiednio korzysta z przepisanej inhalatora oraz, czy astma jest potwierdzona obiektywnie, do rozważenia jest powtórzenie spirometrii z próbą rozkurczową. Następnie należy przyrzeć się czynnikom ryzyka i chorobom współistniejącym takim jak nikotynizm, refluks żołądkowo-przełykowy, przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa, otyłość, zażywanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i/lub beta-blokerów, alergii, itd. Jeśli dotychczasowe kroki nie przyniosły efektu, powinniśmy rozważyć zintensyfikowanie terapii, czyli przejście na kolejny stopień. Jeśli pacjent jest na 4. stopniu (ryc. 1) i astma wciąż jest niekontrolowana polecane jest dołączenie preparatu zawierającego tiotropium i skierowanie pacjenta do specjalistycznego ośrodka, który zajmuje się leczeniem biologicznym w astmie ciężkiej.

W tym raporcie podkreśla się, że bardzo ważne jest też potwierdzenie rozpoznania astmy u dzieci w wieku przedszkolnym, ponieważ obserwuje się, że obecnie nawet 30% osób nie udaje się potwierdzić rozpoznania astmy postawionego za pomocą danych klinicznych w sposób obiektywny. Dzieci od 6-11 lat mają obecnie w raporcie oddzielną skalę stopni leczenia astmy (nie ujęta w tej publikacji).

Leczenie astmy lekkiej, czyli I i II stopień wg GINA

Astma lekka jest to astma kontrolowana dobrze na I lub II stopniu leczenia wg GINA. Na I stopniu zaleca się obecnie stosowanie budesonidu z formoterolem. Jest to na ten moment wskazanie pozarejestacyjne. Na II stopniu zaleca się włączenie niskiej dawki glikokortykosteroidu wziewnego ICS codziennie w tzw. leczeniu podtrzymującym. Ze względu na zamiany na tym stopniu leczenia, zmieniają się też zalecenia w terapii wstępnej astmy. Jeśli objawy występują nie więcej niż dwa razy w miesiącu to można leczenie rozpocząć od I stopnia. Jeśli objawy występują częściej niż dwa razy to należy zacząć leczenie od I lub II stopnia. Jeśli objawy są trudne do opanowania to do leku doraźnego należy dołączyć codzienną niską dawkę ICS w leczeniu podtrzymującym. Alternatywą leku doraźnego jest obecnie krótko działający beta 2-mimetyk wziewny (SABA) i podanie jednoczesne dawki ICS. Jeśli astmie towarzyszy uczulenie na roztocza kurzu domowego z alergicznym nieżytem nosa korzystne jest dołączenie leku antyleukotrienowego (LTRA). Nie poleca się stosowania teofiliny i kromonów ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do skutków ubocznych.



Ryc. 1. Stopnie leczenia astmy oskrzelowej wg GINA 2019 [3]

Najważniejsza zmiana: rozkurczowy lek awaryjny nigdy w monoterapii, zawsze z ICS

Najważniejszą wprowadzoną zmianą jest zaprzestanie rekomendowania stosowania krótko działającego beta-2-mimetyku wziewnego (SABA) jako pojedynczego leku doraźnego, tzw. leku awaryjnego. Dla bezpieczeństwa pacjentów obecnie zalecane jest, aby lek rozszerzający oskrzela zawsze był łączony z dawką ICS. W astmie lek-kiej przebadanym połączeniem jest połączenie budesonidu i formoterolu (ICS+LABA) i jest na ten moment wskazaniem pozarejestryjnym, tzw. *off-label*. W opcji alternatywnej dopuszcza się stosowanie SABA z dodatkową dawką ICS, jednak zazwyczaj wiąże się to ze stosowaniem dwóch inhalatorów, co zmniejsza w praktyce prawdopodobieństwo przyjęcia ICS przez pacjenta.

Powodem tej radykalnej zmiany jest wniosek z ponad dwunastoletnich badań, że stosowanie ICS+LABA wiąże się z mniejszym ryzykiem zaostrzeń, dłuższym okresem dobrej kontroli oraz mniejszą śmiertelnością [4, 5]. Wbrew pozorom stosowanie strategii MART (*maintenance and reliever therapy*), czyli używanie tego samego leku do terapii podtrzymującej i jako leku ratunkowego, nie zwiększa ilości przyjmowanych ICS, ale zmniejsza o 25% [6].

Do zmian w GINA doprowadziły 52-tygodniowe badania kliniczne randomizowane SYGMA 1 i SYGMA 2, w których wzięło udział po blisko 4000 pacjentów chorujących na astmę co najmniej na drugim stopniu wg GINA z odwracalną obturacyjną oskrzelą. Pacjenci byli losowo przydzieleni do jednej z grup: pierwszej otrzymującej tylko SABA w razie potrzeby, drugiej otrzymującej ICS+LABA w razie potrzeby i trzeciej, która stosowała terapię podtrzymującą ICS i SABA w razie potrzeby. W badaniu oceniano liczbę tygodni z dobrze kontrolowaną astmą, a za najważniejszy punkt końcowy uznano zaostrzenie, ponieważ jest to dobry wyznacznik kontroli astmy oraz czynnik rokowniczy. Jeżeli weźmiemy pod uwagę średnią liczbę tygodni z dobrze kontrolowaną astmą połączenie ICS-LABA w razie potrzeby było korzystniejsze niż tylko SABA w razie potrzeby (34.4% vs. 31.1% tygodni, OR1.14, 95% CI 1-1.3, p=0,046). W analizie *post-hoc* (po wyłączeniu z grupy stosującej doraźnie ICS-LABA osób, które przyjmowały co najmniej 2 wziewy dziennie jako należące *de facto* do grupy z podtrzymującym leczeniem ICS) wykazano, że w grupach, które przyjmowały ICS-LABA doraźnie i podtrzymujące ICS odsetek tygodni z dobrą kontrolą astmy był podobny (45.7% vs. 44.4% OR=1.05 95% CI=0.93 -1.19). Najniższy wskaźnik zaostrzeń był w grupie otrzymującej ICS-LABA doraźnie i ten wskaźnik był porównywalny do grupy otrzymującej ICS w leczeniu podtrzymującym (RR=0.83 95% CI=0.59-1.16). Ta pierwsza grupa przyjmowała o 17% mniejszą średnią dawkę ICS. Dodatkowo grupa przyjmująca ICS-LABA miała wydłużony czas do pierwszego poważnego zaostrzenia w porównaniu z grupą SABA (HR 0.44; 95% CI 0.33 to 0.58).

Wnioskiem z badania jest więc, że osoby cierpiące na astmę łagodną najbardziej skorzystają z leczenia doraźnego ICS+LABA (w tym badaniu użyto połączenia budesonidu i formoterolu), ponieważ przyjmując mniejszą dawkę ICS można utrzymać podobny poziom kontroli astmy. Dodatkowo jest to bardziej odpowiadająca pacjentom forma terapii, gdyż przyjmują lek gdy tylko odczuwają fizyczną potrzebę (np. duszność), a nie według codziennego planu, co przynosi im natychmiastową ulgę. ICS, którego działa-

nie przez pacjentów nie jest zauważalne od razu, a przez to często pomijane, jest przyjęte niezauważalnie wraz z dawką LABA. Jest to terapia najbardziej zbliżona do realnego sposobu przyjmowania leków przez pacjentów.

Badanie SYGMA 2 skupiało się już tylko na dwóch ostatnich grupach, czyli przyjmujących ICS-LABA doraźnie i ICS podtrzymująco, a wnioski z badania SYGMA 1 zostały potwierdzone. Grupa otrzymująca doraźnie ICS-LABA miała nie większe ryzyko zaostrzeń w stosunku do grupy otrzymującej podtrzymujące leczenie ICS (roczny wskaźnik zaostrzeń 0.11 95% CI 0.10-0.13 vs. 0.12 95% CI 0.10-0.14). Terapia podtrzymująca ICS jednak lepiej kontroluje objawy astmy, co wykazano lepszym wynikiem kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-5) [7, 8].

Leczenie astmy umiarkowanej i trudnej do leczenia, czyli III i IV stopień wg GINA

III stopień leczenia jest to niska dawka ICS+LABA w leczeniu podtrzymującym w tzw. modelu MART wspomnianym już wcześniej, czyli używanie tego samego inhalatora do leczenia codziennego i doraźnego. Z praktycznego punktu widzenia ta terapia zwiększa prawdopodobieństwo współpracy z pacjentem, bo zamiast dwóch, a czasami więcej urządzeń musi mieć przy sobie tylko jeden inhalator, którego używa ciągle. Alternatywą jest podniesienie dawki ICS do średniej i/lub dołączenie LTRA. Na IV stopniu model leczenia jest podobny tylko zaczyna się od średniej dawki ICS, a alternatywnie przechodzi do wyższej. Wprowadzoną zmianą jest określenie stopnia IV jako średniej dawki ICS, co w konsekwencji przyspiesza wejście pacjenta na V stopień, a to daje możliwość włączenia do terapii biologicznej i w rezultacie szybszego zmniejszenia dawki ICS. Na IV stopniu alternatywnie można dołączyć tiotropium. Modyfikacją względem lat ubiegłych jest możliwość włączenia tiotropium nawet u dzieci od 6. r.ż., jednak jest to opcja alternatywna, bo nie ma wystarczających dowodów przewagi nad stosowaniem ICS+LABA. Na V stopniu tiotropium jest już preferowanym lekiem dodatkowym.

Leczenie astmy ciężkiej, czyli V stopień wg GINA

Zmiana w leczeniu astmy ciężkiej - leczenie biologiczne wyprzedza stosowanie wysokich dawek glikokortykosteroidów

Kolejną znaczącą zmianą w raporcie GINA jest leczenie na V stopniu. Do tej pory preferowaną opcją była wysoka dawka ICS+LABA w leczeniu podtrzymującym. W tym momencie rekomenduje się najpierw określenie fenotypu/endotypu astmy i próbę włączenia do leczenia biologicznego. Jeśli konieczne są wysokie dawki ICS+LABA należy utrzymać je jak najkrócej, włączyć dodatkowe leczenie i możliwie uniknąć przepisywania pacjentowi OCS. Podkreśla się też zwracanie uwagi na konieczność uwzględnienia działań niepożądanych, jeśli zdecydujemy się na taką formę leczenia. Tym dodatkowym leczeniem może być tiotropium i jest to opcja zalecana. Możliwe jest wykonanie termoplastyki oskrzeli, jednak za mało jest danych o długofalowym wpływie na funkcję płuc. W Polsce dostęp do tej metody jest ograniczony. W ciężkiej astmie korzystne jest dostosowywanie wysokich dawek ICS do poziomu eozynofilii w indukowanej plwocinie, jednak ze względów technicznych jest to trudna metoda do wprowadzenia. Korzystne jest też włączenie azytromycyny, która jest antybiotykiem makrolidowym o dodatkowym działaniu przeciwzapalnym. Na

ten moment jest to wskazanie *off-label* i lek jest podawany doustnie trzy razy w tygodniu. Trwają badania nad opracowaniem inhalatora z azytromycyną, co ograniczyłoby antybiotykooporność i zmniejszyło działania niepożądane [9]. Ćwiczenia oddechowe, chociaż poprawiają jakość życia nie zmniejszają objawów, czy liczby zaostrzeń.

Obecnie w leczeniu astmy ciężkiej (piąty stopień wg GINA) mamy do dyspozycji następujące leki biologiczne – omalizumab (przeciwciało monoklonalne anty-IgE), mepolizumab i reslizumab (przeciwciało monoklonalne anty-IL-5), które są już od długiego czasu stosowane, ale pojawiły się też nowe leki: benralizumab (przeciwciało monoklonalne anty-IL5R) [10] oraz dupilumab (przeciwciało monoklonalne anty-IL4R/IL-13) [11]. W praktyce klinicznej w Polsce w kryteriach włączenia do programów lekowych wciąż musi być udowodniona nieskuteczność OCS.

Immunopatologia astmy a leczenie biologiczne

Astma alergiczna jest oparta o typ pierwszy nadwrażliwości, który jest mediowany przez specyficzne IgE. Pierwszym etapem jest sensytyzacja, która występuje po pierwszym kontakcie z antygenem w życiu. Komórki dendrytyczne prezentują antygen do naiwnych limfocytów T pomocniczych, które są aktywowane do limfocytów T pomocniczych typu 2 i uwalniają IL-4, IL-5 i IL-13. IL-4 odpowiada za przełączenie klasy produkowanych immunoglobulin do klasy E. IL-5 wpływa na dojrzewanie, przeżywanie oraz degranulację eozynofili. IL-13 pełni podobną funkcję do IL-4. W ostatnim czasie coraz więcej mówi się o ważnej roli komórek ILC2, czyli naturalnych komórek limfoidalnych typu 2, które od limfocytów Th2 różnią się brakiem liniowych markerów limfocytów oraz brakiem rekombinacji V(D)J, produkują IL-25 i IL-33. Komórki tuczne zostają pokryte IgE i ten krok pozwala na przyspieszenie reakcji, która następuje o wiele szybciej po drugiej i kolejnej ekspozycji. Aktywacja, migracja i degranulacja mastocytów uwalnia mediatory zapalne (histamina, prostaglandyna D2, leukotrien C4 i czynnik aktywujący płytki PAF) oraz cytokiny. Sumaryczny efekt jest to skurcz oskrzeli, nadreaktywność dróg oddechowych, obrzęk oraz nadprodukcja śluzu. Ze względu na ważną rolę w immunopatologii astmy IgE, IL-4, IL-13, IL-5 i receptor dla IL-5 stały się celem leczenia biologicznego.

Chociaż klasycznie astma łączy się z zapaleniem T(h)-2-zależnym, istnieje też astma zależna od odpowiedzi T(h)17 oraz T(h)9.

Przeciwciała anty-IgE

Omalizumab jest pierwszym lekiem biologicznym w leczeniu astmy. Jest to przeciwciało, które wiąże się z fragmentem Fc wolnego IgE i zapobiega jej wiązaniu z receptorem FcεRI, który znajduje się głównie na komórkach tucznych i bazofilach. Zmniejsza to ilość IgE, które krążą obwodowo i jest w stanie wywołać reakcję alergiczną po kontakcie z alergenem. Dodatkowo omalizumab zmniejsza ekspresję FcεRI. Efekt leczniczy uzyskuje się po ok. 3 dniach od podania pierwszej dawki. W grupie przyjmującej omalizumab zaobserwowano zmniejszenie liczby poważnych zaostrzeń o 34% i o połowę ilość przyjmowanych OCS. GINA rekomenduje omalizumab dla dzieci powyżej 6. r.ż. Omalizumab jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego od 12. r.ż. Obiecujące są wyniki badania EXPECT przeprowadzone w grupie 169 ciężarnych, które otrzy-

mywały omalizumab. Ekspozycja płodu na lek była przez większość ciąży i nie wykazała większego niż w populacji astmatyków ryzyka wad wrodzonych [12].

Przeciwciało anty-IL5

Mepolizumab i reslizumab to przeciwciała, które łączą się z dużym powinowactwem z IL-5. Ta cytokina odpowiada za dojrzewanie, przeżywanie, aktywację i wzrost eozynofili. Przeciwciało zapobiega łączeniu się IL-5 z podjednostką alfa receptora dla IL-5 (IL-5Rα). Skuteczność mepolizumabu została wykazana w badaniach DREAM, SIRIUS i MENSA. Zaobserwowano spadek zaostrzeń, ale też ilość stosowanych OCS o prawie połowę [13, 14]. Mepolizumab jest objęty programem lekowym w Polsce. GINA rekomenduje podanie mepolizumabu od 12. r.ż., a reslizumabu od 18. r.ż.

Przeciwciało przeciw IL-5Rα na eozynofilach

Benralizumab to przeciwciało monoklonalne, które łączy się z podjednostką α receptora dla IL-5 na eozynofilach, następnie uruchomiona zostaje cytotoksyczność zależna od przeciwciał z udziałem komórek NK, które wywołują apoptozę eozynofili. Afukozylacja powoduje preferencyjne łączenie się komórek NK z tym przeciwciałem w stosunku do innych przeciwciał występujących naturalnie u pacjenta, co też podnosi skuteczność leczenia. Terapia jest bardzo efektywna, bo powoduje szybki (ok. 24h) spadek eozynofili oraz eozynofili w tkankach. Co więcej apoptoza jest kontrolowaną śmiercią komórki, więc eozynofile nie uwalniają swoich ziarnistości, co jest kluczowe w uniknięciu efektów ubocznych leczenia. Lek podawany jest w iniekcji podskórnej co 8 tygodni. Efekty leczenia w badaniu klinicznym SIROCCO i CALIMA pokazują, że u połowy pacjentów z ciężką astmą eozynofilową pozwalają odstawić OCS, a u 71% zmniejszyć ich dawkę. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest odczyn w miejscu podania [15, 16]. Lek jest zarejestrowany w Europie, a w Polsce jest zgłoszony do objęcia programem lekowym, ale decyzja oczekiwana jest w III kwartale 2019 roku.

Przeciwciało anty-IL4R/IL-13

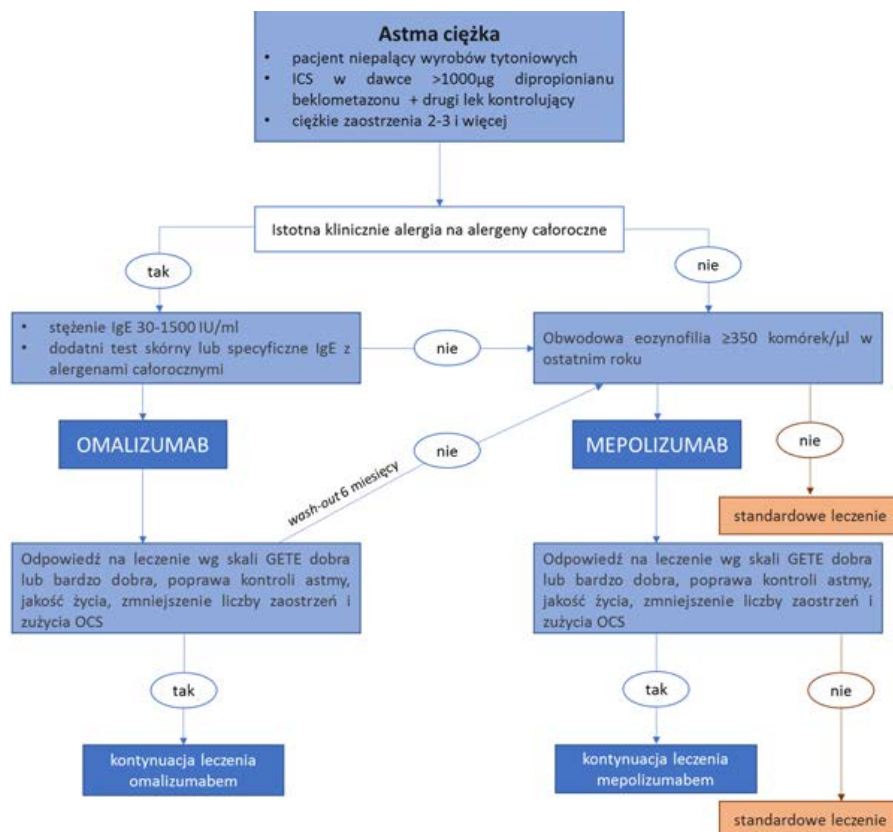
Dupilumab jest przeciwciałem, które łączy się z podjednostką alfa receptora dla IL-4, przez co blokuje szlaki sygnałowe zarówno dla IL-4 jak i IL-13, przez co zmniejsza zapalenie w drogach oddechowych, przebudowę i nadreaktywność oskrzeli [17]. Najlepsze działanie wykazuje w astmie ciężkiej zależnej od stosowania OCS z eozynofilią i/lub T(h)2-zależną. W Polsce dupilumab jest zarejestrowany tylko w leczeniu atopowego zapalenia skóry i tylko u osób dorosłych, podczas gdy GINA rekomenduje dupilumab już od 12. r.ż. Grupa pacjentów, która szczególnie skorzysta na leczeniu to ci, którzy mają współistniejące atopowe zapalenie skóry i/lub polipy. Lek jest podawany podskórnie, istnieje też możliwość podawania sobie leku przez pacjenta w warunkach domowych (tab. I, ryc. 2).

Niechęć przed przyjmowaniem leków sterydowych, czyli tzw. sterydoobawa

Wziewne glikokortykosteroidy (ICS) są podstawowym lekiem modyfikującym przebieg choroby, kontrolującym objawy, poprawiającym jakość życia, funkcję płuc, zmniejszającym częstość i ciężkość zaostrzeń oraz śmiertelność

Tabela I. Podsumowanie informacji na temat leczenia biologicznego wg GINA

Leczenie biologiczne	Przeciwciała anti-IgE (omalizumab)	Przeciwciała anti-IL-5/IL5R (mepolizumab, reslizumab, benralizumab)	Przeciwciała anti-IL4R (dupilumab)
Czy pacjent kwalifikuje się do leczenia biologicznego?	<ul style="list-style-type: none"> Sensytyzacja w testach skórnych lub specyficzne IgE Całkowity poziom IgE i waga w zakresie dawkowania Zaostrzenie w ostatnim roku 	<ul style="list-style-type: none"> Eozynofilia w krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$ Zaostrzenie w ostatnim roku 	<ul style="list-style-type: none"> Eozynofilia w krwi obwodowej $\geq 150/\mu\text{l}$ lub FeNO ≥ 25 ppb lub potrzeba używania OCS w terapii podtrzymującej
Główny fenotyp	Ciężka astma alergiczna	Ciężka astma eozynofilowa	Ciężka astma eozynofilowa i/ lub T(h)2 zależna
Jakie czynniki mogą przewidywać dobrą odpowiedź na terapię biologiczną?	<ul style="list-style-type: none"> Eozynofilia w krwi obwodowej $\geq 260/\mu\text{l}$ ++ FeNo ≥ 20 ppb + Objawy wywoływane przez alergię + Objawy astmy od dzieciństwa + 	<ul style="list-style-type: none"> Wyższa eozynofilia krwi obwodowej +++ Więcej zaostrzeń w ciągu ostatniego roku +++ Objawy astmy pojawiły się w wieku dorosłym Objawy wywoływane przez alergię ++ Polipy nosa ++ Objawy astmy od dzieciństwa + 	<ul style="list-style-type: none"> Wyższa eozynofilia krwi obwodowej +++ Wyższy poziom FeNo +++ Korzystny jeśli współistnieje: <ul style="list-style-type: none"> Umiarkowane/ciężkie atopowe zapalenie skóry Polipy nosa



Ryc. 2. Proponowany schemat kierowania pacjentów chorujących na astmę ciężką do leczenia biologicznego uwzględniający kryteria włączenia do programów lekowych w Polsce wg Kupczyk i wsp. [18]

w astmie oskrzelowej. Wynika to z działania przeciwzapalnego poprzez zwiększenie ekspresji cytokin przeciwzapalnych (IL-10, IL-12, antagonistę receptora IL-1), a zmniejszenie cytokin prozapalnych, w tym głównie zaangażowanych w rozwój astmy (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, TNF α , GM-CSF, SCF) oraz chemokin (IL-8, RANTES, MIP-1 α , eotaksyna). Wpływa też na adhezję leukocytów do śródbłonna, co zmniejsza poziom fagocytozy i rozpadu lizosomów. ICS poprzez lipokortynę-1 nie dopuszcza do uwalniania kwasu arachidonowego, co zmniejsza syntezę mediatorów zapalenia (prostaglandyn i leukotrienów), szczególnie wydzielanie histaminy i leukotrienów zależne od IgE. Ponieważ zmniejsza przepuszczalność naczyń włosowatych zmniejsza się tym samym obrzęk. ICS poprawiają działanie leków rozkurczających oskrzela, ponieważ są one głównie agonistami receptora beta-2, a ICS stymulują ekspresję tych receptorów. ICS zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili, monocytów.

Pomimo korzyści potwierdzonych w badaniach randomizowanych, ponad połowa opiekunów pacjentów z astmą obawia się używania sterydów w chorobach atopowych, a nawet ¼ zdecydowała się z tego powodu odstawić leki [19, 20]. U 25% pacjentów już w przeciągu pół roku wystąpiło zaostrzenie astmy, które są główną przyczyną czasowej niezdolności do pracy oraz hospitalizacji. Przyczyna zjawiska sterydofobii leży w strachu przed objawami niepożądanymi, a najczęstszym przedmiotem obaw jest nadmierny przyrost masy ciała. W literaturze to zjawisko pojawia się jako *corticophobia*, czyli sterydofobia, jednak nie spełnia definicji fobii w znaczeniu medycznym, dlatego proponuje się używanie określenia *sterydoobawa*. Obecna generacja ICS ma zdecydowanie bardziej zlokalizowane działanie niż pierwsze wprowadzane sterydy doustne OCS działające ogólnoustrojowo, co zmniejsza ryzyko działań niepożądanych. Specjaliści GINA przedstawiają swoje zalecenia z pełną świadomością działań niepożądanych, dlatego w leczeniu astmy stosuje się zasadę przepisywania najmniejszych dawek ICS, które zapewniają kontrolę choroby, a leczenie OCS należy maksymalnie zminimalizować, jeśli jest to możliwe wprowadzić bez zbędnej zwłoki leczenie biologiczne. Błędne jest utożsamianie efektów ubocznych OCS doustnych w dużych dawkach z ICS, ponieważ prowadzi to do obawy przed leczeniem, a w konsekwencji do gorszej kontroli choroby i częstszych zaostrzeń, a długofalowo do remodelingu oskrzeli oraz stopniowego pogorszenia funkcji płuc. Tutaj niezwykle ważna jest rola lekarzy i lekarzy jako specjalistów, którzy wytłumaczą te różnice pacjentowi, poinstruują jak zminimalizować ryzyko działań niepożądanych i co najważniejsze podkreślą kluczową rolę ICS w leczeniu astmy.

Najważniejsze informacje:

- Obecnie rekomendowanym lekiem ratunkowym jest połączenie ICS+LABA, alternatywnie SABA z dodatkową dawką ICS u osób z astmą a nie tylko SABA, ze względu na mniejsze ryzyko zaostrzeń i mniejszą śmiertelność, jednak na ten moment jest to wskazanie pozarejestrycyjne.
- U osób z astmą umiarkowaną lub ciężką, którzy w terapii podtrzymującej otrzymują ICS-formoterol mogą korzystać z inhalatora z SABA.
- Określenie, czy pacjent kwalifikuje się do leczenia biologicznego powinno być jak wykonane jak najszybciej po tym jak pacjent będzie na 4. stopniu leczenia wg GINA i astma nadal będzie niekontrolowana.

Podsumowanie

Obecne zalecenia GINA są rezultatem wieloletnich badań klinicznych i są zorientowane na zmniejszenie ryzyka zaostrzeń, a za tym śmiertelności astmy oskrzelowej. ICS są najważniejszym lekiem modyfikującym przebieg choroby, jednak ze względu na swój odroczonego efekt są przez pacjentów pomijane, co prowadzi do zaostrzeń. Zalecenie stosowania ICS-LABA jako leku doraźnego w lekkiej astmie nie tylko nie mniej skuteczne niż codzienne dawki ICS, ale również takie leczenie jest bardziej realne do zrealizowania przez pacjenta.

Zespół GINA podkreśla w swoim raporcie, że wszystkie zmiany powinny być dostosowane do lokalnych warunków, w tym dostępności do leków, dostępnych środków oraz krajowych standardów. W polskich warunkach należy zwrócić uwagę na brak rejestracji preparatu budezonidu z formoterolem jako leku doraźnego (obecnie jest to tylko leczenie systematyczne). Koszt tego leku przy pełnej odpłatności znacznie przekracza koszt dotychczasowej terapii doraźnej, czyli SABA, a co za tym idzie część pacjentów nie będzie miała dostępu do rekomendowanej najlepszej opcji leczenia. Kolejnym aspektem są odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki produktu leczniczego oraz zaleceń GINA. Na pierwszy plan wysuwa się usunięcie konieczności leczenia zaostrzenia astmy OCS jako warunku koniecznego do włączenia do programu lekowego. Zarząd GINA planuje też wspólnie z podmiotami podstawowej opieki zdrowotnej w różnych krajach, szczególnie rozwijających się, pracować nad napotykanymi problemami w implementowaniu zaleceń GINA.

Piśmiennictwo

1. Samoliński B. ECAP Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce. 2007; <http://ecap.pl/material.html>.
2. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: Is prevention possible? *Lancet* 2015; 386: 1075-85.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019; <http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
4. Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, et al. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:12-18.
5. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled β -agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 604-10.
6. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 725-36.
7. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865-76.

8. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877-87.
9. Mangal S, Nie H, Xu R, et al. Physico-Chemical Properties, Aerosolization and Dissolution of Co-Spray Dried Azithromycin Particles with L-Leucine for Inhalation. *Pharm Res* 2018; 35: 28.
10. Liu T, Wang F, Wang G, Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front Med* 2018; 12: 340-9.
11. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-85.
12. 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.
13. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-9.
14. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-97.
15. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115-27.
16. FitzGerald 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.
17. 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.
18. Kępczyk M, Bartuzi Z, Bodzenta-Łukaszyk A, et al. Polish Society of Alergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma. *Alergol Pol - Polish J Allergol* 2018; 5: 207-19.
19. Özçeker D, Uçkun U, İslamova D, et al. Corticosteroid phobia among parents of asthmatic children. *Turk J Pediatr* 2018; 60: 142-6.
20. Jaworek AR, Jaworek M, Szafraniec K i wsp. Problem „sterydofobii” wśród pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry – przegląd zagadnień. *Alergia Astma Immunologia* 2018; 23: 143-9.