

Treatment of severe asthma with biological therapy: a literature review

Karolina Lukošiušė¹, Emilija Globytė¹, Viktorija Platonovienė²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

²Klaipėda university hospital, Klaipėda, Lithuania

Abstract

Introduction. Severe bronchial asthma is defined as asthma in which management of the symptoms is not achieved, or then the control immediately worsens when the previous high doses of the medication are reduced. Due to the symptoms of severe and uncontrolled asthma, patients contact the emergency department. The disease not only disrupts a normal person's daily routine but also increases the risk of exacerbation of asthma death. Severe asthma often disrupts family and social life, limits career opportunities, and affects emotional and mental health.

Aim: to find out the latest recommendations for biological treatment of severe bronchial asthma. To introduce new biological therapy drugs for the treatment of severe asthma.

Methodology. Review of literature sources was performed. Publications were searched in Medline, PubMed, GoogleScholar databases. Keywords used for data search: biological therapy of severe asthma, severe asthma management. 18 articles were selected and summarized from 2014 to 2021.

Results. Treatment for severe asthma is complex. Omalizumab (anti-IgE) may be used for severe allergic asthma, mepolizumab for severe eosinophilic asthma, reslizumab or benralizumab for anti-IL5 / 5R, and dupilumab for severe asthma type 2 (anti-IL4R). A new generation of biologic therapy studies with tezepelumab and ipetekimab are also currently underway.

Conclusions. Treatment of severe asthma is based on the patient's complaints, symptoms, clinical signs and instrumentation. Presently, patients with severe asthma are prescribed biologic therapy based on age, disease phenotype, and eosinophil counts.

Keywords: severe asthma, biological therapy, omalizumab, tezepelumab.

Sunkios astmos gydymas biologine terapija: literatūros apžvalga

Karolina Lukošūtė¹, Emilija Globytė¹, Viktorija Platonovienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Klaipėdos universitetinė ligoninė, Pulmonologijos skyrius, Klaipėda, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Sunki astma apibrėžiama kaip astma, kuria sergant nepasiekama simptomų kontrolė, arba kontrolė iš karto pablogėja, kai sumažinamos prieš tai vartotos didelės vaistų dozės. Dėl sunkios ir netinkamai gydytos astmos sukeltų simptomų pacientams tenka kreiptis į skubios pagalbos skyrių. Ši liga ne tik sutrikdo įprastą žmogaus kasdienybę, bet ir padidina mirties nuo astmos paūmėjimų riziką. Sunki astma dažnai trikdo šeimos, socialinį gyvenimą ir daro įtaką emocinei ir psichinei sveikatai.

Tikslas: išanalizuoti naujausias sunkios astmos gydymo biologine terapija rekomendacijas ir pristatyti tiriamus naujus biologinės terapijos vaistus sunkiai astmai gydyti.

Metodika. Atlikta literatūros šaltinių apžvalga. Publikacijų buvo ieškoma Medline, PubMed, GoogleScholar duomenų bazėse. Duomenų paieškai išplėstinėje paieškoje buvo įvesti atitinkami raktiniai žodžiai. Buvo atrinkta ir apibendrinta 18 straipsnių, nuo 2014 metų iki 2021 metų,

Rezultatai. Sunkios astmos gydymas yra kompleksinis. Sunkiai alerginei astmai gali būti skiriamas omalizumabas (anti-IgE), sunkiai eozinofilinei astmai gydyti skirami mepolizumabas, reslizumabas arba benralizumabas (anti-IL5/5R), sunkiai 2 tipo astmai gydyti skiriamas dupilumabas (anti-IL4R). Taip pat šiuo metu yra atliekami naujos kartos biologinės terapijos tyrimai su tezepelumabu ir ipetekimabu.

Išvados. Sunkios astmos gydymas parenkamas įvertinus paciento nusiskundimus, simptomus, klinikinius požymius bei instrumentinius tyrimus. Šiuo metu, pacientams sergantiems sunkia astma, atsižvelgiant į amžių, ligos fenotipą, eozinofilų kiekį, skiriama biologinė terapija. Parinkus tinkamą gydymą pasiekama simptomų kontrolė ir sumažinamas paūmėjimų dažnis.

Raktažodžiai: sunki astma, biologinė terapija, omalizumabas, tezepelumabas.

1. Įvadas.

Sunki astma

Astma yra viena dažniausių plaučių ligų, sukelianti sporadinius kvėpavimo sutrikimus. 2019 m. šia liga pasaulyje serga 262 mln. žmonių, 461 000 mirė nuo astmos ir jos sukeltų komplikacijų, o JAV tai pačiais metais fiksuota, jog kas 10 žmogus mirė nuo šios ligos [1]. Jei astma nėra tinkamai valdoma ir gydoma, kvėpavimo takų persitvarkymo mechanizmai progresuoja, uždegimas didėja ir sukelia stiprius astmos simptomus [2]. Norint kontroliuoti ligą, būtinas reguliarus gydymas ir medicininis sveikatos vertinimas, todėl tinkamai gydomi pacientai gali gyventi pilnavertį gyvenimą. Dabar sunki astma yra plačiai pripažįstama kaip heterogeninė liga, turinti daugybę fenotipų, todėl šiuo metu į fenotipą orientuota biologinė terapija rodo vis didėjantį gydymo veiksmingumą.

Sunki astma apibrėžiama kaip astma, kuomet nepasiekama simptomų ir paūmėjimų kontrolė, kuriai neefektyvus gydymas mažomis vaistų dozėmis bei kurią reikia gydyti:

- didelėmis inhaliuojamųjų kortikosteroidų dozėmis
- antru kontroliuojamu vaistu arba sisteminiais kortikosteroidais [1,3].

Nustatant sunkios astmos diagnozę svarbu paciento nusiskundimų, simptomų, klinikinių požymių bei instrumentinių tyrimų rezultatų įvertinimas. Gydymo plano nesilaikymas, netaisyklinga inhaliacinė technika, aplinkos dirgikliai bei gretutinės ligos gali pabloginti astmos kontrolę, todėl reikia išsiaiškinti gretutines ligas bei identifikuoti gydymo sėkmingumą lemiančius veiksnius. Pacientai, kuriems nustatyta sunki astma, jaučia stiprius

simptomus, patiria dažnus astmos paūmėjimus ir vaistų nepageidaujamus reiškinius. Ši liga sutrikdo ne tik asmeninį, bet ir socialinį gyvenimą. Ji gali nulemti sergančiojo neįgalumą ar padidinti mirtingumą nuo išsivysčiusių komplikacijų. Nuolatos vartojami inhaliuojami ir sisteminiai gliukokortikoidai sukelia daug šalutinių poveikių, tokių kaip nutukimas, diabetas, osteoporozė, hipertenzija ir t.t. Dėl šių priežasčių pacientai dažnai kreipiasi į skubiosios pagalbos skyrių, o vėlesnis gydymas reikalauja ilgo stacionarizavimo laikotarpio.[4]

Sunkia astma sergantis pacientas yra iššūkis tiek visuomenei, tiek gydymo įstaigoms atsižvelgiant į socialinių ir ekonominių resursų panaudojimą. Labai svarbu pasirinkti tinkamą ir efektyvų gydymą, kad būtų pasiektas geriausias rezultatas. Šiuo metu vienas iš gydymo pasirinkimų yra biologinė terapija[5,6] Nustačius astmos fenotipą, kiekvienam pacientui individualiai galima paskirti jam tinkamiausią biologinės terapijos gydymo taktiką [3].

2. Tyrimo metodika

Publikacijų paieška anglų kalba buvo atlikta tarptautinėse medicinos duomenų bazėse Medline, PubMed ir specializuotoje informacijos paieškos sistemoje Google Scholar bei 2021 GINA rekomendacijose. Paieškai naudotos raktažodžių kombinacijos: severe asthma, biological therapy of severe asthma, severe asthma etiology, severe asthma management. Išsamesnei analizei atrinkti visateksčiai straipsniai, kuriuose nagrinėjama ir pristatoma sunkios astmos etiopatogenezė, diagnostika, gydymas. Atrinkti ir apibendrinti

18 straipsnių, kurie išleisti nuo 2014 metų iki 2021 metų.

3. Rezultatai

3.1. Sunkios astmos gydymas

Sunkios astmos gydymas neapsiriboja vaistų skyrimu - tai kompleksinis gydymas, kurio metu pasitelkiamos ilgalaikės priemonės simptomų šalinimui ir paūmėjimų prevencijai.

Astmos simptomų sudėtingumas įrodo, kad tai yra sindromas, pasireiškiantis skirtingais fenotipais, o ne kaip viena atskira liga. Fenotipinis heterogeniškumas pacientams, sergantiems sunkia astma, rodo, kad norint pasiekti tikslų ir efektyvų gydymą, reikia taikyti fenotipu pagrįstą gydymo metodą.

Prieš sudarant gydymo planą, pirmiausia reikia išsiaiškinti ir pašalinti visas galimas priežastis, dėl kurių astmos gydymas yra nepakankamas. Svarbiausias tikslas yra išvengti ligos paūmėjimų ir skubių, sveikatai pavojingų stacionarizavimų [7,8]

Pastebėta, jog sunkios astmos gydymui nebeužtenka tik kortikosteroidų terapijos. Simptomų kontrolė dažnai yra nepasiekiamą, nepaisant didelių kortikosteroidų dozių. Sumažinus arba nutraukus gydymą kortikosteroidais, pasireiškia simptomų paūmėjimai ir atsiranda daugiau nepageidaujamų reiškinių, kurie susiję su gydymu [7].

Be to, ilgalaikis geriamųjų kortikosteroidų vartojimas slopina kortikotropinę ašį, todėl nepageidaujami reiškiniai, susiję su šios ašies slopinimu, gali dar labiau pabloginti pacientų turimas gretutines ligas [9]. Reguliarus net ir mažų dozių įkvepiamųjų gliukokortikoidų (IGK) vartojimas gali apsaugoti nuo gyvybei

pavojingų būklių bei iš dalies sumažinti astmos paūmėjimų riziką [10]. Taigi, nors gliukokortikoidai ir yra gydymo pagrindas sergant astma, esant sunkiai astmai gali prireikti papildomų medikamentų, skirtų uždegimui modifikuoti bei rezistentiškumui mažinti.[7,8].

3.2. Biologinė terapija.

Biologinių vaistų atsiradimas yra didelis šuolis sunkios astmos gydyme [11]. Ilgalaikiai gydymo biologine terapija tikslai: pasiekti simptomų kontrolę ir sumažinti galimų paūmėjimų riziką.

Remiantis Pasaulinės astmos iniciatyvos (GINA) 2021 metais pateikta medžiaga ir nustačius, jog pacientas serga sunkiai gydoma astma ir gydant optimaliomis medikamentų dozėmis nėra pasiekiamą simptomų bei paūmėjimų kontrolę, paciento diagnozė pakeičiama į sunkios astmos. Nustačius tokią diagnozę, prieš pradedant gydymą, išsiaiškinamas sunkios astmos fenotipas (aptartas aukščiau) ir faktoriai galintys pabloginti simptomus bei paūmėjimus. Biologinė terapija skiriama pacientams su bloga simptomų kontrole, nepaisant maksimalaus taikomo gydymo. Biologinę terapiją galima pradėti nuo anti-IgE, anti-IL5/5R arba anti-I4R. Skiriant reikia atsižvelgti į paciento poreikius ir kainą [12].

3.2.1. Anti- IgE terapija sunkiai alerginei astmai

Omalizumabas, humanizuotas monokloninis antikūnas (mAb), nukreiptas prieš IgE, buvo pirmasis biologinis vaistas, pradėtas vartoti klinikinėje praktikoje dar 2000-ųjų metų pradžioje. Jis skirtas vidutinio sunkumo ir sunkiai alerginei astmai gydyti. Omalizumabas

neleidžia IgE prisijungti prie didelio afiniteto receptoriaus, esančio putliosiose ląstelėse ir bazofiluose, blokuodamas jų alerginį atsaką. Omalizumabas taip pat mažina su virusais susijusius paūmėjimus, padidindamas dendritinių ląstelių antivirusinį atsaką. Omalizumabas gerai toleruojamas, jo anafilaksijos rizika maža [11,13]

Nusprendus skirti biologinę terapiją sunkiai alerginei astmai, vienas iš pirmo pasirinkimo vaistų yra omalizumabas, kuris gali būti skiriamas vyresniems nei 6 metų amžiaus pacientams. Pacientai, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas įkvėpiamiems alergenams, padidėjęs serumo IgE kiekis, yra tinkami pradėti anti-IgE terapiją omalizumabu. Omalizumabas leidžiamas po oda kas 2-4 sav. parenkant dozę pagal svorį ir serumo IgE kiekį. Šią terapiją siūloma tęsti bent 4 mėnesius. Gydytas šiuo vaistu sumažina papildomą sisteminių gliukokortikoidų vartojimą, bet nesumažina palaikomojo vartojimo [13].

3.2.2. Anti-IL5 arba anti-IL5R terapija sunkiai eozinofilinei astmai gydyti

Vyresni nei 12 metų amžiaus pacientai, turintys padidėjusį kraujo eozinofilų kiekį kraujyje, gali būti gydomi Anti-IL5 arba anti-IL5R terapija. Mepolizumabas ir reslizumabas yra mAb, kurie jungiasi prie IL-5, neleiddami jam prisijungti prie jo receptorių. Jie yra licencijuoti pacientams, sergantiems sunkia astma ir esant dideliame eozinofilų kiekiui kraujyje (≥ 150 ląstelių / μL mepolizumabui, ≥ 400 ląstelių / μL reslizumabui). Mepolizumabo 100mg leidžiami po oda kas 28 dienas. Reslizumabas gali būti leidžiamas vyresniems nei 18 metų pacientams po 3 mg/kg į veną kas 4 savaites [14].

Atlikus atsitiktinių imčių tyrimą su pacientais turėjusiais dažnus paūmėjimus anti-IL5 ir anti-IL5R 55% sumažino paūmėjimų skaičių, pagerino gyvenimo kokybę, plaučių funkciją ir simptomų kontrolę .

Benralizumabas yra monokloninis antikūnas, patvirtintas 2017 m. veikiantis prieš IL-5 receptorių (IL-5R), sukeliantis eozinofilų apoptozę, dėl kurios sumažėja eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje. Šis biologinis vaistas yra licencijuotas kaip pridėtinis, gydant nekontroliuojamą sunkią eozinofilinę astmą, vyresniems nei 18 metų pacientams, kurių eozinofilų kiekis kraujyje yra $\geq 300/\mu\text{L}$. 30 mg benralizumabo dozė švirkščiamą po oda kas 28 dienas pirmąsias 3 injekcijas ir vėliau kas 56 dienas. Tyrimai, kuriuose buvo vertinamas benralizumabo veiksmingumas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia astma, parodė, kad sumažėjo astmos paūmėjimų skaičius, pagerėjo plaučių funkcija ir sumažėjo poreikis naudoti geriamuosius kortikosteroidus [15,16]

Gydymo efektyvumo vertinimas atliekamas po 3-4 mėn. Jei yra geras atsakas į biologinę terapiją reikia:

- iš naujo vertinti kiekvieno vaisto reikalingumą, tačiau visiškai nenutraukti inhaliuojamų medikamentų;
- spręsti dėl geriamųjų kortikosteroidų vartojimo, sumažinti dozes ar visiškai nutraukti;
- spręsti dėl inhaliuojamosios terapijos dozių sumažinimo. Po 3-6 mėn., rekomenduojama palikti vidutinę IGK dozę. Biologinės terapijos keisti nereikėtų bent 12 mėnesių, jei yra geras atsakas į gydymą. Nutraukti būtų galima tada, jei astma išlieka

gerai kontroliuojama su vidutine [GK] doze, ir nepasireiškia anksčiau žinoma alergija [14].

3.2.3. Anti- IL4R sunkiai eozinofilinei/ 2 tipo astmai gydyti

Dupilumabas yra monokloninis antikūnas, patvirtintas 2018 m. Jis jungiasi prie IL-4 receptorių alfa-subvieneto, tarpusavio IL-4 ir IL-13 receptorių ir slopina tiek IL-4, tiek IL-13 kelius. Dupilumabas yra licencijuotas kaip papildomas vaistas palaikomajai terapijai vyresniems nei 12 metų amžiaus pacientams, sergantiems astma, kai nustatytas 2 tipo uždegimas ir kuriam būdingas padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje arba padidėjęs FeNO. Dupilumabas švirkščiamas po oda, pradinė dozė yra dvi injekcijos po 200 mg (iš viso 400 mg), vėliau viena 200 mg injekcija kas 14 dienų. Arba 600 mg pradinė dozė (dvi 300 mg injekcijos), paskui 300 mg kas 14 dienų. Pastarasis režimas rekomenduojamas astma sergantiems asmenims, kurie yra griežtai priklausomi nuo geriamų gliukokortikoidų arba serga atopiniu dermatitu, nes dupilumabas taip pat gali būti skiriamas vidutinio sunkumo ar sunkiam atopiniam dermatitui ir nosies polipozei gydyti [15,17].

3.2.4. Nauji biologiniai vaistai

Šiuo metu atliekami naujos kartos biologinių vaistų tyrimai. Pastaruoju metu dėmesio centre yra biologinės terapijos efektorinės ląstelės, vadinamos „pavojaus signalais“. Šias molekules išskiria kvėpavimo takų epitelis [17].

Tezepelumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas, kuris jungiasi su užkrūčio liaukos stromos limfopoetinu (TSLP) ir per „pavojaus

signalus“ jungiasi su T2 uždegiminėmis ląstelėmis. TSLP yra pleiotropinis citokinas, kuris apibūdinamas kaip limfocitų augimo faktorius. TSLP, IL-33 ir IL-25 yra „pavojaus signalai“ kvėpavimo takų epitelio ląstelėse. Vartojant tezepelumabą TLSP negali prisijungti prie savo receptorių, todėl slopinamas signalo perdavimas, dėl ko stabdomi patologiniai astmos mechanizmai. [17,18]

Buvo atliktas 3 stadijų daugiacentris, dvigubai aklas su atsitiktinėmis imtimis, placebo kontroliuojamas tyrimas. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad pacientai, kurie tyrimo metu vartojo tezepelumabą, patyrė mažiau astmos paūmėjimų epizodų pagerėjo jų plaučių funkcija bei astmos kontrolė ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė lyginant su tais, kurie gavo placebo [12].

Dar vienas naujai tiriamas vaistas ipetekimabas yra monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš IL-33, kurio veikimo mechanizmas panašus į tezepelumabo. Šiuo metu vyksta II fazės klinikiniai tyrimai su šiuo biologiniu preparatu, tačiau preliminarūs rezultatai neparodė pranašumo, gydant sunkią astmą, kuomet ipektimabas buvo vartojamas kartu su dupilumabu, lyginant su pacientų grupe, kuri vartojo tik dupilumabą [17].

4. Išvados

Sunki astma yra nustatoma tuomet, kai astmos simptomų ir paūmėjimų dažniui kontroliuoti nebeužtenka turimų vaistų ir kurią reikia gydyti didelėmis inhaliuojamųjų kortikosteroidų dozėmis bei pridėti antrą kontroliuojamą vaistą arba sisteminius kortikosteroidus. Tačiau net ir taikant optimalų gydymą gali būti nepasiektas norimas rezultatas. Tuomet į gydymo planą įtraukiami biologinės terapijos medikamentai,

kurie yra parenkami atsižvelgiant į paciento astmos fenotipą. Parinkus tinkamą, fenotipu pagrįstą biologinės terapijos gydymą sergantiems sunkia astma, pasiekiami simptomų kontrolė ir sumažinamas paūmėjimų dažnis, todėl pacientai gali gyventi visavertį gyvenimą, tačiau reikėtų prisiminti, jog pati liga nėra visiškai išgydoma.

Literatūros šaltiniai

1. World Health Organization. Chronic respiratory diseases: asthma.
2. Sinyor B, Perez LC. Pathophysiology Of Asthma. StatPearls. 2021 m. gegužės 9 d.;
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Task force report ERS/ATS guidelines on severe asthma. Executive Summary. J. 2014 m.;43:343–73.
4. Biekšienė K, Malakauskas K, Danila E, Zablockis R, Blažienė A, Miliauskas S ir kt. Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017, Pulmonologija ir alergologija, 2017m. Tomas 1, Nr.1.
5. Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel HK. „I have lost in every facet of my life“: the hidden burden of severe asthma.
6. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015 m. gruodžio 1 d.;136(6):1488–95.
7. Bossios A. Inflammatory T2 Biomarkers in Severe Asthma Patients: The First Step to Precision Medicine. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 m. liepos 1 d.;9(7):2689–90.
8. Menzies-Gow A, Corren J, Bel EH, Maspero J, Heaney LG, Gurnell M, et al. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial. ERJ Open Res. 2019 m. liepos 1 d.;5(3).
9. Engelkes M, Janssens HM, De Jongste JC, Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. Eur Respir J. 2015 m. vasario 1 d.;45(2):396–407.
10. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAACI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma. Allergy. 2021 m. sausio 1 d.;76(1):14–44.
11. Tabatabaian F, Ledford DK. Omalizumab for severe asthma: toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history. J Asthma Allergy. 2018 m.;11:53.
12. GINA, difficult - to - treat asthma and severe asthma in adolescent and adult patient, diagnosis and management, Global Initiative For Asthma, 2021.
13. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2017 m. rugsėjo 21 d.;2017(9).
14. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral

- Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017 m. birželio 22 d.;376(25):2448–58.
15. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016 m. liepos 2 d.;388(10039):31–44.
16. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, Menzies-Gow AN, Bel EH. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics.
17. Sanofi and Regeneron announce positive topline Phase 2 results for IL-33 antibody in asthma - Sanofi.
18. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2021 m. gegužės 13 d.;384(19):1800–9.