Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i terapii ciężkich postaci astmy oskrzelowej

Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma

Maciej Kupczyk¹, Zbigniew Bartuzi², Anna Bodzenta-Łukaszyk³, Marek Kulus⁴, Piotr Kuna¹, Izabela Kupryś-Lipińska¹, Henryk Mazurek⁵

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
²Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
³Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
⁴Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Szpital Pediatriczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
⁵Klinika Pneumonologii i Mukowiscydozy, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

STRESZCZENIE

Alergia to takie zjawisko, które wymaga stosowania co najmniej dużych dawek glikokortykosteroidów (GKS) wziętych w połączeniu z długo działającym β-agonistą (LABA) lub wymaga do stosowania GKS ogólnie przez ponad 50% dni w roku w celu uniknięcia utraty kontroli choroby, lub pozostaje niekontrolowana pomimo zastosowania opisanego powyżej leczenia. Rozpoznawanie astmy ciężkiej wymaga uważnej diagnostyki różnicowej oraz wykluczenia czynników utrudniających osiągnięcie optymalnej kontroli choroby w ośrodku specjalistycznym. Astma ciężka stanowi duże obciążenie dla pacjenta, jego rodziny i systemu opieki zdrowotnej. Wynika to z nasięcenia objawów choroby, kosztów leków, istotnego upośledzenia codziennych aktywności, pogorszenia jakości życia i ograniczeń w pełnieniu ról społecznych oraz pracy zawodowej. Przy nieskuteczności 4. stopnia leczenia wg GINA pacjent powinien być skierowany do ośrodka specjalistycznego w celu rozważenia zastosowania dodatkowego leczenia, a metody jego intensyfikacji obejmują między innymi włączenie terapii biologicznej anty-IgE (omalizumab), anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub przeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce α receptora dla IL-5 (benralizumab). Z uwagi na obciążenie dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej wynikające ze stosowania GKS ogólne w przypadku astmy ciężkiej intensyfikacja terapii powinna w pierwszej kolejności uwzględniać włączenie terapii biologicznej, a nie stosowanie GKS ogólnie. Leki biologiczne dostępne są dla pacjentów z astmą w Polsce w ramach programu terapeutycznego leczenia astmy ciężkiej. W praktyce założenia programu terapeutycznego mogą zmieniać się w kolejnych obwieszczeniach Ministra Zdrowia i nie muszą być zgodne z założeniami charakterystyk produktu leczniczego dla poszczególnych preparatów. W opracowaniu przedstawiono podstawowe zasady diagnostyki różnicowej astmy ciężkiej i doboru optymalnej terapii biologicznej w warunkach polskich.

SŁOWA KLUCZOWE

astma oskrzelowa, ciężka astma oskrzelowa, astma trudna do leczenia, astma steroidozależna, terapia biologiczna, omalizumab, mepolizumab, benralizumab.
ABSTRACT
Severe asthma requires at least high doses of inhaled glucocorticosteroids (ICS) in combination with a long-acting β-agonist (LABA), or systemic glucocorticosteroids (CS) for more than 50% of days/year to avoid loss of control, or asthma, which remains uncontrolled despite the treatment described above. The diagnosis of severe asthma should be confirmed in a reference center as it requires careful differential diagnosis and the exclusion of factors hindering the achievement of optimal control. Severe asthma represents a significant burden for the patient, his family and the health care system. This is due to the severity of the symptoms, drug costs, significant impairment of daily activities, quality of life and limitation in the professional work. In case of ineffectiveness of the 4th step of GINA treatment, the patient should be referred to a specialist center to consider the additional treatment, including among others anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab), or antibody against the α-subunit of receptor for IL-5 (benralizumab). In case of severe asthma, intensification of therapy should in the first line include the biological therapy and not the use of systemic CS. Biological drugs are available in Poland as part of the therapeutic program for the treatment of severe asthma. In practice the therapeutic program may change with subsequent announcements of the Minister of Health and does not have to be consistent with the characteristics of the medicinal product for individual preparations. The current review presents the basic principles of differential diagnosis of severe asthma and the selection of optimal biological therapy in Polish conditions.

KEY WORDS
bronchial asthma, severe bronchial asthma, difficult-to-treat asthma, steroid dependent asthma, biological treatment, omalizumab, mepolizumab, benralizumab.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr hab. n. med. Maciej Kupczyk, Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, e-mail: maciej.kupczyk@umed.lodz.pl

DEFINICJE
Asthma ciężka, uwzględniając definicję zawartą w raporcie GINA [1], to taka postać choroby, która wymaga terapii zgodnej z 4. lub 5. stopniem wg GINA, czyli co najmniej dużych dawk glikokortykosteroidów (GKS) wziętych w połączeniu z długo działającym β-agonistą (LABA) lub dodatkowo zastosowania innych leków kontrolujących (teofilina, leki przeciwleukotrienowe), lub wymagała stosowania GKS ogólnie przez ponad 50% dni w roku w celu uniknięcia utraty kontroli choroby, lub pozostaje niekontrolowana pomimo zastosowania opisanego powyżej intensywnego leczenia.
Pod pojęciem astmy niekontrolowanej rozumimy te postacie choroby, w których spełnione jest co najmniej jedno z poniższych kryteriów:
- ciężkie (wymagające hospitalizacji i/lub zastosowania GKS ogólnie) zaosztrzenia astmy;
- utrwalona obturacja (wskaźnik FEV₁/FVC poniżej 70% lub poniżej 5. percentyla, FEV₁ < 80% w próbie rozkurczowej);
- astma kontrolowana, której przebieg pogarsza się przy próbie redukcji dużych dawek GKS podawanych wzewnize lub ogólnie. Podsumowując przedstawione powyżej definicje – astma ciężka to taka postać choroby, która wymaga intensywnej farmakoterapii do osiągnięcia kontroli lub pomimo takiego leczenia nie jest dobrze kontrolo wana. Zwrócono tutaj uwagę na intensywność leczenia oraz konsekwencje wynikające z długotrwałej terapii GKS i brak kontroli astmy, podając pojęcia ułatwiające rozpoznanie utraty kontroli choroby.
Z kolei w opracowaniu pod egidą Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [2] astmę niekontrolowaną definiuje się jako taką postać choroby, która wiąże się z ryzykiem wystąpienia częstych zaosztrzeń (lub śmierci) i/lub reakcji niepożądanych po lekach stosowanych w terapii astmy, i/lub skutków przewlekłej choroby, takich jak upośledzenie wydolności układu oddechowego lub rozwoju płuc u dzieci.
Przedstawiono trzy postacie choroby:

- **astma ciężka nieleczona** – ciężki przebieg choroby wynika z braku dostępności lub niestosowania odpowiedniego leczenia;
- **astma ciężka trudna do leczenia** – brak odpowiedzi na terapię lub słaba odpowiedź wynika z obecności innych czynników niż astma, np. niestosowania się do zaleceń lekarzy, czynnika środowiskowego lub zawodowego;
- **astma ciężka oporna na leczenie** – nie osiąga się kontroli choroby pomimo stosowania największnych dawek zalecanych leków (astma oporna na leczenie, astma steroido-oporna) lub kontrola choroby możliwa jest wyłącznie przy stosowaniu największych dawek leków (np. astma steroido-dzalężna).

W powyższych definicjach zwrócono uwagę na fakt, że trudności w osiągnięciu optymalnej kontroli choroby nie zawsze muszą wynikać z ciężkiego przebiegu astmy, lecz mogą być związane z objawami chorób współwYSTępujących, obecnością czynników środowiskowych lub zawodowych i problemami praktycznymi (np. niedostępności leków, istotnego upóźnienia dniowego).

W praktyce rozpoznanie astmy ciężkiej z punktu widzenia rozważań o potencjalnym wskazaniu do terapii biologicznej wymaga wykluczenia przedstawionych powyżej czynników utrudniających osiągnięcie optymalnej kontroli choroby. Z tego wynika praktyczne zalecenie, aby chorzy z podejrzeniem ciężkiej postaci astmy byli kierowani na konSultację lub znajdowali się pod opieką specjalistyczną. Podsumowując – pod pojęciem astmy ciężkiej kryje się heterogenna grupa przypadków. Brakuje zdefiniowanych czynników, które woląingt się z tą postacią choroby. Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego, przebiegu choroby i odpowiedzi (lub braku odpowiedzi) na zastosowane leczenie. Warto podkreślić, że parametry wydolności układu oddechowego (szczególnie opisywane w jednym punkcie czasowym) nie stanowią optymalnego sposobu oceny stopnia ciężkości choroby ani odpowiedzi na włączone leczenie biologiczne. Potwierdzenie rozpoznania astmy ciężkiej powinno prowadzić do rozważenia wskazań do włączenia terapii biologicznych zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi wg standardów GINA [1].

**EPIDEMIOLOGIA ASTMY CIĘŻKIEJ**

Częstość występowania astmy ciężkiej szacuje się na ok. 5–10% chorych na astmę oskrzelałową [1]. W ośrodkach referencyjnych specjalizujących się w opiece nad pacjentami z ciężkimi postaciami chorób oburtacyjnych odsetek pacjentów z astmą ciężką może wynosić 7–15%.

**OBCIĄŻENIA WYNIKAJĄCE Z CIĘŻkiego PRZEBIEGU ASTMY OSKRZELOWEj**

Astma ciężka stanowi istotne obciążenie dla pacjenta, jego rodziny i systemu opieki zdrowotnej. Wynika to ze znacznego nasilenia objawów choroby, kosztów leków, istotnego upóźnienia codziennej aktywności, pogorszenia jakości życia i ograniczeń w pełnieniu ról społecznych oraz pracy zawodowej. Z punktu widzenia systemów opieki zdrowotnej obciążenia wynikają z częstych zaostreń, potrzeby hospitalizacji, nieplanowanych, dodatkowych wizyt lekarzowie oraz zużycia leków. Analizy danych z Finlandii wykazały, że koszt leczenia choroby oskrzeliowej ciężkiej jest 13-krotnie wyższy od kosztów terapii pacjentów z łagodniejszymi postaciami choroby [3]. W Stanach Zjednoczonych koszty hospitalizacji wynoszą aż 51,2% wydatków państwa na leczenie astmy. Zostało 10,5% przeznacza się na pomoc doręczną, 18,4% – na leczenie ambulatoryjne, a 19,9% to dotacje na leki [4]. W Polsce koszty ambulatoryjnego leczenia zaostreń w badaniu COAX oszacowano na 247 PLN (62,7 EUR), natomiast koszty hospitalizacji z powodu zaostreń na 3988 PLN (1012 EUR) [5]. Warto podkreślić, że w przypadku astmy ciężkiej istotne koszty społeczne wiążą się z tzw. kosztami pośrednimi wynikającymi z dużej chorobowości i absencji chorobowej, zmniejszenia produktywności, leczenia powikłań choroby lub konsekwencji stosowanego leczenia (GKS podawane ogólnie) oraz długotrwałej niezdolności do pracy i przedwczesnych zgonów.

**DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA ASTMY CIĘŻKIEJ**

Obraz kliniczny astmy niekontrolowanej, trudnej do leczenia lub podejrzeniu jej wymaga uważnej diagnostyki różnicowej (tab. 1) oraz oceny potencjalnych czynników, które utrudniają osiągnięcie optymalnej kontroli choroby (tab. 2) przed rozważeniem modyfikacji terapii, zwłaszcza przed kwalifikacją do terapii biologicznej [6, 7]. W praktyce zaleca się opiekę lub obserwację w ośrodku specjalistycznym (alergologia lub pulmonologia) z doświadczeniem w diagnostyce i terapii pacjentów z chorobami oburtacyjnymi.

**TERAPIA ASTMY CIĘŻKIEJ**

Zgodnie z zaleceniami GINA [1] na 5. stopniu leczenia (z definicji przy nieskuteczności 4. stopnia leczenia, czyli co najmniej umiarkowanych lub dużych dawek GKS wzięwowych oraz LABA) pacjent powinien być skie-
| Wiek [lata] | Jednostka chorobowa | Objawy |
|------------|---------------------|--------|
| 6–11       | ciało obce          | nagły początek, złokalizowane świsty |
|            | wrodzone wady serca | zmiany ośluchowe nad sercem |
|            | dysplazja oskrzelowo-płucna | u wcześniaków, objawy od urodzenia |
|            | mukowiscydoza       | kaszel, nadprodukcja śliny, objawy ze strony innych narządów i układów |
|            | rozstrzenie        | produktywny kaszel, nawracające infekcje |
| 12–39      | zapalenie zatok    | spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, uczucie blokady nosa, cechy zapalenia zatok |
|            | zaburzenia strun głosowych | duszność, stridor wdechowy |
|            | hiperwentylacja    | zawroty głowy, parestezje |
|            | rozstrzenie        | produktywny kaszel, nawracające infekcje |
|            | wrodzone wady serca | zmiany ośluchowe nad sercem |
|            | ciało obce         | nagły początek, złokalizowane świsty |
|            | niedobór α1-antytrypsyny | duszność, wywiad rodzinny, wczesny rozwój ropadzie płuc |
| 40+        | zaburzenia strun głosowych | duszność, stridor wdechowy |
|            | przewlekła obturacyjna choroba płuc | kaszel, odkrztuszanie wydzieliny, duszność wysiłkowa, palenie w wywiadzie |
|            | rozstrzenie        | produktywny kaszel, nawracające infekcje |
|            | niewydolność krążenia | duszność wysiłkowa, objawy nocne, nykturia, obrzęki |
|            | kwas polékowy (ACEI) | ustejpeduje po modyfikacji farmakoterapii |
|            | zatorowość płucna  | nagły początek, duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplocie |
|            | obturacyjny bezdech senny | duszność, senność, chrapanie w nocy |

**TABELA 2. Czynniki wpływające na stopień kontroli astmy (na podstawie [7])**

**choroby współwystępujące**

przewlekłe zapalenie zatok, polipy nosa, alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa, depresja, refluk zóładowo-przełykowy, otłość lub nadwaga, zaburzenie funkcjonowania fałdów głosowych

**alergeny i czynniki środowiskowe**

alergeny w domu (roztocze, zwierzęta, pleśnie, pokarmy), alergeny zawodowe (izocyjaniany, lateks, mąka), dym papierosowy (narażenie czynne i bierne), zanieczyszczenie środowiska

**stosowane leki**

nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwapalne, β-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny

**czynniki zależne od pacjenta**

technika inhalacji, stosowanie się do zaleceń lekarskich, steroidofobia

**czynniki psychospołeczne**

stres, sytuacja w domu i w pracy, uwarunkowania psychospołeczne, choroba przelewka

**OBIAZŻENIA WYNIKAJĄCE Z ZASTOSOWANIA STEROIDÓW PODAWANYCH OGÓLNIE W TERAPII ASTMY**

Potencjalne objawy niepożądane przewlekłej terapii GKS podawanymi ogólnie obejmują: cukrzyzę poste-
roidową, nadciśnienie, przyrost masy ciała, ściężenie skóry, łate zasienienia, pleśniawki w jamie ustnej, wzrost ryzyka wystąpienia infekcji, depresję, miopatie, zaćmę, jaskrę, osteoporozę, wzrost ryzyka złamań, bezsenną. U części pacjentów, szczególnie w przypadku długotrwałej lub często powtarzanej terapii GKS podawanymi ogólnie, obraz objawów niepożądanych układa się w postać jatrogennego zespołu Cushinga. Co ciekawe, najnowsza analiza Waljee i wsp. [8] w grupie 1,5 mln pacjentów (z czego ok. 300 000 otrzymywało GKS ogólnie w dawce średnio 20 mg prednic醉o przez 6 dni) wykazała istotny wzrost ryzyka wystąpienia sypsy, żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz złamań nawet w przypadku pojedynczych kursów i stosunkowo krótkiego czasu terapii GKS podawanych ogólnie. Przewleka terapia dawką 5 mg/dobę predniczono w kolejnej obserwacji była związana z istotnym wzrostem ryzyka złamań kręgów (iloraz szans (odds ratio) 9,2], miopatii (OR = 3,3) oraz zaćmę (OR = 3,1) [9]. Podsumowując, ze względu na ryzyko wystąpienia objawów ubocznych oraz obciążenia dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej wynikające ze stosowania GKS ogólnie, w przypadku astmy ciężkiej intensyfikacja terapii powinna w pierwszej kolejności uwzględniać włączenie terapii biologicznej, a nie GKS podawanych ogólnie. W przypadku przyjmowania GKS ogólnie 3 miesiące i dłużej wskazane jest stosowanie profilaktyki osteoporozę.

BADANIA KLINICZNE Z ZASTOSOWANIEM TERAPII BIOLOGICZNYCH W ASTMIE CIĘŻKIEJ

Wyniki wielu badań z randomizacją kontrolowanych placebo wykazały skuteczność omalizumabu pod względem poprawy kontroli choroby i jakości życia pacjentów. Stwierdzono zmniejszenie zużycia leków ratunkowych, GKS podawanych ogólnie i wziewnie oraz istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby u pacjentów z ciężką astmą atopową. Z tego powodu lek ten jako pierwszy lek biologiczny wszedł do standardów terapii astmy oskrzelowej na 5. stopniu intensywności terapii wg zaleceń GINA [1]. Badania rejestracyjne mepolizumabu – humanizowanego przeciwica monoklonalnego anty-IL-5 – znane są pod akronimami DREAM, SIRIUS i MENSA. Paword i wsp. [10] opisali wyniki obserwacji 621 pacjentów z astmą ciężką niekontrolowaną w wieku 12–74 lat, częstymi zaostrzeniami, poziomem eozynofilów w płococie > 3% lub we krwi obwodowej > 300 komór/µl lub stężeniu tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO > 50 ppb). Liczba zaostrzeń zmniejszyła się z 39% do 48% w zależności od dawki leku mepolizumabu (75, 250 i 750 mg podawane dożylnie przez rok) w grupie pacjentów otrzymujących terapię aktywną w porównaniu z placebo. Bel i wsp. [11] ocenili możliwość redukcji dawki steroidów podawanych ogólnie po zastosowaniu mepolizumabu w dawce 100 mg podskórnie u pacjentów z astmą ciężką i poziomem eozynofilów we krwi 150 komór/µl przy kwalifikacji lub 300 komór/µl w ostatnich 12 miesiącach. W grupie pacjentów otrzymujących preparat aktywny udało się zredukować dawkę steroidów doustnych o 50%, przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby zaostrzeń o 32% i istotnej poprawie stopnia kontroli choroby w porównaniu z placebo. W badaniu MENSa Ortega i wsp. [12] obserwowali kohortę 576 pacjentów z astmą ciężką w wieku 12–82 lat, z częstymi zaostrzeniami i kryteriami dotyczącymi eozynofilii podobnymi jak w powyższym badaniu. Zastosowano mepolizumab w dawce 100 mg podskórnie lub 75 mg dożylnie. Stwierdzono istotną redukcję liczby zaostrzeń (53% przy podskórnym podaniu i 47% przy dożylnym podaniu), poprawę parametrów wentylacyjnych, stopnia kontroli choroby i jakości życia pacjentów. Dwa kluczowe badania kliniczne dotyczące benralizumabu w astmie ciężkiej znane są pod akronimami CALIMA [13] i SIROCCO [14]. Do projektu CALIMA [13] zrekrytowano 2505 pacjentów w wieku 12–75 lat z ciężką astmą, niekontrolowaną pomimo stosowania średniej lub dużej dawki GKS podawanych wziewnie w połączeniu z LABA oraz z co najmniej dwoma zaostrzeniami w poprzednim roku. Chorych przydzielono w sposób losowy (1 : 1 : 1) do grup pacjentów otrzymujących leczenie benralizumabem w dawce 30 mg podskórnie co 4 tygodnie (Q4W), benralizumabem w dawce 30 mg podskórnie co 8 tygodnie (Q8W, pierwsze 3 dawki w odstępie 4 tygodni) lub placebo przez 56 tygodni. Benralizumab znacząco zmniejszał częstość występowania zaostrzeń astmy (o ok. 36% w schemacie dawkowania Q4W oraz o 28% w schemacie Q8W) w porównaniu z placebo. W projekcie CALIMA [13] benralizumab w porównaniu z placebo znacząco zredukował częstość występowania zaostrzeń astmy (o 45% w schemacie dawkowania Q4W oraz o 51% w schemacie Q8W). Poprawiły się również parametry wentylacyjne, a nasilenie objawów choroby zmniejszyło się w grupie pacjentów otrzymujących schemat leczenia Q8W. Nair i wsp. (badanie ZONDA) [15] zbadali wpływ benralizumabu na zmniejszenie dawki GKS podawanego doustnie u pacjentów z ciężką astmą w wieku 12–82 lat, z częstymi zaostrzeniami i kryteriami dotyczącymi eozynofilii podobnymi jak w powyższym badaniu. Zastosowano mepolizumab w dawce 100 mg podskórnie u pacjentów w wieku 12–74 lat, z częstymi zaostrzeniami, poziomem eozynofilów w płococie > 3% lub we krwi obwodowej > 300 komór/µl lub stężeniu tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO > 50 ppb). Liczba zaostrzeń zmniejszyła się z 39% do 48% w zależności od dawki leku mepolizumabu (75, 250 i 750 mg podawane dożylnie przez rok) w grupie pacjentów otrzymujących terapię aktywną w porównaniu z placebo, w porównaniu z placebo. W 28. tygodniu u pacjentów leczonych benralizumabem stwierdzono istotną redukcję średniej dawki GKS podawanego doustnie (75% w porównaniu z wartością wyjściową w leczeniu aktywnym vs 25% w grupie pacjentów otrzymujących placebo, p < 0,001). Częstotliwość zaostrzeń astmy była o 55% mniejsza (w porównaniu z placebo) w schemacie Q4W i 70% mniejsza (w porównaniu z placebo) w schemacie Q8W. Najważniejsze cechy benralizumabu w porównaniu z in-
nymi mAb anty-IL-5 (mepolizumab i reslizumab) przedstawiono w tabeli 3.

W większości badań klinicznych i obserwacji typu \textit{real-life} liczba i charakter objawów niepożądanych stosowanej terapii biologicznej nie różnią się istotnie w porównaniu z placebo. Obserwacja przebiegu ciąży i zdrowia dzieci ze 169 ciąży, podczas których kobiety otrzymywały omalizumab (mediana ekspozycji 8,8 miesiąca), nie wykazała wzrostu ryzyka wystąpienia wad płodu, powikłań w przebiegu ciąży i porodu [16]. Otwarte pozostaje pytanie o wpływ zastosowanych terapii na ryzyko infestacji pasożytniczych. Brakuje doniesień sugerujących istotny wzrost ryzyka tego rodzaju zakażeń w naszej strefie klimatycznej. Nie ma także dokładnych danych dotyczących ryzyka wystąpienia reakcji systemowych nadwrażliwości u pacjentów chorujących na astmę itrzymujących terapię biologiczną. W przypadku stosowania leków biologicznych zaleca się, aby pacjent po podaniu leku był pod opieką personelu przeszkolonego w rozpoznawaniu i leczeniu anafilaksji przez 2 godziny po podaniu pierwszej dawki leku i przez 30 minut po podaniu kolejnych dawek.

**TABELA 3. Porównanie benralizumabu i innych przeciwiał wpływających na szlak sygnałowy interleukiny 5**

| Przeciwciało monoklonalne | Mechanizm działania | Dawkowanie | Efekty kliniczne |
|---------------------------|---------------------|-------------|------------------|
| benralizumab              | humanizowane, monoklonalne przeciwiała klasy IgG1/κ, wiążące się z lańcuchem α receptora dla IL-5, indukujące procesy cytotoxiczności komórki zależne od przeciwciał, co prowadzi do deplecji eozynofilów tkankowych | 30 mg podskórnie co 8 tygodni (pierwsze 3 dawki co 4 tygodnie) | zmniejszenie liczby eozynofilów i bazofilów we krwi do poziomu detekcji, redukcja liczby prekursorów eozynofilów w szpiku o 80%, istotne zmniejszenie liczby zaostrzeń u pacjentów z astmą ciężką, redukcja dawki glikokortykosteroidów podawanych ogólnie, dobry profil bezpieczeństwa, rejestracja FDA i EMA |
| mepolizumab              | humanizowane przeciwiała monoklonalne klasy IgG1/κ, o wysokim powinowactwie i swoistości dla IL-5 | 100 mg podskórnie co 4 tygodnie | pierwsze przeciwciało przeciwko IL-5, liczne badania kliniczne wykazały skuteczność i bezpieczeństwo w terapii ciężkiej astmy eozynofilowej, istotnie redukuje liczbę zaostrzeń i dawki glikokortykosteroidów podawanych ogólnie, dobry profil bezpieczeństwa, rejestracja FDA i EMA |
| reslizumab               | humanizowane przeciwiała monoklonalne klasy IgG4/κ o wysokim powinowactwie i swoistości dla IL-5 | 3 mg/kg m.c. dożylnie co 4 tygodnie | liczne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, rejestracja FDA i EMA; dożylnie podanie może stanowić ograniczenie praktyczne w porównaniu z innymi przeciwciałami z tej grupy |

BADANIA TYPU \textit{REAL-LIFE} Z ZASTOSOWANIEM TERAPII BIOLOGICZNYCH W ASTMIE CIĘŻKIEJ

Po wprowadzeniu omalizumabu na rynek pojawiły się badania typu \textit{real-life} oceniające skuteczność tego leku biologicznego w warunkach codziennych praktyki klinicnej. Korn i wsp. [17] stwierdzili, że już po 6 miesiącach stosowania tego przeciwciała u pacjentów z astmą ciężką liczba chorych z zaostrzeniami zmniejszyła się prawie 5-krotnie, a łączna liczba zaostrzeń choroby – o 82%. Braunstahl i wsp. [18] opublikowali wyniki rejestru eXperience, którego głównym celem była ocena wpływu terapii omalizumabem na zasoby systemu opieki zdrowotnej. W grupie 943 pacjentów z astmą atopową niekontrolowaną po zastosowaniu omalizumabu odsetek pacjentów bez zaostrzeń choroby wzrósł z 6,8% do 54,1% i 67,3%, odpowiednio w 12. i 24. miesiącu. Nasilenie objawów i zużycie leków ratunkowych zmniejszyły się o ponad 50%. Istotnie zwiększyło też zużycie GKS podawanych ogólnie. Liczba hospitalizacji, wizyt na szpitalnych oddziałach ratunkowych i nieplanowanych wizyt lekarskich zmniejszyła się po 24 miesiącach terapii odpowiednio 7-, 18- i 9,5-krotnie. Podobnie doświadczenia polskich ośrodków wskazują, że u ponad 80% pacjentów już w 16. tygodniu terapii obserwuje się dobrą lub bardzo dobrą odpowiedź na leczenie. Liczba zaostrzeń zauważalnie zmniejsza się u praktycznie wszystkich pacjentów, poprawia się stopień kontroli choroby (w kwestionariuszu ACQ redukcja z 3,23 do 2,23 pkt) i jakość życia pacjentów (w kwestionariuszu AQLQ wzrost z 3,43 do 4,24 pkt) [19].

**ODRĘBNOŚCI TERAPII BIOLOGICZNYCH W ASTMIE W POLSKICH WARUNKACH**

Leki biologiczne dostępne są dla pacjentów z astmą w Polsce w ramach programu terapeutycznego leczenia...
Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i terapii ciężkich postaci astmy oskrzeliowej

Tabela 4. Kryteria włączenia i przeciwwskazania do terapii omalizumabem w ramach programu leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy IgE-zależnej wg obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 marca 2018 r. (na podstawie [20]). Uwaga: kryteria te mogą się zmienić w kolejnych obwieszczeniach i nie są jednoznaczne ze wskazaniami rejestracyjnymi dla omalizumabu

| Kryteria włączenia                                                                 | Przeciwwskazania                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 1) pacjenci powyżej 12. roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzeliową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistych IgE | 1) nadwrażliwość na omalizumab lub substancje pomocnicze |
| 2) konieczność stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów wziętych (> 1000 µg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziętego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długow okształcający agonista receptor β2-adrenergiczno-go, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny) | 2) występowanie chorób współistniejących powodujących ciężki przebieg astmy |
| 3) częste stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w przeszłości, w tym w ostatnich 6 miesiącach | 3) ciągła |
| 4) całkowite stężenie IgE w surowicy 30–1500 IU/ml | 4) karmienie piersią |
| 5) stwierdzenie jednoznacznej reaktywności in vitro (RAST) na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml | 5) jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi |
| 6) spełnienie co najmniej 3 z poniższych kryteriów: | |
| a) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroly astmy ACQ > 1,5 pkt) | |
| b) 3 lub więcej epizodów zastrzeżeń w roku wymagających stosowania glikokortykosteroidów ogólnie lub zwiększania ich dawek u osób, które stosują je przewlekłe | |
| c) hospitalizacja w ostatnich 12 miesiącach z powodu zastrzenia astmy | |
| d) incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości | |
| e) utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (nateżona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) < 60% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego (PEF) > 30%) | |
| f) pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ < 5 pkt), | |
| 7) masa ciała 20–150 kg | 7) nadwrażność na omalizumab lub substancje pomocnicze |
| 8) niepalenie tytoniu | 8) występowanie chorób współistniejących powodujących ciężki przebieg astmy |
| 9) wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wzięte przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy | 9) ciężka astma alergiczna oskrzelowa alergiczna, zagrażająca życiu w przeszłości |

Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology, October–December 2018
nie tego świadczenia, na podstawie kryteriów zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia o wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Zgodnie z obecnymi zapisami programu terapeutycznego w 24., 52., 104. oraz każdym kolejnym 52. tygodniu leczenia ocenia się skuteczność dotychczasowej terapii biologicznej.

Podstawą oceny są stopień kontrolu choroby, jakość życia, spirometria, zużycie leków (w tym GKS podawanych ogólnie), liczba zaostrzeń choroby oraz ocena odpowiedzi na terapię w skali GETE.

Dostęp do terapii biologicznej może być ograniczony warunkami praktyczno-logistycznymi (dojazd, kwalifikacja do terapii, opieka w ośrodkach prowadzących leczenie w programie). W kilkudziesięciu ośrodkach specjalistycznych omalizumab podawany jest obecnie ponad 450 pacjentom. Średnia liczba pacjentów otrzymujących ten lek w Polsce wynosi ok. 11 na 1 000 000 mieszkańców i jest praktycznie najniższa w całej Unii Europejskiej. Lek ten jest obecny na rynku od ponad 10 lat, stąd duże doświadczenie kliniczne, liczne raporty potwierdzające jego skuteczność w codziennej praktyce, a nie tylko w randomizowanych badaniach rejestryjnych oraz obszerne bazy danych potwierdzające dobry profil bezpieczeństwa tego preparatu. Od 1 listopada 2017 r. mepolizumab został objęty refundacją w ramach programu "Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)". Trwają prace nad przygotowaniem zapisów programu i wprowadzeniem do terapii w Polsce benralizumabu.

### DOBÓR TERAPII U PACJENTA Z ROZPOZNAŃĄ CIĘŻKĄ POSTACJĄ ASTMY

Dzięki lepszemu zrozumieniu mechanizmów odpowiadających za rozwój astmy i jej niekontrolowany przebieg oraz postępowi medyczny pojawiły się w ostatnich latach nowe możliwości leczenia tej grupy chorych, które...
TABELA 6. Różnice między kryteriami programu terapeutycznego a charakterystyką produktu leczniczego — omalizumabu (na podstawie [20])

| Omalizumab | Program | Charakterystyka leku |
|------------|---------|----------------------|
| wiek       | ≥ 12. roku życia | ≥ 6. roku życia |
| ciężka astma alergiczna z uczeniem na alergeny całoroczne | tak | tak |
| astma niekontrolowana mimo stosowania dużych dawek GKS wziewnych oraz dodatkowego leku kontrolującego | ACQ > 1,5 (1/6) | objawowa, duże dawki GKS wziewnych + LABA |
| SCS na stałe lub w pulsach | tak | nie |
| wielokrotna zastrzenia | ≥ 3/rok (1/6) | tak (bez określenia liczby) |
| hospitalizacje z powodu zastrzeń | tak (1/6) | niewymagane |
| atak astmy zagrażający życiu w wywiadzie | tak (1/6) | niewymagany |
| zaburzenia wentylacji | FEV₁ < 60% w.n. (1/6) | FEV₁ < 80% w.n. |
| dodatkowe kryteria | AQLQ < 5,0 pkt (1/6) | brak wzmianki |
| przeciwwskazania | nadwrażliwość na lek | nadwrażliwość na lek |
| inne choroby powodujące ciężki przebieg astmy | tak | brak wzmianki |
| tytoń | niepalący – warunek obligatoryjny | brak wzmianki |
| ciąża | bezwzględne przeciwwskazanie | dopuszczalne, jeśli korzyść przewyższa ryzyko |
| przeciwwskazanie – jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi | tak | brak badań |
| czas trwania terapii | po upływie 24 miesięcy leczenie omalizumabem zostaje zawieszone na minimum 6 miesięcy; w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby można ponownie rozpocząć podawanie leku | bez limitu |

zyskały uznanie ekspertów GINA. W raporcie GINA 2018 wśród zalecanych leków na 5. stopniu intensywności terapii, zanim zostaną włączone GKS podawane ogólnie, eksperci zalecają:

1) niezależnie od fenotypu, u chorych w wieku ≥ 12 lat z wywiadem zastrzeń – włączenie tiotropium;
2) z uwzględnieniem endotypu z dominacją zapalenia typu 2:

- w astmie alergicznej – dołączenie omalizumabu (anty-IgE),
- w astmie eozynofilowej – włączenie mepolizumabu lub reslizumabu, lub benralizumabu (anty-IL-5).

Pierwszym krokiem oceny fenotypu choroby powinno być określenie, czy w patomechanizmach przeważa zapalenie typu 2. Pośrednie markery tego typu zapalenia to: poziom eozynofilów we krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl, stężenie tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO) > 20 ppb, eozynofilia w płucach ≥ 2%, istotne znaczenie alergii w obrazie klinicznym choroby. Brakuje badań definiujących jednoznacznie fenotyp patientów najlepiej odpowiadających na dany rodzaj terapii biologicznej. W przypadku omalizumabu dostępne są pierwsze badania dowodzące skuteczności tego przeciwciała w astmie niealergicznej [21], astmie współistniejącej z przewlekłym zapaleniem zatok z polipami [22]. W przypadku mepolizumabu podobną skuteczność obserwowano w astmie atopowej i nieatopowej, astmie steroidozależnej i steroidoniezależnej, a kluczowymi biomarkerami efektywności terapii są eozynofilia krwi obwodowej, odwracalność obturacji oskrzeł i masa ciała. Terapie biologiczne stanowią interesującą alternatywę w przypadku astmy ciężkiej współistniejącej z przewlekłym zapaleniem zatok, polipami nosa i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwarzalne [23]. Niezbędne są dalsze badania typu real-life ułatwiające optymalną kwalifikację pacjentów do poszczególnych typów terapii biologicznej. Propozycje
algorytmu skierowania pacjenta z astmą ciężką do terapii biologicznej z uwzględnieniem kryteriów programu terapeutycznego przedstawiono na rycinie 1 [24]. Podobnie otwartym zagadnieniem jest czas trwania terapii. Obecne zapisy programu zalecają zawieszenie terapii biologicznej po upływie 24 miesięcy skutecznej terapii, obserwację pacjenta (wizyty co 4–6 tygodni) przez minimum 6 miesięcy, ocenę stopnia kontroli astmy, a w przypadku pogorszenia kontroli – ponowne rozpoczęcie podawania leku. Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii biologicznej, jeśli spełnia kryteria włączenia i nie spełnia żadnego kryterium wyłączenia. Kupryś-Lipińska oraz Kuna [19] opisali grupę 11 pacjentów, u których po włączeniu terapii omalizumabem obserwowano dobrą odpowiedź na leczenie, ze zmniejszeniem średniej dawki GKS podawanych ogólnie z 22,73 mg do 3,86 mg prednizolonu. Po odstawieniu terapii omalizumabem stwierdzono stopniowe pogorszenie kontroli choroby, wzrost zużycia GKS podawanych ogólnie do 33,33 mg/dobę oraz zwiększenie liczby zaostrzeń ze średnio 1,6 rocznie w trakcie terapii do 5,2 rocznie. Dziewięciu z 11 pacjentów miało ciężkie zaostrzenia astmy w pierwszych 5 miesiącach po zakończeniu leczenia omalizumabem. Ze względu na wyniki obserwacji klinicznych można wnioskować, że czas trwania terapii biologicznej zależy od stopnia ciężkości i czasu trwania astmy.

**FARMAKOEKONOMIA TERAPII BIOLOGICZNYCH W ASTMIE CIĘŻKIEJ**

Charakterystykę kosztów bezpośrednich i pośrednich w astmie ciężkowej przedstawiono powyżej. Włączenie terapii biologicznej w medycznie uzasadnionych przypadkach ciężkich postaci choroby prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania na zasoby systemu ochrony zdrowia, co wynika ze zmniejszenia liczby zaostrzeń, hospitalizacji, nieplanowanych wizyt lekarskich, wizyt pogotowia ratunkowego, co wykazano w badaniach klinicznych i obserwacjach typu real-life. Nie do przecenienia są oszczędności wynikające z kosztów pośrednich, poprawy jakości życia, zmniejszenia liczby absencji chorobowych i poprawy produktywności w szkole i pracy. Zagadnienia te są jednak trudne do wycenienia w analizach farmakoekonomicznych. Wyniki analizy efektywności kosztowej terapii biologicznej
Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i terapii ciężkich postaci astmy oskrzelowej

**Rycina 1. Proponowany schemat skierowania pacjentów z astmą ciężką do terapii biologicznej z uwzględnieniem kryteriów programu terapeutycznego w Polsce (na podstawie [24])**

omalizumabem w warunkach hiszpańskich wykazały, że koszt uniknięcia jednego zaostrzenia wynosi ok. 1131 EUR rocznie, a koszt 3-punktowej poprawy w skali ACT wynosi 4125 EUR. W analizie kosztów terapii standardowej, leku biologicznego (omalizumab) oraz termoplastyki w Stanach Zjednoczonych oceniono koszt dla omalizumabu w porównaniu z terapią standardową na 552 USD/QALY (quality-adjusted life year, liczba lat życia skorygowana jego jakością) [5]. Analiza zawartych umów w rodzinie leczenia szpitalnego w zakresie program lekowy (leczenie omalizumabem) w 2014 r. w Polsce wykazała, że Narodowy Fundusz Zdrowia zawarł umowy na ten cel o wartości 15,23 mln PLN z 36 świadczeniodawcami, co po podzieleniu wartości umowy na liczbę mieszkańców danego województwa (per capita) dawało wartość 0,40 PLN na każdego ubezpieczonego.

**WNIOSKI I ZALECENIA PRAKTYCZNE**

Według szacunkowych analiz dotyczących chorąży na ciężką niekontrolowaną alergiczną astmę w Polsce jest ponad 1000, a w obu programach leczenia ciężkiej astmy jest zaledwie ok. 500 chorych. Nie wszyscy potrzebujący chorzy, którzy mogliby odnieść korzyść z tej terapii, otrzymują leki biologiczne.

- Astma ciężka to taka postać choroby, która wymaga stosowania co najmniej dużych dawek GKS wziewnych w połączeniu z LABA lub wymagała stosowania GKS ogólnie przez ponad 50% dni w roku w celu uniknięcia utraty kontroli choroby, lub pozostaje niekontrolowana.
- Astma ciężka lub niekontrolowana to także postać choroby, w której obserwuje się pogorszenie kontroli choroby przy próbie redukcji dużych dawek GKS podawanych wziewnie lub ogólnie.
- Trudności w osiągnięciu optymalnej kontroli choroby nie zawsze muszą wynikać z ciężkiego przebiegu astmy, lecz mogą być związane z objawami chorób współwładzących, obecnością czynników środo-

---

**ASTMA CIĘŻKA**

- pacjent niepalący tytoniu
- GKS wziewne w dawce > 1000 µg BDP-CFC + drugi lek kontrolujący
- ciężkie zaostrzenia (2 lub 3 i więcej)

**OMALIZUMAB**

- odpowiedź na leczenie wg skali GETE dobra lub bardzo dobra, poprawa kontroli astmy, jakości życia, zmniejszenie liczby zaostrzeń i zużycia GKS podawanych ogólnie

**MEPOLIZUMAB**

- odpowiedź na leczenie wg skali GETE dobra lub bardzo dobra, poprawa kontroli astmy, jakości życia, zmniejszenie liczby zaostrzeń i zużycia GKS podawanych ogólnie

**Wyniki i zalecenia praktyczne**

Według szacunkowych analiz dotyczących choroby na ciężką niekontrolowaną alergiczną astmę w Polsce jest ponad 1000, a w obu programach leczenia ciężkiej astmy jest zaledwie ok. 500 chorych. Nie wszyscy potrzebujący chorzy, którzy mogliby odnieść korzyść z tej terapii, otrzymują leki biologiczne.

- Astma ciężka to taka postać choroby, która wymaga stosowania co najmniej dużych dawek GKS wziewnych w połączeniu z LABA lub wymagała stosowania GKS ogólnie przez ponad 50% dni w roku w celu uniknięcia utraty kontroli choroby, lub pozostaje niekontrolowana pomimo zastosowania opisanego powyżej leczenia.
- Stopień kontroli astmy definiujemy na podstawie kontroli objawów (kwestionariusze ACQ, ACT), liczby zaostrzeń choroby oraz parametrów spirometrycznych.
- Astma ciężka lub niekontrolowana to również taka postać choroby, w której obserwuje się pogorszenie kontroli choroby przy próbie redukcji dużych dawek GKS podawanych wziewnie lub ogólnie.
- Trudności w osiągnięciu optymalnej kontroli choroby nie zawsze muszą wynikać z ciężkiego przebiegu astmy, lecz mogą być związane z objawami chorób współwładzących, obecnością czynników środo-
wiskowych lub zawodowych i problemów praktycznych (np. niestosowanie się do zaleceń lekarskich).

- Rozpoznanie astmy ciężkiej wymaga wykluczenia czynników, które utrudniają osiągnięcie optymalnej kontroli astmy.

- Podejrzenie astmy ciężkiej wymaga uważnej diagnostyki różnicowej.

- Chorzy z podejrzeniem ciężkiej postaci choroby powinni być kierowani na konsultację lub znajdować się pod opieką specjalistyczną (specjaliści alergolog lub pulmonolog) w ośrodku, który ma doświadczenie w terapii astmy ciężkiej.

- Występowanie astmy ciężkiej wśród chorych na astmę oskrzeliową szacuje się na ok. 5–10%.

- Astma ciężka stanowi duże obciążenie dla pacjenta, jego rodziny i systemu opieki zdrowotnej. Wynika to z nasilenia objawów choroby, kosztów leków, istotnego upośledzenia codziennej aktywności, pogorszenia jakości życia i ograniczeń w pełnieniu ról społecznych oraz pracy zawodowej. Z punktu widzenia systemów opieki zdrowotnej obciążenia wynikają z częstych zastrzeżeń, potrzeby hospitalizacji, nieplanowanych, dodatkowych wizyt lekarskich oraz zużycia leków.

- W razie nieskuteczności 4. stopnia leczenia wg GINA (co najmniej umiarkowanych lub dużych dawek GKS wzniesionych oraz LABA) pacjent powinien być skierowany do ośrodka specjalistycznego w celu rozważenia włączenia dodatkowego leczenia.

- Metody intensyfikacji terapii w przypadku astmy ciężkiej obejmują: dołączenie tiotropium, włączenie terapii biologicznej anty-IgE (omalizumab), anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub przeciwciała skierowane przeciwko podjednostce α receptora dla IL-5 (benralizumab, reslizumab) lub przeciwciała skierowane przeciwko podjednostce α receptora dla IL-5 (benralizumab, reslizumab). U chorych uznanych za prawdopodobnie ciężko eozynofilowych, w zależności od fenotypu pacjentów najlepiej odpowiadają leki biologiczne w indukowanej plwocinie oraz termoplastykę oskrzeli.

- Wyniki badań typu real-life potwierdziły skuteczność terapii biologicznej w astmie ciężkiej w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

- Leki biologiczne są dostępne dla pacjentów z astmą w Polsce w ramach programu terapeutycznego leczenia astmy ciężkiej.

- W praktyce założenia programu terapeutycznego mogą się zmieniać w kolejnych obwieszczeniach Ministra Zdrowia i nie muszą być zgodne z założeniami ChPL dla poszczególnych preparatów.

- Dostęp do terapii biologicznej może być ograniczony warunkami praktyczno-logistycznymi (dojazd, kwalifikacja do terapii, opieka w ośrodkach prowadzących leczenie w programie terapeutycznym).

- Do programu chorego kwalifikują specjaliści alergolog lub pulmonolog pracujący w ośrodku, który ma podpisany kontrakt na prowadzenie tego świadczenia, zgodnie z kryteriami zawartymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

- Obecne zapisy programu zalecają zawieszenie terapii biologicznej po upływie 24 miesięcy skutecznej terapii, obserwację pacjenta (wizyty co 4–6 tygodni) przez minimum 6 miesięcy, ocenę stopnia kontroli astmy, a w przypadku pogorszenia kontroli – ponowne rozpoczęcie podawania leku.

- Wśród zalecanych leków na 5. stopniu intensywności terapii, zanim zostaną włączone GKS podawane ogólnie, eksperci zalecają: niezależnie od fenotypu chorągiewki, w końcu astmy alergicznej – włączenie omalizumabu (anty-IgE), w astmie eozynofilowej – włączenie mepolizumabu, reslizumabu lub benralizumabu (anty-IL-5).

- Brakuje biomarkerów lub badań definujących jednoznacznie fenotyp pacjentów najlepiej odpowiadających na dany rodzaj terapii biologicznej.

**KONFLIKT INTERESÓW**

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

**PIŚMIENNICTWO**

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention GINA – Revised 2018 www.ginasthma.org.
2. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 926-38.
3. Haahtela T, Laitinen LA. Asthma Programme in Finland 1994-2004. Report of a Working Group. Clin Exp Allergy 1996; 26 (suppl 1): 1-24.
4. Lozano P, Sullivan SD, Smith HD, et al. The economic burden of asthma in US children: estimates from the National Medical Expenditure Survey. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 957–63.
5. Jahnz-Różyk K. Farmakoekonomika astmy. W: Astma ciężka i trudna. Jahnz-Różyk K (red.). Wydawnictwo Promomedicina, Warszawa 2016; 277-88.
6. Bodzenta-Lukszyk A, Fal AM, Jassem E, et al. The statement of the Polish Society of Allergology experts on the treatment of difficult-to-treat asthma. Pneumonol Alergol Pol 2015; 83: 324-34.
7. Fal AM. Współchorobowości astmy ciężkiej. Astma ciężka. Monografia chorób płuc. Kupczyk M, Pietrowski W (red.). ViaMedica, Gdańsk 2016; 58.
8. Waljee AK, Rogers MAM, 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.
9. Walsh LJ, Wong CA, Oborne J, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. Thorax 2001; 56: 279-84.
10. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 380: 651-9.
11. 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.
12. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014; 37: 1198-207.
13. FitzGerald JM, Bleeker 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.
14. Bleeker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388: 2115-27.
15. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. N Engl J Med 2017; 376: 2448-58.
16. 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.
17. Korn S, Thielen A, Seyfired S, et al. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. Respir Med 2009; 103: 1725-31.
18. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, et al. The eXpeRience registry: the “real-world” effectiveness of omalizumab in allergic asthma. Respir Med 2013; 107: 1141-51.
19. Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data. Postep Dermatol Alergor 2014; 31: 1-5.
20. Kupryś-Lipińska I, Molińska J, Kupczyk M, et al. Możliwości leczenia astmy niekontrolowanej w Polsce. Terapia 2018; 4: 55-61.
21. García G, Magnan A, Chiron R, et al. A proof-of-concept randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control nonatopic asthma. Chest 2013; 144: 411-9.
22. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 110-6.
23. Kowalski M, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD) – a EAACI position paper. Allergy 2018; Sep 14. doi: 10.1111/all.13599.