

NOVE I BUDUĆE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U LIJEČENJU ASTME

MIRJANA TURKALJ, DAMIR ERCEG*

Inhalacijski (topički) kortikosteroidi i beta-2 agonisti su osnova sadašnje terapije astme, koja je vrlo učinkovita, sigurna i relativno jeftina u većine bolesnika, posebno djece. Međutim u dijela bolesnika učinak takovog liječenja nije zadovoljavajući, posebno ako se želi postići potpuna kontrola bolesti. Kako je sadašnja farmakoterapija simptomatska, implicira dugotrajnu primjenu uz koju se rizik od nuspojava povećava, što je posebno neprihvatljivo u liječenju djece s astmom. Stoga se u liječenju astme traže poboljšanja postojeće terapije posebno u liječenju bolesnika s teškom astmom u bolesnika s blagom do umjerenom astmom potpuna kontrola bolesti i nakon prekida protuupalne terapije ili postizanja remisije bolesti. Istražuje se učinak nekoliko novih lijekova u liječenju astme koji su primarno vezani uz inhibiciju učinka pojedinog upalnog medijatora ili receptora, što traži veću individualizaciju pri izboru bolesnika koji će na terapiju dobro reagirati, odnosnu izbor bolesnika određenog astmatskog endotipa i/ili fenotipa. Glede primjene alergen specifične imunoterapije u liječenju i prevenciji astme u skoroj budućnosti se očekuju značajni pomaci (način primjene, modificirani alergenski ekstrakti ili dijelovi alergernih komponenti, itd.).

Deskriptori: ASTMA, DJECA, LIJEČENJE, NOVOSTI U LIJEČENJU, FARMAKOTERAPIJA, IMUNOTERAPIJA

Uvod

Astma u djece kao i njeno liječenje unatoč postojećoj učinkovitoj terapiji predstavlja značajan izazov iz više razloga; 1) astma u djece karakterizirana je brojnim specifičnostima u usporedbi s odraslim, a većina raspoloživih lijekova, kao i novih lijekova koji se još istražuju uglavnom su primarno testirani i usmjerena na liječenje astme odraslih, 2) većina djece imaju intermitentnu i blagu astmu, te ne moraju uzimati kontinuirano protuupalnu terapiju, 3) loše kontrolirana astma u djece s perzistentnim simptomima značajno povećava rizik progresije bolesti i pada plućne funkcije, 4) djeca s perzistentnom astmom unatoč redovitoj protuupalnoj terapiji imaju progresivni gubitak plućne funkcije, 5) dio bolesnika u adolescentnoj dobi ulaze u "remisiju", a kod drugog dijela bolesnika dolazi do progresije bolesti, 6) kritični period ra-

zvoja pluća traje kroz djetinjstvo do adolescencije, te u djece s astmom, kronična upala i remodeliranje bronha imaju značajan učinak na budući funkcijski plućni potencijal (1-7).

Kliničke studije u odraslih astmatičara diferencirale su nekoliko astmatskih fenotipova, sukladno kojima se odabire i prilagođava liječenje i praćenje bolesnika (8-10). U ranom djetinjstvu razlučeni su "wheezing" fenotipovi (11), te prepoznati čimbenici rizika za razvoj astme u djece. International consensus on pediatric asthma (ICON) razlučuje osnovne astmatske fenotipove u djece sugerirajući terapijske algoritme za liječenje istih (12). Kod dječje astme, svojstveni fenotipovi definirani plućnom funkcijom, atopijom i markerima upale podijeljeni su u tri osnovne skupine:

- Fenotip/endotip s teškim egzacerbacijama, polisenzibilizacijom na inhalacijske i nutritivne alergene, eozinofilijom i bazofilijom, u visokom postotku nekontroliranom astmom s čestim hospitalizacijama unatoč visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (ICS-a);

- fenotip karakteriziran je teškom astmom sa sniženom plućnom funkcijom (snižen FEV1) koja progredira s dobi, povišenim indeksom tjelesne mase (eng. Body mass index), neutrofilijom, povišenim imunoglobulinima (IgG, IgA, IgM), osim IgE-a;

- fenotip je blaga astma bez drugih razlučujućih karakteristika (10).

Ovakvo grupiranje (fenotipizacija) se čini prihvatljivom za razlučivanje dviju podskupina djece s teškom astmom, a ne razlučuje većinu ostalih astmatskih fenotipova u djece s blagom/umjerenom astmom za koje za sada ostaju nepromijenjene opće smjernice glede liječenja i praćenja (13). U prvom fenotipu ponuđeno je liječenje primjenom omalizumaba (anti IgE protutijela), a u drugom fenotipu antineutrofilna terapija makrolidnim antibioticima (10, 13).

Nove terapijske mogućnosti

U liječenju astme osnovna terapija su inhalacijski (topički) kortikosteroidi i beta-2 agonisti. Liječenje većine astmatičara, posebno djece je vrlo učinkovito,

sigurno i relativno jeftino (1). Međutim u dijela bolesnika učinak takvog liječenja nije zadovoljavajući, posebno ako se želi postići potpuna kontrola bolesti (12). Kako je sadašnja farmakoterapija simptomatska, implicira dugotrajnu primjenu uz koju se rizik od nuspojava povećava, što je posebno neprihvatljivo u liječenju djece s astmom. Stoga se prvenstveno traže načini poboljšanja postojeće protuupalne i bronhodilatacijske terapije (14-17).

Liječenje anti-IgE protutijelima

Liječenje astmatskih bolesnika humaniziranim monoklonskim anti IgE protutijelima klase IgG1 (omalizumab) započelo je prije cca 10 godina u Australiji (18). Omalizumab veže cirkulirajuća IgE protutijela smanjujući njihovu koncentraciju u serumu za 95-99% (19).

Zadnjih godina liječenje omalizumabom primjenjuje se u djece s atopijskom astmom starije od 6 godine koja su imala učestale egzacerbacije unatoč liječenju visokim dozama ICS-a + beta 2-agonist dugog djelovanja (eng. Long-acting beta-2 agonists, skraćeno LABA), te sniženu plućnu funkciju (20). Doziranje se prilagođava tjelesnoj masi djeteta i vrijednostima ukupnih IgE protutijela u serumu (do 1300 kIU/L), a preporučeno trajanje liječenja omalizumabom ne bi trebalo biti kraće od 6 mjeseci (21).

Do sada je primjena omalizumaba u djece od 6-12 godina praćena u nekoliko kliničkih studija koje izводе konzistentne zaključke o smanjenju učestalosti egzacerbacija astme kroz period praćenja (24-60 tjedana), te smanjenje doze kortikosteroida (20-22). Nedostaju publikacije o primjeni omalizumaba u liječenju astme u djece mlađe od 6 godina. Nuspojave su bile rijetke, a kako je u djece opisana anafilaksija primjena omalizumaba se preporuča u hospitalnim uvjetima (23). Kako je liječenje omalizumabom skupo, analizom troška i koristi terapija se smatra "isplativom" u liječenju bolesnika koji su imali više od 5 egzacerbacija godišnje ili su liječeni hospitalno više od 20 dana godišnje (20).

Novi inhalacijski kortikosteroidi

Novi ICS se primjenjuju preko novih raspršivača fiksnih doza (MDI) koji su bez klorofluorokarbona (bez CFC-a) koji je zamijenjen hidrofluoroalkanom 134a (HFA), a raspršuju lijek na manje čestice koje dopiru do perifernih, malih dišnih putova. Učinkovitost jednodnevne primjene ciklezonida i mometazona je dokazan u djece u dobi 4-11 godina (24, 25). Njihov sigurnosni profil je također bolji, a dugotrajni učinak na rast je minimalan (26-28). U tijeku su kliničke studije koje prate učinak kombinacijskog lijeka ciklezonid + formoterol, a očekuje se u skoroj budućnosti i primjena kombinacijske terapije ICS + indacaterol (ultra LABA) (29). U tijeku su također istraživanja primjene selektivnih tzv. disociranih ICS-a koji su zadržali pozitivan protuupalni učinak (transrepresija faktora transkripcije), uz smanjen transaktivacijski učinak (vezanje glukokortikoidnog receptora na DNK u stanici) koji je povezan s nuspojavama. Tako bi novi ICS imali bolji sigurnosni profil (manje nuspojave) u bolesnika s teškom astmom koji se liječe visokim dozama ICS-a (14, 17).

Novosti u liječenju bronhodilatatorima u astmi

Bronhodilatatori se koriste u liječenju akutnih astmatskih pogoršanja (beta-2 agoinisti kratkog djelovanja), ili kao LABA u kombinaciji s ICS-om kao trenutno najučinkovitija terapija astme (30). Kako je ranije navedeno u tijeku su studije u kojima se primjenjuje ultra LABA u kombinaciji s ICS-om. Od ultra-beta-2 agonista dugog djelovanja u razvoju su indacaterol, carmoterol, vilanterol, olodaterol učinak kojih je do 24 sata te se mogu primjenjivati 1× dnevno (31). Jednodnevna primjena muskarinskog antagonista tiotropium bromida uglavnom je namijenjena kao dodatna terapija u liječenju bolesnika s teškom astmom (32). U tijeku su također istraživanja liječenja astme dugodjelujućim muskarinskim antagonistima (engl. long acting muscarinic antagonists- LAMAs), te kombinacijskog liječenja ICS+ LABA + LAMA (33, 34). Zadnjih godina ponovno je porastao interes za liječenja metilksantini-

ma, primjenom niskih doza tofilina (5-10 mol/L, umjesto konvencionalne doze od 10-20 mol/L) jer je uočen osim bronhodilatacijskog protuupalno djelovanje (smanjenje ekspresije proinflammatory gena, smanjenje neutrofilne upale) uz manje nuspojave (35). Noviji metilksantin - doksofilin, unatoč manjim nuspojavama od tefilina, kod djece se nije pokazao sigurnijim lijekom (36). Noviji, selektivni inhibitori fosfodiesteraze (PDE-4) imaju osim bronhodilatacijskog i protuupalne učinke (roflumilast), ali na žalost i dosta nuspojave (mučnina, glavobolja, proljev) (37). Stoga se istražuju klinički učinci još selektivnijeg inhibitora fosfodiesteraze (PDE-4B) koji bi imao manje nuspojave (koje su vezane uz PDE-4D), te primjena inhalacijskog pripravka (17, 38).

Makrolidi u astmi

Primjena makrolidnih antibiotika u liječenju bolesnika s astmom nalazi opravdanje u njihovom imunomodulacijskom i antibakterijskom učinku iako je njihov učinak na poboljšanje astme još uvijek dvojben (39). Također su još uvijek ograničene spoznaje o učinku klaritromicina i azitromicina u liječenju astme u djece (40, 41). Uočeno je djelovanje makrolida na farmakokinetiku metilprednizolona, tj. na smanjenje klirensa lijeka za cca 60%. Čini se da makrolidi nemaju isti učinak na farmakokinetiku prednizolona (42). Ohrabrujući su učinci klaritromicina i azitromicina u odraslih i djece s astmom na smanjenje markera ne-eozinofilne, odnosno dominantno neutrofilne upale i na smanjenje bronhalne hiperreaktivnosti (43). Tijekom akutnog pogoršanja astme u djece liječenje klaritromicinom smanjila bi se sinteza epitelijalnih citokina i kemokina i trajanje simptoma egzacerbacije. Čini se da je pozitivan učinak makrolidne terapije zapravo povezan s kroničnom infekcijom atipičnim bakterijama (Clamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae) jer je poboljšanje zabilježeno samo u bolesnika koji su imali PCR-om dokazanu infekciju atipičnim bakterijama (44). Danas se makrolidi preporučuju u liječenju teško kontrolirajuće astme s predominantnom neutrofilnom upalom, tj. u liječenju astmatičara specifičnog fenotipa (12). Naše spoznaje o promjeni mikrobioma koji se

*Dječja bolnica Srebrnjak

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med.
Dječja bolnica Srebrnjak
10000 Zagreb, Srebrnjak 100
E-mail: turkalj@bolnica-srebrnjak.hr

modulira vjerojatno tijekom makrolidne terapije u astmatičara, su još uvijek dosta površne.

Novi protuupalni lijekovi u astmi

U astmatskoj upali aktivno je preko 50 različitih medijatora. Neselektivni inhibitori su inhalacijski kortikosteroidi. Primjer selektivnih medijatora koji se koriste u liječenju astmatskih bolesnika su leukotrienski antagonisti. Novija istraživanja pozicioniraju važnost leukotrienskih antagonista kao dodatne terapije u liječenju teške astme, a ne primarno u liječenju blage do umjerene astme (45). Monoklonska protutijela koja blokiraju pojedine citokine specifične za Th2 limfocite (IL-4, IL-5, IL-15, IL-9), prema dosadašnjim istraživanjima, imaju klinički skroman učinak. Iako IL-4 ima značajnu ulogu u diferencijaciji i proliferaciji Th2 limfocita i B limfocita koji sintetiziraju IgE, njegovim blokiranjem nije se postigao značajan klinički učinak (46). Uspješnijim se pokazala terapija lebrikizumab, tj. monoklonskim protutijelima koja blokiraju IL-13, koji ima važnu ulogu u bronhalnoj hiperreaktivnosti i hipersekreciji sluzi. Došlo je do poboljšanja plućne funkcije, ali bez učinka na simptome, učestalost egzacerbacija i kvalitete života liječenih bolesnika (47). U studijama koje su pratile učinak blokatora IL-13 nađen je novi biomarker - periostin, koji se stvara u epitelnim stanicama bronha na stimulaciju IL-13. U bolesnika s visokim periostinom i FENO-om učinak anti-IL-13 na plućnu funkciju bio je bolji. Stoga je u ovakvim studijama važno terapiju individualizirati (48) Također blokadom aktivnosti oba citokina zajedno IL-4 i IL-13 monoklonskim protutijelom pitrakinrom smanjena je učestalost egzacerbacija u bolesnika s blagom do umjerenom astmom i eozinofilnom upalom (49, 50). Liječenje mepolizumabom ili monoklonskim protutijelom koje blokira IL-5 u velikom multicentričnoj DREAM kliničkoj studiji pokazalo se učinkovitim u smanjenju učestalosti egzacerbacija u selektiranih bolesnika (s visokim FENO i eozinofilijom), bez poboljšanja skora simptoma, plućne funkcije i bronhalne hiperreaktivnosti (51).

Kako brojni citokini imaju važnu ulogu u kroničnoj upali dišnih putova karakterističnoj za astmu, traže se i druge terapijske mogućnosti, kao što su blokiranje aktivnosti IL-9, IL-17, IL-25, IL-33, GM-CSF, TNF-alfa (infliximab) vezanjem na određeni citokin ili njegov receptor (14, 17, 52). Uglavnom su istraživanja terapije blokatorima citokina usmjerena na tešku astmu određenih fenotipskih specifičnosti. Slična su istraživanja učinka blokade kemokina i kemokinskih receptora (CCR3, CCR4, CXCR2, CCR8, CXCR4), malih molekula koje djeluju kao kemoatraktanti upalnih stanica (eozonofila, mastocita, Th2 limfocita) (13, 15). Obećavaju istraživanja blokatora kemokinskog receptora CCR3 koji se dominantno ispoljava na eozinofilima, manje na mastocitima i bazofilima, primijenjen u inhalacijama (16, 53).

Vitamin D u astmi

Noviji rezultati CAMP (Childhood Asthma Management Programa) studije ukazuju na važnost vitamina D (25 (OH) vitamin D3) kao "modulatora" odgovora na ICS tijekom 8-12 mjeseci liječenja ICS-om, glede poboljšanja učinka ICS-a na plućnu funkciju (FEV1), odgovor na bronhodilatatore i bronhalnu hiperreaktivnost (54, 55). Ovi rezultati potvrda su ranijih *in vitro* studija u kojima je nađen pozitivan učinak vitamina D na upalu (epitelne stanice dišnih putova, T regulacijske limfocite (Treg) i stanice glatke muskulature bronha) (56). Dodatkom vitamina D *in vitro* u kulturu Treg stanica izoliranih od steroid-rezistentnih astmatičara porasla je koncentracija IL-10, nakon dodatka deksametazona (oporavak funkcije Treg stanica) (57). Ima li vitamin D važnost u moduliranju upalnog odgovora u astmatičara, ili je samo marker težine bolesti još nije jasno definirano (58). Nužne su nove studije koje bi potvrdile rezultate CAMP projekta, te dale jasne smjernice liječnicima kojoj djeci i u kojoj dozi preporučiti suplementaciju vitaminom D. Za sada se čini opravdanim suplementacija bolesnika s deficitom vitamina D.

Alergen specifična imunoterapija u astmi

Specifična imunoterapija (SIT) primjenom alergenskog ekstrakta ispod kože ili ispod jezika neosporno je učinkovita u liječenju astme u selektiranih bolesnika (59) Danas su poznati glavni mehanizmi djelovanja SIT-a na modulaciju imunosnog odgovora; ekspresija receptora visokog i niskog afiniteta za IgE, porast Treg stanica i njihovih citokina (IL-10) koji favoriziraju Th1 a smanjuju Th2 odgovor, posljedica kojeg je značajno smanjenje sinteze specifičnih IgE protutijela (60, 61). Još uvijek nedostaju kliničke studije glede dugotrajnosti učinka SIT-a, te studije koje uspoređuju učinak SIT-a s liječenjem ICS-om (62). Traže se i novi terapijski modaliteti SIT-a kojima bi se primarno smanjio rizik od nuspojava, kao što su imunoterapija peptidima specifičnim za alergenske epitope, rekombinantnim alergenima, kombinacijskim pripravcima kojima se pojačava imunosni odgovor (npr. CpG oligonukleotidima i konjugatima alergenskog pripravka s Toll like receptor 9 agonistima), te kombinacijama alergenskog ekstrakta s anti-IgE protutijelima (63). Očekuje se u budućnosti glede SIT-a jasnije definiranje uključujućih kriterija, traženje biomarkera za uključivanje i praćenje učinka liječenja, te uvođenje u ranijoj dobi u kojoj bi SIT imao primarno preventivnu ulogu na razvoj senzibilizacije, pojavu i progresiju bolesti (17).

Zaključak

Postojeća terapija astme (osim SIT-a koji se provodi u selektiranih pacijenata) nije etiološka, nema dugotrajne učinke, ne modificira tijek bolesti i procese remodeliranja bronha. Unatoč dobroj učinkovitosti u većine bolesnika, prekidom liječenja simptomi se vraćaju, a bolest napreduje. Poboljšanjem postojećih lijekova u skoroj budućnosti se očekuje poboljšanje učinka liječenja uz smanjenje nuspojava. Identifikacija bolesnika kojima će se selektivno primjenjivati novi, skupi protuupalni lijekovi i citokinski antagonisti biti će ključna (personalizirana medicina). Posebno u djece se nameće imperativ poboljšanja učinkovitosti i sigurnosti etiološke i preventivne

terapije astme. Do tada bitno je usporedno poboljšavati raspršivače i druge "device", te poboljšavati strategije praćenja bolesnika i adherentnost postojeće terapije.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa. Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Turkalj M, Plavec D, Erceg D. Osobitosti astme u djece Medicus 2011; 20: 163-8.

2. Spahn JD, Covar R. Clinical assessment of asthma progression in children and adults. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 548-57.

3. Szeffler SJ. Advances in pediatric asthma in 2010: addressing the major issues. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 102-15.

4. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. J Allergy Clin Immunol. 2009; 124: 895-902.

5. Fitzpatrick AM, Teague WG. Progressive airflow limitation is a feature of children with severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 282-4.

6. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185: 186-91.

7. Lemanske Jr RF, Busse WW. Asthma: Clinical Expression and Molecular Mechanisms. J Allergy Clin Immunol. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.047: 2010; 125 (2): 95-102.

8. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogenous disease. Lancet 2008; 372: 1107-19.

9. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 355-60.

10. Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, Annesi-Maesano I. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. Eur Respir J. 2012; 40: 55-60.

11. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332: 133-8.

12. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy. 2012; 67: 976-97.

13. Robinson PD, Asperen PV. Newer Treatment in the management in pediatric asthma. Pediatr Drugs 2013; 15: 291-302.

14. Sly PD, Jones CM. New and future developments of therapy for asthma in children. Eur Respir Monogr. 2012; 56: 224-34.

15. Bush A, Pedersen S, Hedlin G et al. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? Eur Respir J Official J. 2011; 38:947-58.

16. Mertz, TL. Recent Developments in Asthma Research, Diagnosis, and Treatment. J Am Osteopath Assoc 2011; 111: 27-32.

17. Barnes PJ. New therapies for asthma: is there any progress? Trends Pharmacol Sci 2010; 31: 335-43.

18. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J et al. Efficacy and safety of a recombinant antiimmunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy. 2004; 34: 632-8.

19. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. Chest. 2011; 139: 28-35.

20. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. New Engl J Med. 2011; 364: 1005-15.

21. Kulus M, Hebert J, Garcia E, Fowler Taylor A, Fernandez Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. Curr Med Res Opin. 2010; 26: 1285-93.

22. Brodlie M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid - sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. Arch Dis Child. 2012; 97: 604-9.

23. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 1378-81.

24. Robinson PD, Van Asperen P. Asthma in childhood. Pediatr Clin North Am. 2009; 56: 191-226.

25. Friedman HS, Navaratnam P, McLaughlin J. Adherence and asthma control with mometasone furoate versus fluticasone propionate in adolescents and young adults with mild asthma. J Asthma. 2010; 47: 994-1000.

26. Skoner DP, Meltzer EO, Milgrom H, Stryszak P, Teper A, Staudinger H. Effects of inhaled mometasone furoate on growth velocity and adrenal function: a placebo-controlled trial

in children 4-9 years old with mild persistent asthma. J Asthma. 2011; 48: 848-59.

27. Pedersen S, Garcia Garcia ML, Manjra A, Theron I, Engelstatter R. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 microg/day and fluticasone propionate 176 microg/day in children with asthma. Pediatr Pulmonol. 2006; 41: 954-61.

28. Skoner DP, Maspero J, Banerji D. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. Pediatrics. 2008; 121: 1-14.

29. Korn S, Buhl R. Efficacy of a fixed combination of ciclesonide and formoterol: the EXCITED-study. Respir Med. 2012; 106 (1): 57-67.

30. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. Pharmacol Rev 2012; 64: 450-504.

31. Matera MG, Page CP, Cazzola M. Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Trends Pharmacol Sci 2011; 32: 495-506.

32. Park HW, Yang MS, Park CS et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. Allergy 2009; 64: 778-83.

33. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med 2010; 363: 1715-26.

34. Barnes PJ. Triple inhalers for obstructive airways disease: will they be useful? Expert Rev Respir Med 2011; 5: 297-300.

35. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lasserson TJ. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (1): 2885.

36. Sankar J, Lodha R, Kabra SK. Doxofylline: The next generation methylxanthine. Indian J Pediatr. 2008; 75: 251-4.

37. Bousquet J, Aubier M, Sastre J et al. Comparison of roflumilast, an oral anti-inflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. Allergy 2006; 61: 72-8.

38. Banner KH, Press NJ. Dual PDE3/4 inhibitors as therapeutic agents for chronic obstructive pulmonary disease. Br J Pharmacol 2009; 157: 892-906.

39. Good JT Jr, Rollins DR, Martin RJ. Macrolides in the treatment of asthma. Curr Opin Pulm Med. 2012; 18: 76-84.

40. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 148-55.

41. Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, Pigozzi R et al. Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: a preliminary report. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28: 194-8.
42. Fost DA, Leung DY, Martin RJ, Brown EE, Szeffler SJ, Spahn JD. Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of clarithromycin therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1031-5.
43. Koutsoubari I, Papaevangelou V, Konstantinou GN et al. Effect of clarithromycin on acute asthma exacerbations in children: an open randomized study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23: 385-90.
44. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 372-81.
45. Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 48-59.
46. Hansbro PM, Kaiko GE, Foster PS. Cytokine/anti-cytokine therapy-novel treatments for asthma? *Br J Pharmacol.* 2011; 163: 81-95.
47. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1088-98.
48. Kraft M. Asthma phenotypes and interleukin-13-moving closer to personalized medicine. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1141-4.
49. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet.* 2007; 370: 1422-31.
50. Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor alpha antagonist. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 516-22.
51. 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.
52. Ivanov S, Lindén A. Interleukin-17 as a drug target in human disease. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 95-103.
53. Proudfoot AE, Power CA, Schwarz MK. Anti-chemokine small molecule drugs: a promising future? *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 345-55.
54. Wu AC, Tantisira K, Li L, Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Litonjua A. Effect of Vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 508-13.
55. Kreindler JL. Is the best offense a good D-fense? Should we use Vitamin D as adjunctive therapy for asthma? *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 470-2.
56. Gupta A, Sjoukes A, Richards D et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 1342-9.
57. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest.* 2006; 116: 146-55.
58. Shee C. Is hypovitaminosis D a consequence rather than cause of disease? *Thorax.* 2013; 68: 679.
59. Kljajić-Turkalj M. Praćenje djelotvornosti specifične imunoterapije alergenom *Dermatophagoides pteronyssinus* u bolesnika s alergijskom bronhalnom astmom / doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet, 1998.
60. Kljaić-Turkalj M, Čvorišćec B, Tudorić N et al. Decrease in CD23+B lymphocytes and clinical outcome in asthmatic patients receiving specific rush immunotherapy. *International Archives of Allergy and Immunology* 1996; 111: 188-94.
61. Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. T regulatory cells and their counterparts: masters of immune regulation. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 626-39.
62. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009; 64: 1570-9.
63. Campbell JD, Buckland KF, McMillan SJ et al. Peptide immunotherapy in allergic asthma generates IL-10-dependent immunological tolerance associated with linked epitope suppression. *J Exp Med* 2009; 206: 1535-47.

Summary

PRESENT AND FUTURE NOVELTIES IN THERAPY OF ASTHMA

M. Turkalj, D. Erceg

The basis of current asthma therapies are inhaled (topical) corticosteroids and beta -2 agonists which are highly effective, safe and relatively inexpensive in most patients, especially children. However, in some patients the effect of such treatment is not satisfactory, especially if we want to achieve complete disease control. As the current drug therapy is symptomatic, it implies that with long-term drug use the risk of side effects increases, which is particularly unacceptable in the treatment of children with asthma. Therefore, in the asthma treatment we are seeking improvements to the existing therapy, specifically for the treatment of patients with severe asthma, and in patients with mild to moderate asthma we need improvements in achieving disease control and after discontinuation of anti-inflammatory therapy or achieving disease remission. The effect of several new drugs in the treatment of asthma are being investigated. These drugs are primarily related to the inhibition effect of individual inflammatory mediators or receptors, which seeks greater individualization in the selection of patients who will respond well to the therapy and in the selection of patients with given asthmatic endotype and/or phenotype. As to the application of an allergen specific immunotherapy in the treatment and prevention of asthma, in the near future there are expected to be significant improvements (route of administration, modified allergen extracts or parts of allergenic components, etc.).

Descriptors: ASTHMA, CHILDREN, THERAPY, NOVEL THERAPY, PHARMACOTHERAPY, IMMUNOTHERAPY

Primljeno/Received: 5. 3. 2014.

Prihvaćeno/Accepted: 17. 3. 2014.