



GLOBAL  
INITIATIVE  
FOR ASTHMA

GINA

# OBTÍŽNĚ LÉČITELNÉ A TĚŽKÉ ASTMA

u dospívajících  
a dospělých pacientů

Diagnóza a péče

*Kapesní příručka GINA  
pro zdravotníky*

*V2.0 Duben 2019*

GINA

# **OBTÍŽNĚ LÉČITELNÉ A TĚŽKÉ ASTMA**

**u dospívajících  
a dospělých pacientů**

Diagnóza a péče

*Kapesní příručka GINA  
pro zdravotníky*

*V2.0 Duben 2019*

## Zkratky použité v této kapesní příručce

- +++ , ++ , +: Znaménka plus označují míru asociace
- ABPA:** Alergická bronchopulmonální aspergilóza
- AERD:** Aspirinem indukované respirační onemocnění
- ANCA:** Antineutrofilní cytoplazmatická protilátka
- BNP:** Natriuretický peptid typu B
- CHOPN:** Chronická obstrukční plicní nemoc
- CRP:** C-reaktivní protein
- CT/HRCT:** Počítačová tomografie; počítačová tomografie s vysokým rozlišením
- CXR:** Skiagram hrudníku
- DPI:** Inhalátor pro práškovou formu léku
- DLCO:** Difúzní kapacita plic pro oxid uhelnatý
- FeNO:** Frakce vydechovaného oxidu dusnatého
- FEV<sub>1</sub>:** Usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu
- FVC:** Usilovně vydechnutá vitální kapacita
- GERD:** Gastroezofageální reflux
- IKS:** Inhalační kortikosteroidy
- Ig:** Imunoglobulin
- IL:** Interleukin
- IM:** Intramuskulární
- IV:** Intravenózní
- KO+dif:** Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem.
- 🔍:** Ověřte místní kritéria způsobilosti pro konkrétní biologické terapie, protože se mohou lišit od kritérií uvedených v tomto dokumentu
- LABA:** Beta2-agonista s dlouhodobým účinkem
- LM/LTRA:** Leukotrienový modifikátor / antagonistu leukotrienového receptoru
- NSAID:** Nesteroidní protizánětlivá léčiva
- OKS:** Perorální kortikosteroidy
- OSA:** Obstrukční spánkové apnoe
- pMDI:** Tlakový inhalátor s odměřenou dávkou
- RCT:** Randomizovaná kontrolovaná klinická studie
- SABA:** Beta2-agonista s krátkodobým účinkem
- SC:** Subkutánní
- VCD:** Dysfunkce hlasivek (nyní součástí indukovatelné obstrukce hrtanu)

## Obsah

Zkratky použité v této kapesní příručce	2
Cíl této kapesní příručky	4
Jak používat tuto kapesní příručku	5
Definice: nekontrolované, obtížně léčitelné a těžké astma	6
Prevalence: kolik lidí má těžké astma?	6
Důležitost: dopad těžkého astmatu	7
Rozhodovací strom pro těžké astma: diagnóza a péče	8

### Vyšetřujte a pečujte o dospělé a dospívající pacienty s obtížně léčitelným astmatem

PÉČE POSKYTOVANÁ PRAKTICKÝM LÉKAŘEM NEBO SPECIALISTOU	Rozhodovací strom	Detailně na straně
<b>1</b> Potvrďte diagnózu (astma nebo diferenciální diagnózy)	8	16
<b>2</b> Hleďte faktory přispívající k příznakům, exacerbacím a špatné kvalitě života	8	17
<b>3</b> Optimalizujte péči	8	18
<b>4</b> Zkontrolujte odpověď po ~ 3–6 měsících	9	19

### Proveďte posouzení a léčbu fenotypů těžkého astmatu

#### PÉČE SPECIALISTY; KLINIKA PRO LÉČBU TĚŽKÉHO ASTMATU, POKUD JE K DISPOZICI

<b>5</b> Posuďte fenotyp těžkého astmatu a faktory přispívající k příznakům, kvalitě života a exacerbacím	10	20
<b>6a</b> Zvažte nebiologickou léčbu	11	22
<b>6b</b> Zvažte doplňkové biologické léčby cílené na 2. typ	12	23

### Monitorujte / ved'te léčbu těžkého astmatu

#### SPOLUPRÁCE SPECIALISTY A PRIMÁRNÍ PÉČE

<b>7</b> Zkontrolujte odpověď	14	28
<b>8</b> Pokračujte v optimalizaci péče stejně jako v části <b>3</b>	15	29

Slovník tříd léků na astma	31
Poděkování, publikace GINA, další zdroje pro těžké astma	34
Použitá literatura	36

## Cíl této kapesní příručky

Cílem této kapesní příručky je poskytnout praktický souhrn pro zdravotníky o tom, jak identifikovat, posuzovat a řídit obtížně léčitelné a těžké astma u dospívajících a dospělých. Je určena pro použití praktickými lékaři (praktičtí lékaři, lékaři primární péče), plicními specialisty a dalšími zdravotníky zapojenými do péče o osoby s astmatem. Více podrobností a praktických nástrojů pro péči o astma v klinické praxi, zejména pro primární péči, lze nalézt ve strategické zprávě a její příloze GINA 2019 a online sadě nástrojů GINA, která je k dispozici na adrese [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

### Jak byla kapesní příručka vytvořena?

Doporučení v této kapesní příručce vycházejí z poznatků založených na kvalitních systematických hodnoceních či randomizovaných kontrolovaných klinických studiích nebo – pokud nebyly k dispozici – na robustních sledovacích údajích, a pokud nebyly k dispozici, pak vycházejí z konsenzu odborných lékařů a výzkumných pracovníků. Pro zvýšení užitečnosti těchto zdrojů pro koncové uživatele, zahrnovala tvorba kapesní příručky a rozhodovacího stromu rozsáhlou spolupráci s odborníky na design zaměřenou na člověka. To znamená překládání stávajících složitých vývojových diagramů a textových informací do podrobnějšího vizuálního formátu s využitím informační architektury a principů diagramu.

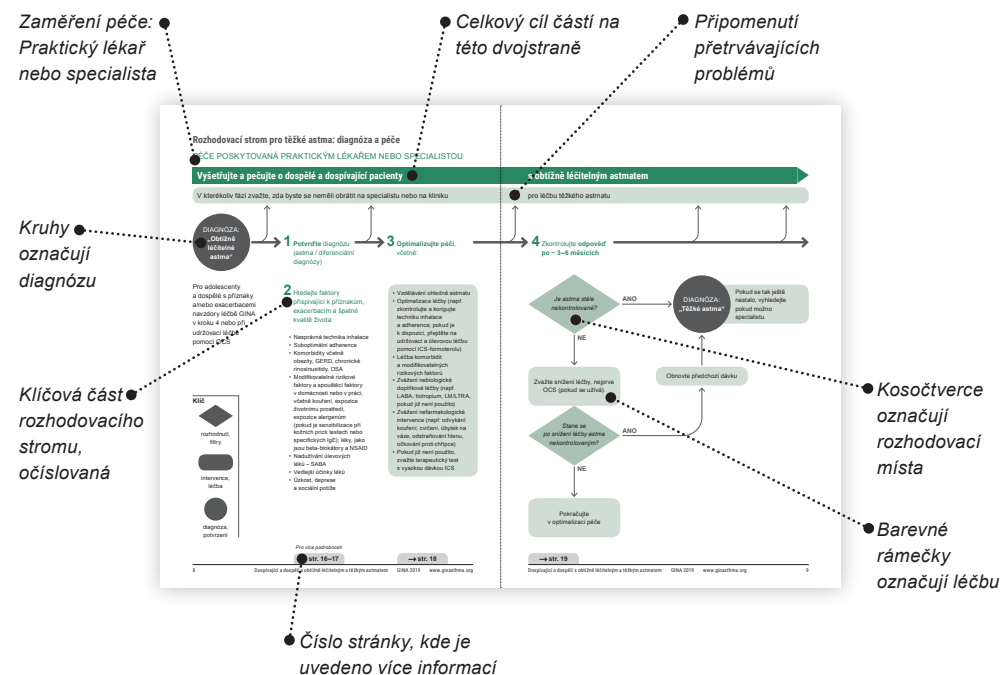
*Tato kapesní příručka GINA je určena jako praktický průvodce pro zdravotníky pro hodnocení a péči o obtížně léčitelné a těžké astma. NEOBSAHUJE všechny informace potřebné pro léčbu astmatu. Kapesní příručka by měla být používána ve spojení s kompletní zprávou GINA 2019. Zdravotníci by měli také používat svůj vlastní klinický úsudek a vzít v úvahu všechna místní omezení nebo požadavky na plátce. Společnost GINA nenese odpovědnost ani neodpovídá za nevhodnou zdravotní péči spojenou s používáním tohoto dokumentu, včetně jakéhokoli použití, které není v souladu s příslušnými místními nebo vnitrostátními předpisy nebo pokyny.*

## Jak používat tuto kapesní příručku

Obsah (strana 3) sumarizuje celkové kroky související s posuzováním a léčbou dospělého nebo dospívajícího s obtížně léčitelným astmatem (viz definice na straně 6).

Na stranách 8 až 15 je uveden klinický rozhodovací strom, který poskytuje stručné informace o tom, co by mělo být v každé fázi zváženo. Rozhodovací strom se dělí na tři široké oblasti:

- Části 1–4 (zelená) jsou určeny pro použití v rámci primární péče a/nebo v rámci specializované péče
- Části 5–7 (modrá) jsou relevantní zejména pro respirační specialisty
- Část 8 (hnědá) pojednává o zachování trvalé spolupráce mezi pacientem, praktickým lékařem, specialistou a dalšími zdravotníky



Podrobnější informace o každé z očíslovaných částí rozhodovacího stromu jsou uvedeny na stranách 16 až 30.

Klíčové literární odkazy a další zdroje najdete na konci kapesní příručky, počínaje stranou 31.

## Definice: nekontrolované, obtížně léčitelné a těžké astma

Porozumění definicím obtížně léčitelného a těžkého astmatu začíná pojmem nekontrolované astma. **Nekontrolované astma** zahrnuje jeden nebo oba z následujících stavů:

- Špatná kontrola příznaků (časté příznaky nebo použití úlevové léčby, aktivita omezená astmatem, noční probouzení v důsledku astmatu)
- Časté exacerbace ( $\geq 2$ /rok) vyžadující perorální kortikosteroidy (OKS) nebo závažné exacerbace ( $\geq 1$ /rok) vyžadující hospitalizaci

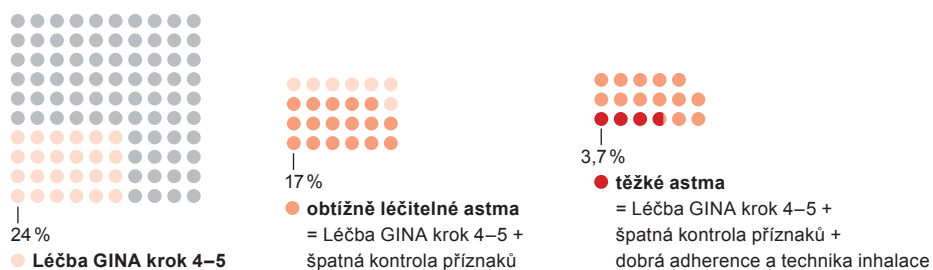
**Obtížně léčitelné astma**<sup>1</sup> je astma, které je nekontrolované navzdory léčbě GINA v kroku 4 nebo 5 (např. střední nebo vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů (IKS) s druhým udržovacím lékem; udržovací léčba pomocí OKS), nebo které vyžaduje takovou léčbu k udržení dobré kontroly příznaků a ke snížení rizika exacerbací. To neznamená „obtížného pacienta“. V mnoha případech se astma může zdát jako obtížně léčitelné kvůli modifikovatelným faktorům, jako je nesprávná inhalační technika, špatná adherence, kouření nebo komorbidita, nebo kvůli nesprávné diagnóze.

**Těžké astma**<sup>1</sup> je podskupinou obtížně léčitelného astmatu (rámeček 1). Jedná se o astma, které je nekontrolované navzdory adherenci s maximální optimalizovanou léčbou a léčbou přispívajících faktorů, nebo takové, které se zhoršuje, když je léčba vysokými dávkami snížena.<sup>1</sup> V současné době je tedy „těžké astma“ retrospektivní označení. Někdy se nazývá „těžké refrakterní astma“<sup>1</sup>, protože je definováno jako relativně refrakterní k inhalaci vysokých dávek. S příchodem biologických terapií však slovo „refrakterní“ již není vhodné.

Astma není klasifikováno jako těžké, pokud se výrazně zlepší, když se řeší přispívající faktory, jako je technika inhalace a adherence.<sup>1</sup>

## Definice: nekontrolované, obtížně léčitelné a těžké astma

Rámeček 1. Jaký podíl dospělých má obtížně léčitelné nebo těžké astma?



Tyto údaje pocházejí z nizozemského průzkumu populace osob s astmatem  $\geq 18$  let<sup>2</sup>

## Důležitost: dopad těžkého astmatu

### Perspektiva pacienta

Pacienti s těžkým astmatem jsou výrazně zatíženi příznaky, exacerbacemi a nežádoucími účinky léků. Častá dušnost, sípání, tíseň na hrudníku a kašel narušují každodenní život, spánek a fyzickou aktivitu a pacienti mají často děsivé nebo nepředvídatelné exacerbace (také nazývané záchvaty nebo silná vzplanutí).

Vedlejší účinky léků jsou obzvláště běžné a problematické u OKS,<sup>3</sup> které byly v minulosti základem léčby těžkého astmatu. Mezi dlouhodobé nežádoucí účinky OKS patří obezita, diabetes, osteoporóza, katarakta, hypertenze a suprese nadledvin; u pacientů jsou zejména znepokojující psychické vedlejší účinky, jako je deprese a úzkost.<sup>4</sup> I krátkodobé užívání OKS je spojeno s poruchou spánku a zvýšeným rizikem infekce, fraktury a tromboembolie.<sup>5</sup> Proto jsou strategie pro minimalizaci potřeby OKS vysokou prioritou.

Těžké astma často zasahuje do rodinného, sociálního a pracovního života, omezuje výběr povolání a možnosti dovolené a ovlivňuje emoční a duševní zdraví. Pacienti s těžkým astmatem se často cítí osamoceni a nepochopeni, jelikož jsou jejich zkušenosti hodně odlišné od zkušeností většiny osob s astmatem.<sup>4</sup>

### Dospívající s těžkým astmatem

Adolescence je obdobím velkého psychologického a fyziologického vývoje, který může mít vliv na léčbu astmatu. Je nezbytné zajistit, aby mladý člověk dobře rozuměl svému stavu a léčbě a měl odpovídající znalosti, které umožní podporovanou samoléčbu. Proces přechodu z pediatrické péče do péče o dospělé by měl pomoci mladému člověku při získávání větší autonomie a odpovědnosti za vlastní zdraví a pohodu.

### Využití zdravotní péče a náklady

Těžké astma působí velmi vysoké náklady na zdravotní péči kvůli lékům, návštěvám lékařů, hospitalizacím a nákladům na vedlejší účinky OKS. Ve studii z Velké Británie byly náklady na zdravotní péči na pacienta vyšší než u diabetu 2. typu, mozkové mrtvice nebo chronické obstrukční plicní nemoci (COPD).<sup>6</sup> V kanadské studii se odhadovalo, že těžké nekontrolované astma představuje více než 60 % nákladů na astma.<sup>7</sup>

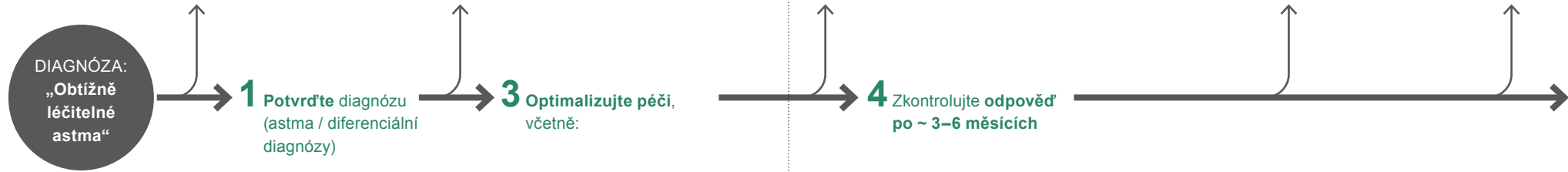
Pacienti s těžkým astmatem a jejich rodiny rovněž nesou značnou finanční zátěž, a to nejen na lékařskou péči a léky, ale také kvůli ztraceným výdělkům a omezeným profesním možnostem.

# Rozhodovací strom pro těžké astma: diagnóza a péče

PÉČE POSKYTOVANÁ PRAKTICKÝM LÉKAŘEM NEBO SPECIALISTOU

## Vyšetřujte a pečujte o dospělé a dospívající pacienty s obtížně léčitelným astmatem

V kterékoliv fázi zvažte, zda byste se neměli obrátit na specialistu nebo na centrum pro léčbu těžkého astmatu



Pro adolescenty a dospělé s příznaky a/nebo exacerbacemi navzdory léčbě GINA v kroku 4 nebo při udržovací léčbě pomocí OKS

**2** Hledejte faktory přispívající k příznakům, exacerbacím a špatné kvalitě života:

- Nesprávná technika inhalace
- Suboptimální adherence
- Komorbidity včetně obezity, GERD, chronické rinosinusitidy, OSA
- Modifikovatelné rizikové faktory a spouštěcí faktory v domácnosti nebo v práci, včetně kouření, expozice životnímu prostředí, expozice alergenům (pokud je senzibilizace při kožních prick testech nebo specifických IgE); léky, jako jsou beta-blokátory a NSAID
- Nadužívání úlevových léků – SABA
- Vedlejší účinky léků
- Úzkost, deprese a sociální potíže

- Vzdělávání ohledně astmatu
- Optimalizace léčby (např. zkontrolujte a korigujte techniku inhalace a adherence; pokud je k dispozici, přejděte na udržovací a úlevovou léčbu pomocí IKS-formoterolu)
- Léčba komorbidit a modifikovatelných rizikových faktorů
- Zvážení nebiologické doplňkové léčby (např. LABA, tiotropium, LM/LTRA, pokud již není použito)
- Zvážení nefarmakologické intervence (např. odvykání kouření, cvičení, úbytek na váze, odstraňování hlenu, očkování proti chřipce)
- Pokud již není použito, zvažte terapeutický test s vysokou dávkou IKS

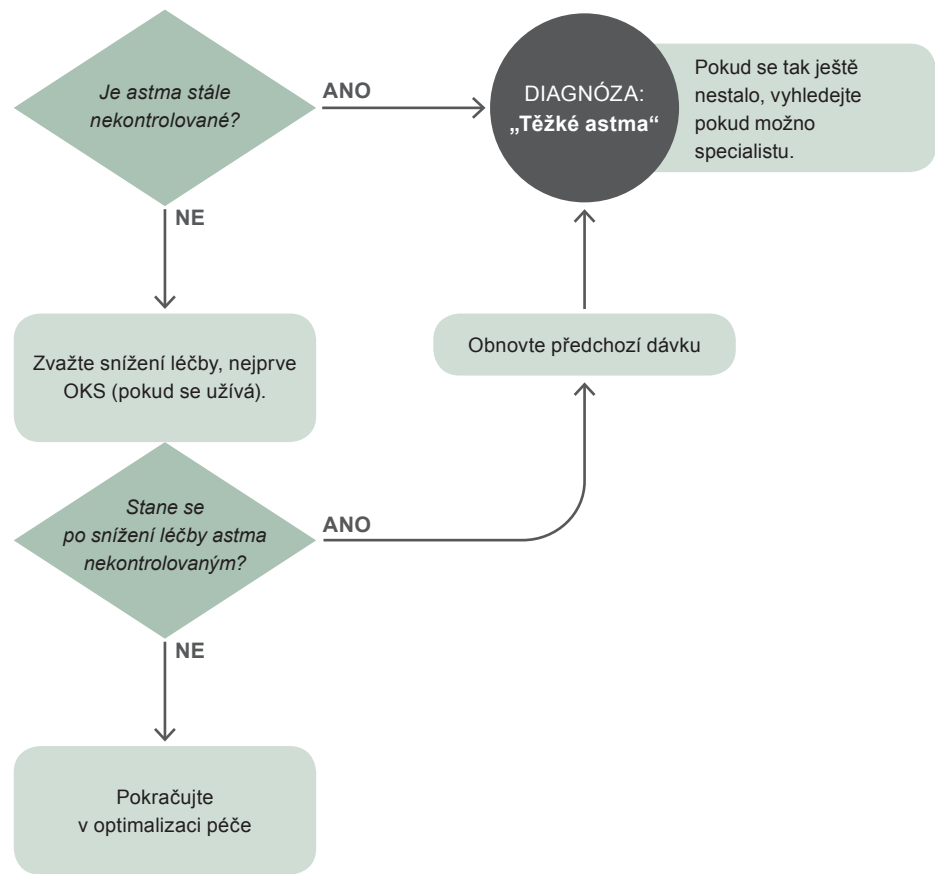
**Klíč**

- rozhodnutí, filtry
- intervence, léčba
- diagnóza, potvrzení

Pro více podrobností

→ str. 16–17

→ str. 18



→ str. 19

## Proveďte posouzení a léčbu fenotypů těžkého astmatu

Pokračujte v optimalizaci péče, stejně jako v části 3 (včetně techniky inhalace,

adherence, komorbidit)

### 5 Posuďte fenotyp těžkého astmatu a faktory přispívající k příznakům, kvalitě života a exacerbacím

### 6a Zvažte nebiologické možnosti léčby

- **Posuďte fenotyp těžkého astmatu během léčby vysokými dávkami IKS (nebo nejnižší možnou dávkou OKS)**

#### Zánět 2. typu

Může mít pacient zánět dýchacích cest 2. typu?

Poznámka: toto **nejsou** kritéria pro doplňkovou biologickou léčbu (viz 6b)

- Počet eozinofilů v krvi  $\geq 150/\mu\text{l}$  a/nebo
- FeNO  $\geq 20$  ppb a/nebo
- Astma je klinicky podmíněno alergeny a/nebo
- Eozinofily ve sputu  $\geq 2\%$  a/nebo
- Potřeba udržovací léčby OKS (zopakujte eozinofily v krvi a FeNO až 3x, při nejnižší možné dávce OKS)

ANO

NE

- **Prozkoumejte komorbidity / diferenciální diagnózy**

- *vedte léčbu / odešlete pacienta ke specialistovi podle potřeby*
- Zvažte: KO+dif, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, fungální precipitiny; skiagram hrudníku a/nebo HRCT hrudníku; DLCO
- Kožní prick testy nebo specifický IgE na relevantní alergeny, pokud již nebylo provedeno
- Další řízené testování (např. ANCA, CT dutin, BNP, echokardiogram) na základě klinického podezření

- **Zvažte potřebu sociální/psychologické podpory**

- **Zapojte multidisciplinární týmovou péči (pokud je k dispozici)**

- **Pozvěte pacienta, aby se zapsal do registru (pokud je k dispozici) nebo, je-li to vhodné, do klinického hodnocení.**

- Zvažte testy adherence
- Zvažte zvýšení dávky IKS po dobu 3–6 měsíců
- Zvažte AERD, ABPA, chronickou rinosinusitidu, nosní polypózu, atopickou dermatitidu (klinické fenotypy 2. typu se zvláštní doplňkovou léčbou)

Je k dispozici/  
dostupná doplňková  
biologická léčba  
2. typu?

ANO

NE

#### Pokud NENÍ k dispozici/dostupná biologická terapie 2. typu

- Pokud již není použito, zvažte vyšší dávku IKS. Zvažte nebiologickou doplňkovou léčbu (např. LABA, tiotropium, LM/LTRA, makrolidy\*)
- Zvažte doplňkovou nízkou dávkou OKS, ale uplatněte strategie pro minimalizaci vedlejších účinků
- Vysaďte neúčinné doplňkové terapie

#### Pokud není prokázán zánět 2. typu:

- Projděte si základy: diferenciální diagnóza, technika inhalace, adherence, komorbidity, vedlejší účinky
- Zamezte expozici (tabákový kouř, alergeny, dráždivé látky)
- Zvažte vyšetření (je-li dostupné a nebylo-li provedeno)
  - Indukce sputa
  - CT hrudníku s vysokým rozlišením
  - Bronchoskopie pro alternativní/další diagnózy
- Zvažte doplňkové léčby
  - Terapeutický test s tiotropiem nebo makrolidem\* (pokud již nebylo vyzkoušeno)
  - Zvažte doplňkovou nízkou dávkou OKS, ale uplatněte strategie pro minimalizaci vedlejších účinků
  - Vysaďte neúčinné doplňkové terapie
- Zvažte bronchiální termoplastiku (+ registr)

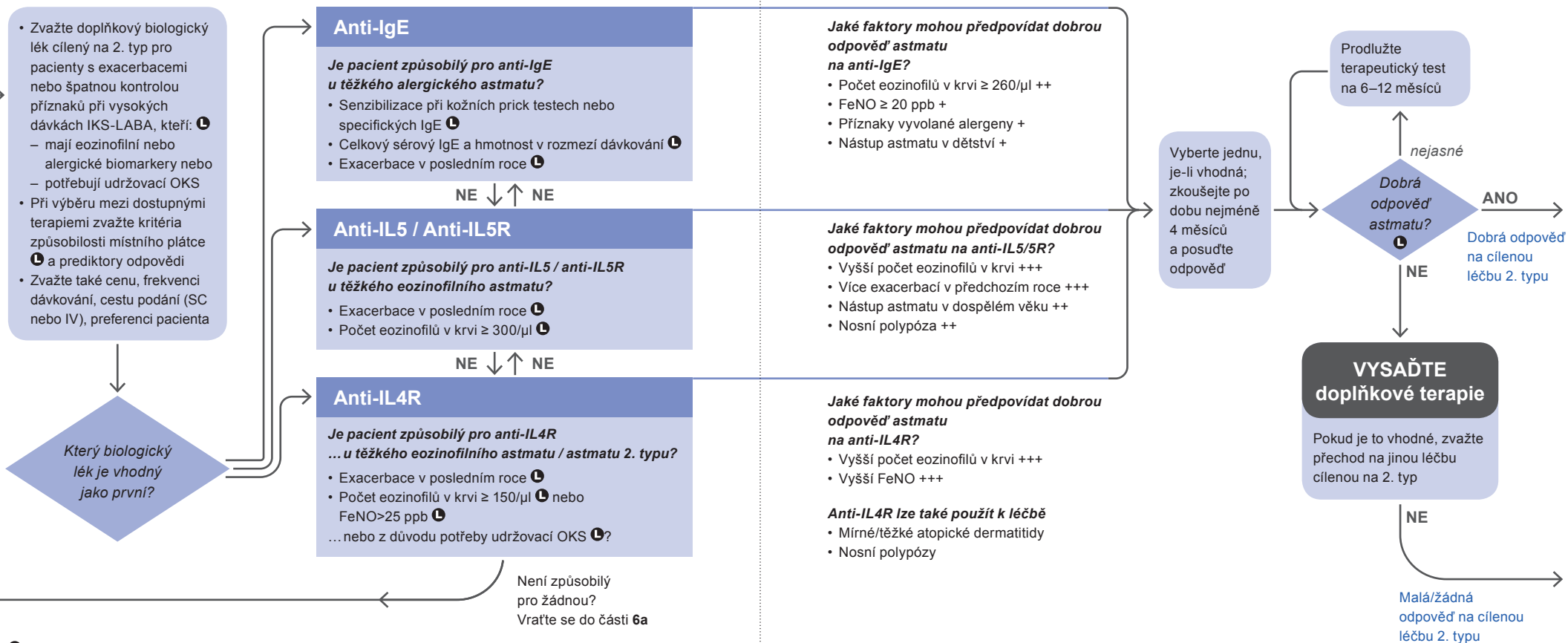
V současné době není způsobily pro biologickou léčbu  
\*Off-label (užití registrovaného léčivého přípravku jiným způsobem)

## Proveďte posouzení a léčbu fenotypů těžkého astmatu (pokračování)

Pokračujte v optimalizaci péče, stejně jako v části 3 (včetně techniky inhalace,

adherence, komorbidit)

### 6b Zvažte doplňkovou biologickou léčbu cílenou na 2. typ



**L** Zkontrolujte místní kritéria způsobilosti pro konkrétní biologické léčby, protože se mohou lišit od uvedených



## Monitorujte / ved'te léčbu těžkého astmatu

Pokračujte v optimalizaci péče

### 7 Zkontrolujte odpověď

- Astma: kontrola příznaků, exacerbace, funkce plic
- Komorbidity 2. typu, např. nosní polypóza, atopická dermatitida
- Léky: intenzita léčby, vedlejší účinky, dostupnost
- Spokojenost pacienta

#### **Pokud je dobrá odpověď na léčbu cílenou na 2. typ**

- Každé 3 až 6 měsíců znovu vyhodnoťte pacienta **L**
- Pro orální léčbu: nejprve zvažte snížení/vysazení OKS a poté vysazení dalších doplňkových léků
- Pro inhalační léčbu: zvažte snížení po 3–6 měsících; pokračujte alespoň s mírnou dávkou IKS
- Přehodnoťte potřebu probíhající biologické léčby
- Pořadí snížení léčby na základě pozorovaného přínosu, potenciálních vedlejších účinků, nákladů a preference pacienta

#### **Pokud není dobrá odpověď na léčbu cílenou na 2. typ**

- Vysaďte biologickou léčbu
- Projděte si základy: diferenciální diagnóza, technika inhalace, adherence, komorbidity, vedlejší účinky, emoční podpora
- Zvažte CT hrudníku s vysokým rozlišením (pokud již nebylo provedeno)
- Přehodnoťte fenotyp a možnosti léčby
  - Indukované sputum (je-li k dispozici)
  - Zvažte doplňkové makrolidy\*
  - Zvažte doplňkovou nízkou dávkou OKS, ale uplatněte strategie pro minimalizaci vedlejších účinků
  - Zvažte bronchoskopii pro alternativní/další diagnózy
  - Zvažte bronchiální termoplastiku (+ registr)
- Vysaďte neúčinné doplňkové terapie
- Nevysazujte IKS

\* Off-label

### 8 Pokračujte s optimalizací péče jako v části 3, včetně:

- Techniky inhalace
- Adherence
- Řízení komorbidit
- Sociálních/emocionálních potřeb pacientů
- Obousměrné komunikace s praktickým lékařem pro pokračující péči

### Poznámky:

→ str. 28

→ str. 29

## 1. Potvrďte diagnózu (astma nebo diferenciální diagnózy)

Obtížně léčitelné astma je definováno tak, že má pacient přetrvávající příznaky a/nebo exacerbace navzdory předepisování léčby GINA – kroky 4–5 (např. střední nebo vysoké dávky IKS s jiným udržovacím lékem, jako je LABA, nebo udržovací perorální kortikosteroidy (OKS)). To neznamená „obtížného pacienta“.

### V kterékoliv fázi zvažte odeslání ke specialistovi nebo do centra pro léčbu těžkého astmatu, zejména pokud:

- Existují potíže s potvrzením diagnózy astmatu
- Pacient často a naléhavě využívá zdravotní péči
- Pacient potřebuje časté nebo udržovací OKS
- Existuje podezření na profesní astma
- Existují alergie na potraviny nebo anafylaxe, jelikož zvyšují riziko úmrtí
- Existují příznaky ukazující na infekční nebo srdeční příčinu
- Existují příznaky naznačující komplikace, jako jsou bronchiectázie
- Je přítomno více komorbidit

### Jsou příznaky způsobeny astmatem?

**Proveďte pečlivou anamnézu a vyšetření fyzického stavu** pro identifikaci, zda jsou příznaky typické pro astma, nebo jsou typičtější pro jinou diagnózu nebo komorbiditu. Vyšetřujte podle klinického podezření.

- **Dušnost:** CHOPN, obezita, srdeční choroby, zhoršení kondice
- **Kašel:** indukovatelná obstrukce hrtanu (nazývaná také dysfunkce hlasivek, VCD), syndrom kašle horních cest dýchacích (také nazývaný jako retronazální sekrece), gastroezofageální reflux (GERD), bronchiectázie, ACE inhibitory
- **Sípání:** obezita, COPN, tracheobronchomalacie, VCD

### Jak lze potvrdit diagnózu astmatu?

Proveďte spirometrii před a po bronchodilatátoru k posouzení základní funkce plic a hledání objektivního průkazu variabilní výdechové limitace. Je-li počáteční testování reverzibility negativní (<200 ml nebo <12% zvýšení FEV1), zvažte opakování, jsou-li přítomny příznaky. Za účelem vyhodnocení překážky v horních cestách dýchacích zkontrolujte celou křivku průtoku a objemu. Pokud je spirometrie normální nebo není k dispozici, pro posouzení variability poskytněte pacientovi deník pro zapisování maximálního výdechového průtoku (PEFR); zvažte bronchokonstrikční test, pokud je pacient schopen nepoužívat bronchodilatátory (krátkodobě působící beta2-agonisté (SABA) po dobu >6 hodin, LABA po dobu až 2 dnů v závislosti na trvání účinku). Podrobnosti o diagnostickém testování a dalších objektivních vyšetřeních najdete v GINA 2019.

**Omezení proudění vzduchu** může perzistovat u pacientů s dlouhodobým astmatem v důsledku přestavby dýchacích cest nebo omezeného vývoje plic v dětství. Při prvním stanovení diagnózy astmatu je důležité zdokumentovat funkci plic. Pokud anamnéza svědčí o astmatu, ale diagnózu nelze potvrdit spirometrií, je třeba stav konzultovat se specialistou.

## 2. Hledejte faktory přispívající k příznakům a exacerbacím

Systematicky zvažujte faktory, které mohou přispívat k nekontrolovaným příznakům nebo exacerbacím nebo špatné kvalitě života a které lze léčit. Mezi nejdůležitější modifikovatelné faktory patří:

- **Nesprávná technika inhalace** (je vidět až u 80 % pacientů): požádejte pacienta, aby vám ukázal, jak používá inhalátor; porovnejte s návodem nebo videem
- **Suboptimální adherence** (až u 75 % pacientů s astmatem): empaticky se zeptejte na frekvenci užívání (např. „Mnoho pacientů nepoužívá inhalátor podle předpisu. Kolik dní v týdnu jste jej užil/a v posledních 4 týdnech – vůbec, 1x týdně, 2x, 3x nebo vícekrát?“ nebo „Je pro vás snadnější vzpomenout si na použití inhalátoru ráno nebo večer?“<sup>8</sup> Zeptejte se na překážky užívání léků, včetně nákladů, a obav z nutnosti trvalého používání nebo vedlejších účinků. Zkontrolujte expiraci inhalátorů a údaje, kdy byly předepsány, jsou-li k dispozici.
- **Komorbidity:** přezkoumejte anamnézu a vyšetření komorbidit, které mohou přispět k respiračním příznakům, exacerbacím nebo špatné kvalitě života. Patří mezi ně úzkost a deprese, obezita, zhoršení kondice, chronická rinosinitida, indukovatelná obstrukce hrtanu (často označovaná jako VCD), GERD, COPD, obstrukční spánkové apnoe, bronchiectázie, srdeční onemocnění a kyfóza v důsledku osteoporózy. Vyšetřujte podle klinického podezření.
- **Modifikovatelné rizikové faktory a spouštěče:** identifikujte faktory, které zvyšují riziko exacerbací, např. kouření, expozice tabáku v životním prostředí, jiné expozice v životním prostředí doma nebo v práci, včetně alergenů (je-li alergie), znečištění vnitřního a venkovního vzduchu, plísni a škodlivých chemikálií a léků, jako jsou beta-blokátory nebo nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID). U alergenů zkontrolujte senzibilizaci pomocí kožního prick testu nebo specifického IgE.
- **Pravidelné nebo nadměrné používání SABA** způsobuje úbytek beta-receptorů a nedostatečnou odpověď<sup>9</sup>, což vede ke zvýšenému užívání. Nadměrné užívání může být také opakované. Výdej  $\geq 3$  balení SABA ročně (průměrně 1,5 inhalace za den nebo více) je spojeno se zvýšeným rizikem návštěvy pohotovosti nebo hospitalizace nezávisle na závažnosti,<sup>10</sup> a výdej  $\geq 12$  balení ročně (jedna za měsíc) zvyšuje riziko úmrtí.<sup>11</sup> Rizika jsou vyšší u nebulizovaného SABA.
- **Úzkost, deprese a sociální a ekonomické problémy:** jsou velmi časté u pacientů s těžkým astmatem<sup>4</sup> a přispívají k příznakům, zhoršené kvalitě života a špatné adherenci

- **Vedlejší účinky léků:** systémové účinky, zejména spojené s častým nebo kontinuálním užíváním OKS, nebo dlouhodobou vysokou dávkou IKS, mohou přispět ke špatné kvalitě života a zvýšit pravděpodobnost špatné adherence. Lokální vedlejší účinky (dysfonie nebo kvasinkové infekce) se mohou objevit při vysoké dávce nebo silném IKS, zejména pokud je špatná technika inhalace. Zvažte lékové interakce včetně rizika nadledvinové suprese při použití inhibitorů P450, jako je itrakonazol.

### 3. Přezkoumejte a optimalizujte péči

Přezkoumejte a optimalizujte léčbu astmatu a komorbidit a rizikových faktorů uvedených v části 2. Další podrobnosti viz GINA 2019 kapitola 3.<sup>8</sup>

- **Poskytněte vzdělávání v oblasti samoléčby astmatu** a potvrďte, že pacient má (a ví, jak používat) personalizovaný písemný nebo elektronický akční plán pro astma. Pokud je k dispozici, obraťte se na odborníka pro vzdělávání o astmatu.
- **Optimalizujte inhalování udržovacích léků:** potvrďte, že je inhalátor vhodný pro pacienta; zkontrolujte a opravte techniku inhalace pomocí demonstrace a metody zpětného učení, techniku inhalace kontrolujte vždy při každé návštěvě.<sup>12</sup> Řešte úmyslné a neúmyslné překážky u adherence.<sup>13</sup> U pacientů s anamnézou exacerbací přejděte do udržovacího a úlevového režimu IKS-formoterolu (pokud je k dispozici), aby se snížilo riziko exacerbací.<sup>14</sup>
- **Provádějte léčbu komorbidit a řešte modifikovatelné rizikové faktory** uvedené v části 2, pokud existují důkazy o prospěšnosti; neexistuje však žádný důkaz podporující rutinní léčbu asymptomatického GERD. Vyvarujte se léků, které zhoršují astma (beta-blokátory, včetně očních kapek; aspirin a další NSAID u pacientů s aspirinem indukovaným respiračním onemocněním). V případě potřeby požádejte o řešení problémů v oblasti duševního zdraví.
- **Zvažte nefarmakologickou doplňkovou léčbu** např. odvykání kouření, fyzické cvičení, zdravá strava, hubnutí, techniky odstraňování hlenu, očkování proti chřipce, dechová cvičení, vyhýbání se alergenům (pokud je to možné) pro alergické a exponované pacienty. Podrobnosti viz GINA 2019 rámeček 3–9.
- **Zvažte terapeutický test s nebiologickými léky** přidanými ke střední/vysoké dávce IKS, např. LABA, tiotropium, modifikátor leukotrienu, pokud to ještě nebylo vyzkoušeno (viz slovník)
- **Zvažte terapeutický test s vysokou dávkou IKS,** pokud se již nepoužívá.

### 4. Zkontrolujte odpověď po 3~6 měsících

Naplánujte kontrolní návštěvu k posouzení odpovědi na výše uvedené intervence. Načasování kontrolní návštěvy závisí na klinické naléhavosti a na tom, jaké změny v léčbě byly provedeny.

Při hodnocení odpovědi na léčbu zvláště přezkoumejte:

- Kontrolu příznaků: frekvence příznaků, použití úlevové léčby, noční probouzení v důsledku astmatu, omezení aktivity
- Exacerbace od předchozí návštěvy a způsob jejich řešení
- Nežádoucí účinky léků
- Techniku inhalace a adherence
- Plicní funkci
- Spokojenost a obavy pacienta

#### → Je astma stále nekontrolované navzdory optimalizované léčbě?

**ANO:** Pokud je astma stále nekontrolované, je potvrzena diagnóza těžkého astmatu. Pokud to doposud nebylo učiněno a je-li to možné, odkažte pacienta ke specialistovi nebo do centra pro léčbu těžkého astmatu.

**NE:** Pokud je astma nyní dobře kontrolované, zvažte snížení léčby. Nejprve začněte snižováním/vysazováním OKS (pokud se užívá), poté vsaďte další doplňkovou léčbu a poté snižte dávku IKS (nevysazujte IKS). Viz GINA 2019 rámeček 3–7, postup, jak postupně snižovat intenzitu léčby.

#### → Stane se po snížení léčby astma nekontrolovaným?

**ANO:** Pokud se příznaky astmatu stanou nekontrolovanými nebo dojde k exacerbaci, když je léčba vysokými dávkami snížena, je potvrzena diagnóza těžkého astmatu. Obnovte předchozí pacientovu dávku, abyste znovu získali dobrou kontrolu astmatu, a pokud to není možné, odkažte pacienta ke specialistovi nebo do centra pro léčbu těžkého astmatu.

**NE:** Pokud příznaky a exacerbace zůstanou dobře kontrolované i po snížení léčby, pacient nemá těžké astma. Pokračujte v optimalizaci péče.

**5 Posuďte fenotyp těžkého astmatu a další přispívající faktory**

Další posouzení a péči by měl provádět specialista, nejlépe v multidisciplinárním centru pro léčbu těžkého astmatu, pokud je k dispozici. Tým může zahrnovat certifikovanou osobu pro vzdělání o astmatu a zdravotníky z oblastí, jako je logopedie, ORL, sociální práce a duševního zdraví.

Hodnocení zahrnuje:

- Hodnocení zánětlivého fenotypu pacienta: 2. typ nebo není 2. typ?
- Podrobnější posouzení komorbidit a diferenciálních diagnóz
- Potřebu sociální/psychologické podpory<sup>4</sup>
- Pozvěte pacienta, aby se zapsal do registru (pokud je k dispozici) nebo, je-li to vhodné, do klinického hodnocení

**Co je zánět 2. typu?**

Zánět 2. typu se vyskytuje u ~50 % lidí s těžkým astmatem. Je charakterizován cytokiny, jako je interleukin (IL)-4, IL-5 a IL-13, které jsou často produkovány adaptivním imunitním systémem při rozpoznávání alergenů. Může být také aktivován viry, bakteriemi a dráždivými látkami, které stimulují vrozený imunitní systém prostřednictvím produkce IL-33, IL-25 a thymického stromálního lymfopoetinu (TSLP) epiteliálními buňkami. Zánět 2. typu je často charakterizován eozinofily nebo zvýšeným FeNO a může být doprovázen atopií, zatímco zánět, který není 2. typu je často charakterizován neutrofilii.<sup>15</sup> U mnoha pacientů s astmatem se zánět 2. typu rapidně zlepšuje, když jsou IKS pravidelně a správně užívány; toto je klasifikováno jako mírné nebo střední astma. Při těžkém astmatu může být zánět 2. typu relativně odolný vůči vysokým dávkám IKS. Může reagovat na OKS, ale jejich závažné nežádoucí účinky<sup>3</sup> znamenají, že by měly být hledány alternativní léčebné postupy.

**Mohl by mít pacient refrakterní nebo skrytý zánět 2. typu?**

Je třeba zvážit možnost refrakterního zánětu 2. typu, pokud se u pacientů užívajících vysoké dávky IKS nebo OKS denně objeví některá z následujících situací:

- Počet eozinofilů v krvi  $\geq 150/\mu\text{l}$  a/nebo
- FeNO  $\geq 20$  ppb a/nebo
- Eozinofily ve sputu  $\geq 2$  % a/nebo
- Astma je klinicky podmíněno alergeny

U pacientů vyžadujících udržovací OKS může být také skrytý zánět 2. typu. Biomarkery zánětu 2. typu (počet eozinofilů v krvi, eozinofily ve sputu a FeNO) jsou však často potlačovány OKS. Proto by měly být tyto testy provedeny před zahájením OKS (krátký průběh nebo udržovací léčba) nebo při nejvyšší možné dávce OKS.

Výše uvedená kritéria jsou navržena pro počáteční hodnocení; ta jsou pro počet eozinofilů v krvi a FeNO založena na nejnižších hladinách souvisejících s odpovědí na některé biologické léky. Nejsou to kritéria pro způsobilost k biologické léčbě cílené na 2. typ, která se může lišit – viz oddíl **6b** a místní kritéria **10**. Zvažte opakování počtu eozinofilů v krvi a FeNO až třikrát (např. když se astma zhoršuje, před podáním OKS), a to za předpokladu, že astma není 2. typu.

**Proč je zánětlivý fenotyp hodnocen na vysoké dávce IKS?**

- Většina důkazů RCT o biologických léčbách cílených na 2. typ je u těchto pacientů
- V současné době vysoké náklady na biologickou léčbu obecně vylučují jejich široké klinické použití u pacientů, u nichž se zjistí, že příznaky nebo exacerbace a biomarkery 2. typu reagují na IKS, pokud jsou užívány správně
- Modifikovatelné problémy s léčbou IKS, jako je špatná adherence a nesprávná technika inhalace, jsou častými příčinami nekontrolovaného zánětu 2. typu

**Jaké další testy na odborné úrovni lze zvážit?**

Pro zjištění méně obvyklých komorbidit a diferenciálních diagnóz přispívajících k příznakům a/nebo exacerbacím mohou být vhodná další vyšetření. Testy by měly být založeny na klinickém podezření a mohou zahrnovat:

- Krevní testy: KO+dif, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, fungální precipitiny včetně Aspergillus
- Testování alergií na klinicky relevantní alergeny: kožní prick test nebo specifický IgE, pokud již nebyly provedeny
- Další vyšetření plic: DLCO; rentgen nebo CT hrudníku s vysokým rozlišením
- Další řízené testování, např. ANCA, CT dutin, BNP, echokardiogram
- Zvažte testování na parazitární infekce, pokud se zvažuje biologická léčba zaměřená na 2. typ; je to proto, že parazitární infekce může být příčinou eozinofilie krve a protože léčba zaměřená na 2. typ u pacienta s neléčenou parazitární infekcí by mohla vést k šíření nemoci

**Zvažte potřebu sociální/psychologické podpory**

Poskytněte pacientům podpůrné služby, jsou-li dostupné, které jim pomohou vyrovnat se s emocionální, sociální a finanční zátěží astmatu a jeho léčbou, a to během těžkých exacerbací i po nich.<sup>4</sup> Zvažte potřebu psychologické nebo psychiatrické péče, a to u pacientů s úzkostí a/nebo depresí.

**Zapojte multidisciplinární týmovou péči (pokud je k dispozici)**

Multidisciplinární hodnocení a léčba pacientů se závažným astmatem zvyšuje identifikaci komorbidit a zlepšuje výsledky.<sup>16</sup>

## Pozvěte pacienta, aby se zapsal do registru (pokud je k dispozici) nebo, je-li to vhodné, do klinického hodnocení

Systematické shromažďování údajů pomůže pochopit mechanismy a obtíže těžkého astmatu. Existuje potřeba pragmatických klinických hodnocení u těžkého astmatu, včetně studií srovnávajících dva nebo více aktivních léčebných postupů.

### 6a Pokud neexistují ŽÁDNÉ známky zánětu 2. typu

Nemá-li pacient žádné známky přetrvávajícího zánětu 2. typu (oddíl 5):

- **Projděte si základy** u faktorů, které mohou přispívat k příznakům nebo exacerbacím: diferenciální diagnóza, inhalační technika, adherence, komorbidity, vedlejší účinky léků (oddíl 2)
- **Doporučujeme vyhnout se relevantním expozicím** (tabákový kouř, znečištění, alergeny – pokud je senzibilizace a existuje-li důkaz o přínosu z vysazení, dráždivé látky, infekce). Zeptejte se na expozice doma a v práci
- **Zvažte další diagnostická vyšetření** (pokud jsou k dispozici a dosud nebyla provedena): indukce sputa k potvrzení zánětlivého fenotypu, CT hrudníku s vysokým rozlišením, bronchoskopie k vyloučení neobvyklých komorbidit nebo alternativních diagnóz, jako je tracheobronchomalacie nebo subglotická stenóza; funkční laryngoskopie pro indukovatelnou obstrukci hrtanu.
- **Zvažte klinickou studii s nebiologickou doplňkovou léčbu**, pokud to ještě nebylo vyzkoušeno, např. tiotropium, antileukotrien, nízké dávky makrolidu<sup>17</sup> (off-label; zvažte potenciál antibiotické rezistence). Zvažte doplňkovou nízkou dávku OKS, ale uplatněte strategii, jako je léčba obden, aby se minimalizovaly vedlejší účinky. Vysaďte neúčinné doplňkové terapie.
- **Zvažte bronchiální termoplastiku**, se zapsáním do registru. Důkazy o účinnosti a dlouhodobé bezpečnosti jsou však omezené.<sup>18,19</sup>

**V současné době nejsou k dispozici žádné možnosti biologických léků pro těžké astma, které není 2. typu.**

### 6a Nebiologické možnosti, pokud existuje důkaz zánětu 2. typu

U pacientů se zvýšenými biomarkery 2. typu navzdory vysoké dávce IKS (viz bod 5), zvažte nejprve nebiologické možnosti vzhledem k současným vysokým nákladům na biologickou léčbu:

- **Objektivně posuďte adherenci** monitorováním preskripce nebo sledování záznamů, hladin prednisonu v krvi,<sup>20</sup> nebo elektronické monitorování inhalátoru.<sup>21</sup> V jedné studii bylo potlačení vysokého FeNO po 5 dnech přímo pozorované léčby indikátorem špatné adherence v minulosti.<sup>22</sup>
- **Zvažte klinické fenotypy 2. typu** pro které je k dispozici zvláštní doplňková léčba (viz zpráva GINA 2019, kapitola 3D). Například u aspirinem indukovaného respiračního

onemocnění (AERD) zvažte přídatný modifikátor leukotrienu a případně desenzibilizaci aspirinu. U alergické bronchopulmonální aspergilózy (ABPA) zvažte přídatek OKS ± antimykotika. U chronické rinosinusitidy a/nebo nosní polypózy zvažte intenzivní intranasální kortikosteroidy; může být potřebná chirurgická pomoc. U pacientů s atopickou dermatitidou může být užitečná lokální steroidní nebo nesteroidní léčba.

- **Zvažte zvýšení dávky IKS** po dobu 3–6 měsíců a znovu zkontrolujte

### 6b Zvažte doplňkovou biologickou léčbu cílenou na 2. typ

**Je-li k dispozici a cenově dostupný**, zvažte doplňkový biologický lék cílený na 2. typ pro pacienty s exacerbacemi nebo špatnou kontrolou příznaků, přestože užívají alespoň vysokou dávku IKS-LABA, a kteří mají alergické nebo eozinofilní biomarkery nebo potřebují udržovací OKS. Před zahájením cílené léčby 2. typu proveďte test na parazitární infekci, a pokud je přítomna, sanujte ji (viz bod 5).

#### Zvažte, zda začít nejprve s anti-IgE, anti-IL5/5R nebo anti-IL4R

**Při výběru mezi dostupnými léčbami** zvažte následující:

- Splňuje pacient indikační kritéria podle místního plátce?
- Prediktory odpovědi na astma (viz níže)
- Náklady
- Frekvence dávkování
- Způsob dávkování (IV nebo subkutánní; potenciálně pro vlastní aplikaci)
- Pacientovy preference

Úhradová kritéria místního plátce pro biologickou léčbu se mohou výrazně lišit; jsou zde označeny symbolem. **U** U pacientů způsobilých pro více než jeden biologický lék je naléhavě třeba vzájemné srovnání různých biologických léků.

**U jakékoliv biologické léčby** se ujistěte, že jsou dodržovány pokyny výrobce a/ nebo regulačního orgánu týkající se skladování, podávání a doby sledování po podání. Poskytněte pacientovi radu, co dělat, pokud se u něj vyskytnou jakékoli nežádoucí účinky, včetně reakcí hypersenzitivity.

#### → Doplňkový anti-IgE pro těžké alergické astma

**Aktuálně schváleno:** omalizumab pro věk ≥ 6 let, **U** podávaný subkutánní injekcí každé 2–4 týdny, s dávkou na základě hmotnosti a sérového IgE. **U** Alternativou může být vlastní domácí aplikace. **U**

**Mechanismus:** váže se na Fc část volného IgE, brání vazbě IgE na receptory FcεR1, snižuje expresi volného IgE a expresi receptoru

**Kritéria způsobilosti** se liší mezi plátcí, ale obvykle zahrnují:

- Senzibilizaci na inhalovaný alergen(y) při testování kožních prick testů nebo specifických IgE, **1** a
- Celkový sérový IgE a tělesnou hmotnost v místním dávkovacím rozmezí, **1** a
- Vyšší než stanovený počet exacerbací za poslední rok **1**

Zde napište místní kritéria způsobilosti:

---

---

---

---

---

---

---

---

**Výhody:** RCT u těžkého astmatu: 34% pokles těžkých exacerbací,<sup>23</sup> ale žádný významný rozdíl v příznacích nebo kvalitě života.<sup>24</sup> V otevřených studiích u pacientů se závažným alergickým astmatem a  $\geq 1$  těžkou exacerbací za posledních 12 měsíců došlo k 50–65% snížení exacerbací,<sup>25, 26</sup> výraznému zlepšení kvality života,<sup>25</sup> a 40–50% snížení dávky OKS.<sup>25, 26</sup>

**Potenciální prediktory dobré odpovědi na astma:**

- Základní hladina IgE nepředpovídá pravděpodobnost odpovědi<sup>25</sup>
- U RCT: byl pozorován větší pokles exacerbací (srov. placebo), pokud byl počet eozinofilů v krvi  $\geq 260/\mu\text{l}$ <sup>27, 28</sup> nebo FeNO  $\geq 20$  ppb,<sup>27</sup> ale ve velké observační studii byly exacerbace sníženy jak u vysokých, tak nízkých počtů eozinofilů v krvi<sup>26, 29</sup>
- Nástup astmatu v dětství
- Klinická anamnéza naznačující příznaky vyvolané alergeny

**Nežádoucí účinky:** reakce v místě vpichu; anafylaxe u  $\sim 0,2$  % pacientů

**Navrhované počáteční léčebné období:** nejméně 4 měsíce

### → **Doplňkový anti-IL5 nebo anti-IL5R pro těžké eozinofilní astma**

**Aktuálně schváleno:** Pro věk  $\geq 6$  let: **1** mepolizumab (anti-IL5), 100 mg subkutánní injekcí každé 4 týdny, pro věk nad 12 let benralizumab (anti-IL5 receptor  $\alpha$ ), 30 mg subkutánní injekcí každé 4 týdny 3 dávky, pak každých 8 týdnů. Pro věk  $\geq 18$  let: reslizumab (anti-IL5), 3 mg/kg intravenózní infuzí každé 4 týdny.

**Mechanismus:** mepolizumab a reslizumab vážou cirkulující IL-5; benralizumab se váže na alfa podjednotku receptoru IL-5, což vede k apoptóze (buněčné smrti) eozinofilů.

**Kritéria způsobilosti:** se liší podle produktu a mezi plátcí, ale obvykle zahrnují:

- Vyšší než stanovený počet závažných exacerbací v posledním roce, **1** a
- Počet eozinofilů v krvi nad stanovenou hladinou (např.  $\geq 300/\mu\text{l}$ ). **1** V některých případech je u pacientů užívajících OKS odlišná mezní hodnota eozinofilů.

Zde napište místní kritéria způsobilosti:

---

---

---

---

---

---

---

---

**Výsledky:** RCT u pacientů s těžkým astmatem s exacerbacemi v posledním roce, s různými kritérii eozinofilů: anti-IL5 a anti-IL5R vedly k  $\sim 55\%$  snížení závažných exacerbací a ke zlepšení kvality života, plicních funkcí a kontroly příznaků.<sup>30</sup> Všechny snížily počty eozinofilů v krvi; téměř úplně s benralizumabem.<sup>30</sup> U pacientů užívajících OKS byla střední dávka OKS snížena o  $\sim 50$  % s mepolizumabem nebo benralizumabem ve srovnání s placebem. Mepolizumab může zlepšit nosní polypózu<sup>31</sup>.

**Potenciální prediktory dobré odpovědi na astma:**

- Vyšší počet eozinofilů v krvi (silně prediktivní)<sup>32</sup>
- Vyšší počet těžkých exacerbací v předchozím roce (silně prediktivní)<sup>32</sup>
- Nástup astmatu v dospělém věku<sup>33</sup>
- Nosní polypóza<sup>34</sup>
- Udržovací OKS při základních hodnotách<sup>34</sup>

**Nežádoucí účinky:** reakce v místě vpichu; anafylaxe je vzácná; nežádoucí účinky jsou obecně podobné mezi aktivní a placebovou skupinou

**Navrhované počáteční léčebné období:** nejméně 4 měsíce



→ **Doplňkový anti-IL4R pro těžké eozinofilní astma/astma 2. typu nebo pro pacienty vyžadující udržovací OKS**

**Aktuálně schváleno** **L**: Pro věk ≥ 12 let: dupilumab (anti-IL4 receptor α), 200 mg nebo 300 mg subkutánní injekcí každé 2 týdny u těžkého eozinofilního astmatu/astmatu 2. typu; 300 mg subkutánní injekcí každé 2 týdny u těžkého astmatu závislého na OKS nebo v případě současné střední a těžké atopické dermatitidy. Alternativou může být vlastní domácí aplikace. **L**

**Mechanismus:** váže se na alfa receptor interleukinu-4 (IL-4) a blokuje jak signalizaci IL-4, tak i IL-13

**Kritéria způsobilosti:** liší se mezi plátcí, ale obvykle zahrnují:

- Vyšší než stanovený počet závažných exacerbací v posledním roce, **L** a
- Biomarkery 2. typu nad stanovenou hladinou (např. počet eozinofilů v krvi ≥ 300/μl **L** nebo FeNO ≥ 25 ppb **L**); NEBO
- Potřebu udržovací léčby OKS **L**

Dupilumab je také indikován k léčbě středně těžké atopické dermatitidy<sup>35</sup> a může zlepšit nosní polypózu.<sup>36</sup>

*Zde napište místní kritéria způsobilosti:*

.....

.....

.....

.....

.....

.....

**Výsledky:** RCT u nekontrolovaných (ACQ-5 ≥ 1,5) pacientů s těžkým astmatem s nejméně jednou exacerbací v posledním roce: anti-IL4R vedlo k ~ 50% snížení závažných exacerbací a významně zlepšilo kvalitu života, kontrolu příznaků a funkci plic<sup>37</sup>. U pacientů s těžkým astmatem závislým na OKS, bez minimálních požadavků na počet eozinofilů v krvi nebo FeNO, snížila léčba anti-IL4R střední dávku OKS o 50 % v porovnání s placebem<sup>38</sup>.

**Potenciální prediktory dobré odpovědi na astma:**

- Zvýšený počet eozinofilů v krvi (silně prediktivní<sup>37</sup>)
- Vyšší FeNO<sup>37</sup>

**Nežádoucí účinky:** reakce v místě vpichu; přechodná krevní eozinofilie

**Navrhované počáteční léčebné období:** nejméně 4 měsíce

→ **Zkontrolujte odpověď na počáteční terapeutický test s doplňkovou léčbou cílenou na 2. typ**

- V současné době neexistují žádná dobře definovaná kritéria pro dobrou odpověď, ale zvažte exacerbace, kontrolu příznaků, funkci plic, vedlejší účinky, intenzitu léčby (včetně dávky OKS) a spokojenost pacienta
- Pokud je odpověď nejasná, zvažte prodloužení terapeutického testu na 6–12 měsíců **L**
- Pokud nedojde k žádné odpovědi, vysadte biologickou léčbu a zvažte přechod na jinou léčbu cílenou na 2. typ, pokud je k dispozici a je-li pacient způsobilý; **L** posuďte odpověď výše

## 7 Zkontrolujte odpověď a důsledky pro léčbu

Zkontrolujte odpověď pacienta na doplňkovou biologickou léčbu po 3 až 4 měsících a každých 3 až 6 měsíců **📍** v rámci průběžné péče včetně:

- Astmatu: kontrola příznaků, např. test kontroly astmatu, dotazník pro kontrolu astmatu; frekvence a závažnost exacerbací (např. bylo-li potřeba OKS), funkce plic
- Komorbidit 2. typu, např. nosní polypóza, atopická dermatitida
- Léků: intenzita léčby, včetně dávky OKS, vedlejší účinky, dostupnost
- Spokojenost pacienta

### → Pokud měl pacient dobrou odpověď na cílenou léčbu 2. typu:

Přehodnoťte potřebu všech léků na astma každých 3 až 6 měsíců, **📍** ale nevysazujte inhalační léčbu úplně.

Stanovte pořadí redukce nebo ukončení doplňkových léčeb na pozorovaném přínosu při jejich zahájení, na rizikových faktorech pacienta, vedlejších účincích léků, nákladech a spokojenosti pacientů.

**U orální léčby zvažte nejprve postupné snižování nebo vysazení OKS**, kvůli jejich významným nežádoucím účinkům. Postupné snižování může být podporováno internetovým monitorováním kontroly příznaků a FeNO.<sup>39</sup> Sledujte pacienty kvůli riziku suprese nadledvin a poskytněte pacientovi a praktickému lékaři radu o nutnosti dalších dávek kortikosteroidů během úrazu, nemoci nebo chirurgického zákroku po dobu až 6 měsíců po ukončení dlouhodobé OKS. Pokračujte v hodnocení přítomnosti osteoporózy a přezkoumejte potřebu preventivních strategií včetně bisfosfonátů.<sup>40</sup>

**U inhalační léčby zvažte snížení dávky IKS po 3 až 6 měsících**, ale nevysazujte inhalační léčbu úplně. Současné konsensuální doporučení je pokračování alespoň se střední dávkou IKS. Pacientům je třeba připomenout, že je důležité pokračovat v užívání jejich inhalačního udržovacího léku.

**U biologické léčby je současné konsensuální doporučení**, že u pacienta s dobrou odpovědí by se obecně nemělo minimálně 12 měsíců uvažovat o pokusu o vysazení biologického léku, a pokud o něm budeme uvažovat, tak pouze v případě, že astma zůstane dobře kontrolované při střední dávce IKS léčby a (u alergického astmatu) nedochází k další expozici předchozímu dobře zdokumentovanému alergickému spouštěči. **📍** Existují omezené studie o ukončení biologické léčby,<sup>41, 42</sup> v těchto studiích se kontrola příznaků zhoršila a/nebo se exacerbace objevily u mnoha (ale ne všech) pacientů po ukončení biologické léčby.

### → Pokud pacient NEMÁ dobrou odpověď na jakoukoli léčbu cílenou na 2. typ:

**Projděte si základy** u faktorů přispívajících k příznakům, exacerbacím a špatné kvalitě života (viz část 2): diagnóza, technika inhalace, adherence, modifikovatelné rizikové faktory a spouštěče, včetně kouření a jiných environmentálních expozic doma nebo v práci, komorbidit, včetně obezity, vedlejší účinky léků nebo interakce léků, sociálně-ekonomické a duševní problémy.

**Zvažte další vyšetření** (pokud ještě není provedeno): CT hrudníku s vysokým rozlišením; indukované sputum k potvrzení zánětlivého fenotypu, zvažte doporučení (pokud je k dispozici), včetně diagnózy alternativních onemocnění.

**Přehodnoťte možnosti léčby** (pokud to ještě nebylo provedeno), jako je přidání nízkých dávek makrolidu<sup>17</sup> (off-label; zvažte potenciál pro rezistenci na antibiotika); zvažte doplněk pro udržování nízké dávky OKS, ale implementujte strategie, jako je léčba obden a doplňkové bisfosfonáty<sup>40</sup> pro minimalizaci vedlejších účinků a upozorněte pacienta na potřebu další léčby kortikosteroidy během nemoci nebo chirurgického zákroku. Zvažte bronchiální termoplastiku (+ registr).

**Vysadte neúčinné doplňkové terapie, ale nevysazujte IKS úplně**

## 8 Pokračujte ve společné optimalizaci péče o pacienta

Pokračující péče o pacienta s těžkým astmatem zahrnuje spolupráci mezi pacientem, praktickým lékařem, specialistou(ty) a dalšími zdravotníky za účelem optimalizace klinických výsledků a spokojenosti pacienta.

**Pokračujte v posuzování pacienta každých 3 až 6 měsíců **📍** včetně:**

- Klinických měření astmatu (kontrola příznaků; exacerbace; funkce plic) – podrobnosti viz zpráva GINA 2019
- Komorbidit<sup>16</sup>
- Rizikových faktorů pacienta pro exacerbace
- Vyšetření (zkontrolujte techniku inhalace a adherenci; přezkoumejte potřeby doplňkové léčby; posuďte vedlejší účinky včetně OKS; optimalizujte léčbu komorbidit a nefarmakologické strategie)
- Sociálních a emočních potřeb pacienta<sup>4</sup>

Optimální frekvence a umístění kontroly (praktický lékař nebo specialista) bude záviset na kontrole astmatu pacienta, rizikových faktorech a komorbiditách a pacientově důvěře v péči o sebe sama a může záviset na požadavcích místního plátce a dostupnosti odborných lékařů. **📍**



**Pravidelně komunikujte o:**

- Výsledcích kontrolních návštěv (viz výše)
- Obavách pacienta
- Akčním plánem při zhoršení astmatu nebo jiných rizik
- Změnách v léčbě (na astma i ostatních); potenciálních vedlejších účincích
- Indikacích a kontaktních údajích pro případnou rychlou potřebu kontroly.

**Slovník tříd léků na astma**

Další podrobnosti naleznete v úplné zprávě GINA 2019 a dodatku ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)), v dokumentu obsahujícím informace o produktech od výrobců a místních kritériích způsobilosti plátců.

<b>Léky</b>	<b>Akce a použití</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Udržovací léky</b>		
<b>Inhalované kortikosteroidy (IKS)</b>		
(pMDI nebo DPI) např. beklometason, budesonid, ciklesonid, flutikasonpropionát, flutikason furoát, mometason, triamcinolon	IKS jsou nejúčinnější protizánětlivé léky na astma. IKS snižuje příznaky, zvyšuje funkci plic, zlepšuje kvalitu života a snižuje riziko exacerbací a hospitalizací nebo úmrtí souvisejících s astmatem. IKS se liší svou účinností a biologickou dostupností, ale většina výhod je vidět při nízkých dávkách (nízké, střední a vysoké dávky různých IKS viz zpráva GINA, rámeček 3–6).	Většina pacientů užívajících IKS nemá vedlejší účinky. Mezi místní vedlejší účinky patří orofaryngeální kandidóza a dysfonie; ty mohou být sníženy použitím inhalačního nástavce s pMDI a vypláchnutím úst vodou a vyplivnutím po inhalaci. Dlouhodobě vysoké dávky zvyšují riziko vedlejších systémových účinků, jako je osteoporóza, katarakta a glaukom.
<b>Kombinace IKS a beta2-agonistů s dlouhodobým účinkem (IKS-LABA)</b>		
(pMDI nebo DPI) např. beklometason- formoterol, budesonid- formoterol, flutikason- furoát-vilanterol, flutikason-propionát- formoterol, flutikason- propionát-salmeterol a mometason-formoterol.	Pokud nízká dávka IKS sama o sobě nedosáhne dobré kontroly nad astmatem, přidání LABA k IKS zlepšuje příznaky a plicní funkci a snižuje exacerbace u více pacientů a rychleji než by zlepšilo zdvojnásobení dávky IKS. K dispozici jsou dva režimy: nízká dávka kombinace beklometasonu nebo budesonidu s formoterolem pro udržovací a úlevovou léčbu; a nízká udržovací dávka IKS-LABA se SABA jako úlevovou léčbou.	Složka LABA může být spojena s tachykardií, bolestmi hlavy nebo křečemi. LABA by neměly být u astmatu používány bez IKS kvůli zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků.
<b>Leukotrienové modifikátory</b>		
(tablety) např. montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton	Zaměřte se na jednu část zánětlivé cesty u astmatu. Používá se jako možnost pro regulační léčbu, zejména u dětí. Používají-li se samostatně, jsou méně účinné než nízká dávka IKS; jsou-li přidány k IKS, jsou méně účinné než IKS-LABA.	V placebem kontrolovaných studiích bylo zaznamenáno jen málo vedlejších účinků, jako jsou zvýšené testy jaterních funkcí při použití zileuton a zafirlukastu.

Léky	Akce a použití	Nežádoucí účinky
<b>Kromony</b>		
(pMDI nebo DPI) např. kromoglykát sodný a nedokromil sodný	Velmi omezená úloha při dlouhodobé léčbě astmatu. Slabý protizánětlivý účinek, méně účinný než nízká dávka IKS. Vyžadujte pečlivou údržbu inhalátoru.	Vedlejší účinky jsou méně časté, ale zahrnují kašel při inhalaci a podráždění hltanu.
<b>Doplňkové udržovací léky</b>		
Dlouhodobě působící anticholinergikum		
(tiotropium, mlhový rozprašovač, ≥ 6 let <b>L</b> )	Možnost přidání v kroku 4 nebo 5 pomocí mlhového rozprašovače pro pacienty s anamnézou exacerbací navzdory IKS ± LABA	Vedlejší účinky jsou neobvyklé, ale zahrnují sucho v ústech.
<b>Anti-IgE</b>		
(omalizumab, subkutánně, ≥ 6 let <b>L</b> )	Možnost přidání pro pacienty s těžkým alergickým nekontrolovaným astmatem na vysokých dávkách IKS-LABA. Může být povolena domácí aplikace <b>L</b>	Reakce v místě vpichu jsou běžné, ale malé. Anafylaxe je vzácná.
<b>Anti-IL5/anti-IL5R</b>		
(anti-IL5 mepolizumab [subkutánně, ≥ 12 nebo ≥ 6 let <b>L</b> ], reslizumab [IV, ≥ 18 let] nebo anti-IL5 receptor benralizumab [subkutánně, ≥ 18 let])	Možnosti doplňku pro pacienty s těžkým eozinofilním nekontrolovaným astmatem při vysoké dávce IKS-LABA <b>L</b>	Bolest hlavy a reakce v místě vpichu jsou časté, ale malé.
<b>Anti-IL4R</b>		
(dupilumab, subkutánně, ≥ 12 let <b>L</b> )	Možnosti doplňku pro pacienty s těžkým eozinofilním astmatem/ nekontrolovaným astmatem 2. typu s vysokými dávkami IKS-LABA nebo vyžadující udržovací OKS. Je také schválen pro léčbu středně těžké atopické dermatitidy. Může být povolena vlastní aplikace <b>L</b>	Reakce v místě vpichu jsou běžné, ale malé. Krevní eozinofilie se vyskytuje u 4–13 % pacientů.

Léky	Akce a použití	Nežádoucí účinky
<b>Systémové kortikosteroidy</b>		
(tablety, suspenze nebo i.m. nebo i.v. injekce), např. prednison, prednisolon, methylprednisolon, hydrokortizon	Krátkodobá léčba (obvykle 5–7 dní u dospělých) je důležitá při léčbě závažných akutních exacerbací, s hlavními účinky pozorovanými po 4–6 hodinách. Léčba perorálními kortikosteroidy (OKS) je výhodnější než i.m. nebo i.v. léčba a je stejně účinná při prevenci relapsu. Je-li léčba podávána déle než 2 týdny, je zapotřebí postupné snižování. U některých pacientů s těžkým astmatem může být vyžadována dlouhodobá léčba OKS, ale jsou problematické vedlejší účinky	Krátkodobé užívání: některé nežádoucí účinky, např. poruchy spánku, GERD, zvýšení chuti k jídlu, hyperglykémie, změny nálady. Dlouhodobé užívání: omezeno významnými systémovými nežádoucími účinky, např. katarakta, glaukom, hypertenze, cukrovka, suprese nadledvin, osteoporóza. Posuďte riziko OKS a provádějte léčbu odpovídajícím způsobem.
<b>Úlevové léky</b>		
<b>Bronchodilatátory – inhalační beta2.agonisté s krátkodobým účinkem (SABA)</b>		
(pMDI, DPI a zřídka roztok pro nebulizaci nebo injekci), např. salbutamol (albuterol), terbutalin.	Inhalační SABA poskytují rychlou úlevu od příznaků a bronchokonstrikce, včetně akutních exacerbací, a pro předběžnou léčbu bronchokonstrikce vyvolané zátěží. SABA by se měly používat pouze podle potřeby při nejnižší požadované dávce a frekvenci.	Při prvním použití SABA jsou obvykle hlášeny tremor a tachykardie. Tolerance k pravidelnému používání se rychle vyvíjí. Nadměrné používání nebo špatná odpověď naznačují špatnou kontrolu astmatu.
<b>Nízká dávka IKS-formoterol</b>		
(beklometason-formoterol nebo budesonid-formoterol)	Jedná se o úlevový lék pro pacienty s předepsanou udržovací a úlevovou léčbou. Snižuje riziko exacerbací ve srovnání s použitím prn SABA s podobnou kontrolou příznaků.	Platí stejně jako pro IKS-LABA výše
<b>Anticholinergika s krátkým účinkem</b>		
(pMDI nebo DPI), např. ipratropium bromid, oxitropium bromid. Mohou být v kombinaci se SABA.	Dlouhodobé užívání: ipratropium je méně efektivní úlevový lék než SABA. Krátkodobé použití u akutního astmatu: inhalační ipratropium přidané do SABA snižuje riziko hospitalizace	Suchost v ústech nebo hořká chuť.

## Poděkování

Činnosti Globální iniciativy pro astma jsou podporovány prací členů správní rady a výborů GINA (viz níže). Členové výborů GINA mají veškerou odpovědnost za prohlášení a doporučení uvedená v této a dalších publikacích GINA. Při vývoji této kapesní příručky pro těžké astma spolupracovala GINA s paní Tomoko Ichikawa, MS (Institute for Healthcare Delivery Design, University of Illinois, Chicago, USA) a Hughem Musickem, MBA (Institute for Healthcare Delivery Design, University of Illinois, Chicago, USA). Děkujeme následujícím: Alan Kaplan, Ewa Nizankowska-Mogilnicka, Chau Ngo Quy, Ruxandra Ulmeanu, Elisabeth Bel a Sally Wenzel za jejich cenné příspěvky do kapesní příručky.

### Správní rada GINA (2019)

Louis-Philippe Boulet\*, Kanada, předseda; Eric Bateman, Jižní Afrika; Guy Brusselle, Belgie; Alvaro Cruz\*, Brazílie; J Mark FitzGerald, Kanada; Hiromasa Inoue, Japonsko; Jerry Krishnan\*, USA; Mark Levy, UK; Jiangtao Lin, Čína; Søren Pedersen, Dánsko; Helen Reddel\*, Austrálie; Arzu Yorgancioglu\*, Turecko.

**Ředitel programu GINA:** Rebecca Decker, USA

### Vědecký výbor GINA (2019)

Helen Reddel, Austrálie, předsedkyně; Leonard Bacharier, USA; Eric Bateman, Jižní Afrika; Allan Becker, Kanada; Louis-Philippe Boulet, Guy Brusselle, Belgie; Roland Buhl, Německo; Louise Fleming, UK; Johan de Jongste, Nizozemsko; J Mark FitzGerald, Kanada; Hiromasa Inoue, Japonsko; Fanny Wai-san Ko, Hongkong; Jerry Krishnan, USA\*; Søren Pedersen, Dánsko; Aziz Sheikh, Velká Británie.

### Výbor pro šíření a implementaci GINA (2019)

Mark Levy, Velká Británie, předseda; ostatní členové označení hvězdičkami (\*) výše.

## Publikace GINA

- **Globální strategie pro léčbu a prevenci astmatu (2019).** Tato zpráva poskytuje jednotný přístup k astmatu, který lze přizpůsobit celé řadě zdravotnických systémů. Zpráva má uživatelsky přívětivý formát s mnoha praktickými souhrnnými tabulkami a vývojovými diagramy pro použití v klinické praxi. Aktualizuje se jednou za rok.
- **Online příloha GINA (2019).** Podrobné informace pro podporu hlavní zprávy GINA. Aktualizována jednou za rok.
- **Kapesní příručka pro léčbu a prevenci astmatu pro dospělé a děti starší 5 let (2019).** Shrnutí pro poskytovatele primární zdravotní péče, které má být použito ve spojení s hlavní zprávou GINA.
- **Kapesní příručka pro léčbu a prevenci astmatu u dětí ve věku 5 let a mladších (aktualizována v roce 2019).** Souhrn informací o péči o předškoláky s astmatem nebo sípáním, který má být použit ve spojení s hlavní zprávou GINA.

- **Diagnóza překryvu astmatu a CHOPN (2018).** Toto je samostatná kopie odpovídající kapitoly v hlavní zprávě GINA. Publikují ji společně GINA a GOLD (Globální iniciativa pro chronickou obstrukční plicní chorobu, [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).
- **Pomůcky klinické praxe a implementační nástroje** jsou k dispozici na webových stránkách GINA [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

## Další zdroje pro těžké astma

Sada nástrojů pro těžké astma – australské centrum excelence v oblasti závažného astmatu <https://toolkit.severeasthma.org.au/>

## Odkazy

1. Chung KF, et al, International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014;43:343-73
2. Hekking PP, et al, The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:896-902
3. Lefebvre P, et al, Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:1488-95
4. Foster JM, et al, "I have lost in every facet of my life": The hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*, 2017;50:1700765
5. Waljee AK, 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
6. O'Neill S, et al, The cost of treating severe refractory asthma in the UK: An economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*, 2015;70:376-8
7. Sadatsafavi M, et al, Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*, 2010;17:74-80
8. Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2019. 2019. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
9. Hancox RJ, et al, Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*, 2000;94:767-71
10. Stanford RH, et al, Short-acting  $\beta$ -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allerg Asthma Immunol*, 2012;109:403-7
11. Suissa S, et al, Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, 2000;343:332-6
12. Basheti IA, et al, Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique. *Patient Educ Couns*, 2008;72: 26-33
13. Normansell R, et al, Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;4:Cd012226
14. Sobieraj DM, et al, Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2018;319:1485-96
15. Israel E, et al, Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med*, 2017;377:965-76
16. Clark VL, et al., Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 2017;22:1262-1275
17. Gibson PG, et al., Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017;390:659-668
18. Wechsler ME, et al, Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;132:1295-302
19. Castro M, et al, Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: A multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010;181:116-24
20. Gamble J, et al, The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;180:817-22
21. Chan AH, et al, Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: A practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015;3:335-49
22. McNicholl DM, et al, The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012;186:1102-8
23. Hanania NA, et al, Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. *Ann Internal Med*, 2011;154:573-82
24. Normansell R, et al, Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014:Cd003559
25. Brusselle G, et al, "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*, 2009;103:1633-42
26. Humbert M, et al, Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: The STELLAIR study. *Eur Respir J*, 2018;51:1702523
27. Hanania NA, et al, Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013;187:804-11
28. Casale TB, et al, Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*, 2018;73:490-7
29. Busse WW, Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no! *Eur Respir J*, 2018;51:1800730
30. Farne HA, et al, Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;9:Cd010834
31. Gevaert P, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:989-95.e8.
32. Ortega HG, et al, Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: A secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*, 2016;4:549-56
33. Brusselle G, et al, Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017;43:39-45
34. FitzGerald JM, et al, Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*, 2018.6:51-64.
35. Simpson EL et al. Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1090-1.





