

Aktuální trendy v léčbě astmatu

Samuel Genzor

Klinika plicních nemocí a TBC FN Olomouc a LF UP Olomouc

Centrum digitálního zdravotnictví FN Olomouc a LF UP Olomouc

Astma bronchiale je vysoce prevalentní respirační onemocnění, které při nedostatečné či neefektivní léčbě snižuje kvalitu života pacientů. Základem terapie jsou inhalační glukokortikoidy, optimálně ve fixní kombinaci s dlouhodobě působícími beta-2-agonisty. V případě nedostatečného efektu je možné zvážit navýšení dávky inhalačního glukokortikoidu, přidání antileukotrienu či přidání dlouhodobě působících anticholinergik. Pacient s nedostatečně kontrolovaným astmatem na maximalizované paušální léčbě má být odeslán k precizní diagnostice a úpravě medikace do specializovaného centru pro léčbu obtížně léčitelného astmatu. Zde je také vyhodnocena indikace k podání biologické/cílené léčby.

Klíčová slova: astma bronchiale, aktuální doporučení, cílená léčba.

Modern trends in asthma treatment

Asthma bronchiale is a highly prevalent respiratory disease that reduces the quality of life of patients if the treatment is insufficient or ineffective. The mainstays of therapy are inhaled glucocorticoids, optimally in a fixed combination with long-acting beta-2-agonists. In case of insufficient effect, it is possible to consider increasing the dose of inhaled glucocorticoid, adding an antileukotriene, or adding long-acting anticholinergics. A patient with insufficiently controlled asthma on maximized treatment should be referred for precise diagnosis and medication adjustment to a specialized center for the treatment of difficult-to-treat asthma. The indication for the administration of biological/targeted treatment is also evaluated here.

Key words: bronchial asthma, current recommendations, targeted treatment.

Úvod

Průduškové astma je heterogenní onemocnění, které je obvykle provázeno chronickým zánětlivým poškozením dýchacích cest (1). Součástí definice je přítomnost respiračních symptomů s variabilní intenzitou – zejména přítomnost expiračních pískotů, tíhy na hrudi a kašle. Kolísání intenzity příznaků je provázeno rovněž variabilní obstrukcí dýchacích cest. K diagnostice bronchiální hyperreakivity, která je nedílnou součástí diagnózy astmatu jsou používány bronchomotorické testy.

Údaje o prevalenci astmatu, v běžné populaci jsou extrémně variabilní (1–29 %), vyšší výskyt onemocnění je v rozvinutých zemích (2, 3). V posledních desetiletích je zaznamenáván nárůst výskytu tohoto onemocnění (3). Předpokládanou příčinou je zejména zlepšení dostupnosti a přesnosti diagnostických metod, pravděpodobný je však také podíl zhoršující se kvality ovzduší (4, 5).

Princip léčby astmatu je stupňovitý – viz tabulka 1, přičemž cílem léčby je prevence exacerbací a ústup klinických potíží. Základem léčby zůstávají u všech fenotypů a tíží astmatu inhalační glukokortikoidy. Nepodkročitelnou podmínkou účinné terapie je správné stanovení diagnózy astmatu a vyloučení anebo maximalizace terapie komorbidit (srdeční selhání, gastroesofageální reflux, poruchy dýchání ve spánku, obezita). Efekt léčby má být pravidelně vyhodnocován s eskalací či de-eskalací dle dlouhodobé kontroly astmatu. Poměrně novým tématem v oblasti bronchiálního astmatu je možnost dlouhodobé klinické remise, tj. úplné vymizení příznaků astmatu na 1 rok a více. Podle dostupných dat pravděpodobně k tomuto dochází v průběhu pětiletého sledování přibližně u 15 % pacientů s lehkým astmatem (1). Naopak přibližně u 5 % pacientů se nedaří udržet dobrou kontrolu nad astmatem ani na 4. stupni léčby a je potřebné jejich včasné odeslání do specializovaného centra (1).

doc. MUDr. Samuel Genzor, Ph.D.

Klinika plicních nemocí a TBC FN Olomouc a LF UP Olomouc

samuel.genzor@fnol.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(8):513-516

Článek přijat redakcí: 26. 8. 2024

Článek přijat po recenzích: 21. 10. 2024

Aktualizováno 5. 9. 2025

Tab. 1. Doporučení stupňovitě léčby astmatu – podle GINA 2024 (1)

Léčba astmatu – preferované doporučení dle GINA		
Tíže astmatu	Preferovaná základní léčba	další léčebné možnosti (s nižší evidenci o účinnosti)
Stupeň 1 + 2 (lehké intermitentní a lehké perzistující astma)	IKS + formoterol dle potřeby při klinických potížích	antileukotrieny alergenová imunoterapie
Stupeň 3 (středně těžké perzistující astma)	Nízká dávka IKS + LABA – denní podávání	středně vysoká dávka IKS + antileukotrieny + alergenová imunoterapie
Stupeň 4 (těžké perzistující astma)	Středně vysoká až vysoká dávka IKS + LABA	+ LAMA + antileukotrieny + alergenová imunoterapie
Stupeň 5 (těžké refrakterní astma/obtěžně léčitelné astma)	Vysoká dávka IKS+LABA + LAMA. Referování do specializovaných center se zvážením cílené léčby	+ azithromycin + antileukotrieny + p. o. glukokortikoidy jako poslední léčebná možnost

Pacienti s astmatem jsou velmi heterogenní, a proto existuje velký počet různých klinických fenotypů. Alergické eozinofilní astma je nejčastějším fenotypem a jejich diagnostika obvykle nečiní výraznější obtíže. Typická je anamnéza (osobní i rodinná) alergických nemocí (ekzém, alergická rhinitida, potravinové alergie). Současně je obvykle přítomna elevace markerů eosinofilního zánětu (periferní eozinofilie, zvýšená frakce oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu, eozinofily v bronchoalveolární laváži a indikovaném sputu). U těchto pacientů je obvykle dobrá klinická odpověď na inhalační glukokortikoidy (IKS), případně další terapii zaměřenou proti alergickému zánětu (antileukotrieny, antihistaminika, alergenová imunoterapie), včetně biologické léčby omalizumabem (anti-IgE – viz níže) (6). Nealergické astma se dále dělí na eozinofilní, neutrofilní a paucigranulocytové. Eozinofilní nealergické astma je rovněž obvykle charakteristické dobrou odpovědí na inhalační glukokortikoidy a další terapii obdobně jako astma alergické eozinofilní. V případě opakovaných exacerbací či potřebě chronické kortikoterapie může být výhodné použití biologické léčby zaměřené proti interleukinu-5 a jeho receptoru (zejména mepolizumab, reslizumab, benralizumab – viz dále) či IL-4 a IL13 (dupilumab) (7). Hůře léčitelné fenotypy astmatu jsou astma neutrofilní a pauciimunní. U neutrofilního astmatu je v bronchoalveolární laváži či indukovaném sputu zvýšený počet neutrofilů. U astmatu s paucigranulocytového nacházíme minimum zánětlivých buněk v laváži. Tyto fenotypy se vyskytují častěji u astmatu s počátkem v dospělém věku (adult-onset asthma) a u žen. Jeho podíl na celkovém počtu pacientů je minoritní, pravděpodobně kolem 10–15 % (8). Klinická odpověď na terapii zaměřenou na Th2-mediovaný zánět (IKS, antileukotrieny, anti-IL5, anti-IL4, anti-IL13) je častěji nedostatečná. V případě těžkého astmatu s opakovanými exacerbacemi byly u těchto pacientů velmi omezené terapeutické možnosti. Nadějným lékem, který zasahuje do několika signálních drah, je tezepelumab. Jeho použití může být výhodné jak pro pacienty s eozinofilním astmatem s nedostatečnou odpovědí na Th-2 zaměřenou farmakoterapii, tak i pro pacienty s neutrofilním a paucigranulocytovým astmatem.

Inhalační léčba

Inhalační léčba je základním kamenem léčby astmatu. K zajištění optimálního efektu je potřebná dobrá adherence pacienta a správná inhalační technika. Z toho důvodu je potřebné věnovat maximum úsilí

k edukaci pacienta o použití svého inhalátoru. Neméně důležitá je volba optimálního inhalačního systému, který bude pacient schopen správně použít (9). Dostupné jsou inhalační systémy v podobě tlakové lahvičky (metered-dose inhaler – MDI), jemné mlžiny (soft-mist-inhaler – SDMI; v léčbě astmatu dostupné pouze tiotropium do volné trojkombinace s IKS/LABA) či práškových inhalátorů (dry powder inhaler – DPI). Různé typy inhalátorů vyžadují odlišnou rychlost nádechu (minimální i optimální), proto je vhodné ověřit, zda pacient opravdu zvládne léčivo správně a efektivně inhalovat. Podle typu inhalačního systému se také liší velikost emitovaných částic. V případě potíží s koordinací vdechu je možné použít u některých typů inhalátorů (MDI a SMI) spacer. U pacientů s těžkým astmatem může být výhodné také podávání léčiv domácím nebulizátorem (zejména mukolytická a bronchodilatační léčba).

Inhalační glukokortikoidy jsou podle aktuálně platného doporučení GINA v preferované fixní kombinaci s formoterolem. Formoterol je výhodný z hlediska farmakokinetiky – řadí se totiž mezi dlouhodobě působící beta-2-agonisty (long-acting beta-2-agonists = LABA) s rychlým nástupem účinku. Maximum jeho působení lze zaznamenat již v průběhu několika minut a délka trvání účinku je až 12 hodin (10). Jeho kombinace s IKS je doporučena i v případě lehkého intermitentního astmatu, kde je podávána dle potřeby – při potížích pacienta. Použití samotných rychle působících beta-2-agonistů (short acting beta-2-agonists = SABA; např. salbutamol) již není doporučováno. Nadužívání SABA, které je logickým důsledkem nedostatečné kontroly nad astmatem vede ke zvýšenému výskytu akutních exacerbací i zvýšení celkové mortality (11). Alternativně je možné za určitých okolností akceptovat použití SABA v kombinaci s inhalačním glukokortikoidem užitým po každé inhalaci SABA. Použití fixní kombinace IKS/LABA již od 1. stupně léčby astmatu snižuje počet exacerbací a zlepšuje kontrolu symptomů (12). V případě použití fixních kombinací lze očekávat lepší adherenci pacientů k léčbě než při použití volné lékové kombinace (13). Aktuálně probíhají studie ke zjištění účinnosti léčby fixní kombinace IKS/SABA (budesonid/albuterol) (14).

Přidání dlouhodobě působících anticholinergik (long-acting muscarinic antagonists = LAMA) je doporučováno od 4. stupně léčby astmatu (tj. těžké astma). Kromě bronchodilatačního efektu byl u těchto léčiv prokázán také protizánětlivý účinek mediovaný blokací receptoru M3 acetylcholinu (15). Tento receptor je přítomen jak v bronchiální stěně,

tak v zánětlivé celilizaci (přirozené lymfoidní buňky typu II, neutrofily). Po použití LAMA byl prokázán pokles lokální produkce leukotrienu B₄, interleukinu-6 a 8 a dalších parakrinních působků. Velmi výhodná je farmakodynamická interakce s inhalačními glukokortikoidy na úrovni vnitrobuněčné signalizace (16). Příznivý je taktéž synergistický účinek LABA a LAMA na bronchodilataci. Podávání LAMA lze akceptovat ve volné kombinaci s IKS/LABA (zejména tiotropium), velmi výhodné zejména s ohledem na adherenci k léčbě u pacientů z klinické praxe je ale použití fixních preparátů IKS/LABA/LAMA. Přehled dostupných fixních kombinací a jejich lékové formy jsou shrnuty v tabulce 2.

Biologická (cílená) léčba

Biologická neboli cílená léčba astmatu využívá použití monoklonálních protilátek se specifickou vazbou na vybraný cílový protein/receptor. Dostupné jsou i molekuly, které se účinně vážou na několik efektorových proteinů. K indikaci všech preparátů je nutné odeslání pacienta do specializovaného centra pro obtížně léčitelné astma a precizní dokumentace proběhlých exacerbací a jejich léčby.

První biologikum používané v léčbě obtížně léčitelného astmatu byl omalizumab. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku se selektivní vazbou na imunoglobulin E. Jeho účinek spočívá ve snížení cirkulujících hladiny IgE a potlačení exprese receptorů pro IgE na efektorových buňkách (bazofily, žírné a dendritické buňky). Tato léčivá látka je podávána jako subkutánní injekce, podmínkou k úhradě zdravotním pojištěním je alergie na celoroční vzdušný alergen, 2 a více těžké exacerbace za posledních 12 měsíců a hladina celkového IgE 30–1500 IU (6–11 let) anebo 30–700 IU (nad 12 let věku). Indikací dle úhradových kritérií je i potřeba dlouhodobé systémové kortikoterapie (nad 5 mg prednisonu/ekvivalentu po dobu 6 a více měsíců). Při správné indikaci výrazně snižuje počet akutních exacerbací a snižuje celkovou spotřebu systémových glukokortikoidů (17). Mezi další možné indikace jeho použití patří chronická alergická rhinosinusitida s nosními polypy bez reakce na konvenční léčbu a chronická spontánní utrikárie.

Nežádoucí účinky mohou zahrnovat pyrexie, místní reakce; bolesti hlavy, kloubů a nadbříšku, synkopy, závratě. Méně časté jsou spavost, posturální hypotenze, zhoršení kašle, alergický bronchospasmus. Vzácně byly zaznamenány parazitární infekce a poruchy imunitního systému (včetně ojedinělých případů vzniku systémového lupus erythematoses) (17).

V České republice byly v léčbě astmatu používány dvě protilátky proti interleukinu-5 (IL-5), a to mepolizumab a reslizumab. Jejich vazba na IL-5 inhibuje produkci a přežívání eosinofilů. Opět se jedná o humanizované monoklonální protilátky. Úhrada zdravotním pojištěním v ČR je stanovena pro pacienty s 4 a více těžkými exacerbacemi astmatu za posledních 12 měsíců anebo potřebu dlouhodobé (6 a více měsíců) systémové kortikoterapie s dávkou prednisonu 5 mg anebo jeho ekvivalentem. Současně musí být splněna podmínka 300 a více eosinofilů v mikrolitru krve. Reslizumab se podával intravenózní cestou a aktuálně není v České republice dostupný. Mepolizumab má pohodlnější subkutánní podávání. Mepolizumab má kromě toho i mimoplicní indikace k použití – a to jako přídatná léčba k intranazálním kortikosteroidům k léčbě dospělých pacientů s těžkou chronickou rinosinusitidou s nosní

Tab. 2. Fixní lékové kombinace IKS/LABA/LAMA dostupné v České republice pro léčbu astmatu

Fixní lékové kombinace v léčbě astmatu	Dostupné lékové formy
Beklometason-formoterol-glykopyrronium	MDI, DPI (systém NEXThaler)
Mometason-indakaterol-glykopyrronium	DPI (kapsle)
Flutikason-vilanterol-umeclidinium	DPI (systém Elipta)
Budesonid-formoterol-glykopyrronium	MDI, lze indikovat pouze u pacientů s překryvem s CHOPN

polypózou. Dále je možné indikovat jeho použití jako přídatnou léčbu pro pacienty ve věku 6 let a starších s relabující-remitentní nebo refrakterní eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou. Analogickou indikací je přídatná léčba pro dospělé pacienty s nedostatečně kontrolovaným hypereosinofilním syndromem bez zjištěné nehematologické sekundární příčiny. Nežádoucí účinky anti-IL-5 léčby mohou zahrnovat bolesti zad, kloubů, infekce dolních cest dýchacích a infekce močových cest, dále herpes zoster, případě hypersenzitivní reakce. Obecně je preparát velmi dobře tolerován. Výskyt parazitárních infekcí nepřesahoval incidenci v obecné populaci, pochopitelně však pacient s aktivní parazitární infekcí musí být před nasazením této léčby vyléčen (17).

Benralizumab je humanizovaná monoklonální protilátka s vazbou na alfa podjednotku receptoru pro IL-5. Obdobně jako protilátky proti IL-5 snižuje počet periferních eosinofilů a vede k jejich apoptóze. Indikační kritéria jsou shodná s mepolizumabem. Spektrum nežádoucích účinků je velmi podobné jako v případě anti-IL-5 léčby (17).

Dupilumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka, která inhibuje signální dráhu interleukinu IL-4 a interleukinu IL-13. Blokace dráhy IL-4/IL-13 dupilumabem vede k poklesu řady mediátorů zánětu typu T₂. Pacienti s těžkým refrakterním astmatem musí splnit obdobné kritéria jako v případě mepolizumabu (absolutní počet eosinofilů v 1 mikrolitru periferní krve nad 300 a/nebo FeNO $\geq$ 25 ppb a v obou případech nejméně 2 těžké exacerbace astmatu zdokumentované za posledních 12 měsíců (navzdory vysokým dávkám IKS a přidané udržovací léčbě). U pacientů užívajících 5 a více mg prednisonu/jeho ekvivalentu denně po dobu 6 a více měsíců je postačující eosinofilie nad 150/mikrolitr a/nebo FeNO $\geq$ 25 ppb. Je rovněž vysoce účinný v případě chronické rhinosinusitidy s nosními polypy, přičemž v této indikaci je t.č. preferovaným biologikem. Dupilumab může být také zajímavou léčebnou alternativou u chronické eozinofilní mediotitidy (off-label indikace s nutností schválení revizním lékařem). V obou případech léčbu indikuje otorinolaringolog ve spolupráci s pneumologem (18). Nežádoucí účinky zahrnují lokální reakce v místě vpichu, herpetické infekce, infekce oka a další oftalmologické komplikace (konjunktivitida, blefaritida, suché oko a jiné). Vzácně se mohou vyskytovat paradoxní hyperoeosinofilní stavy včetně jejich komplikací (eozinofilní pneumonie, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou) (19).

Tezepelumab je humanizovaná monoklonální protilátka s vazbou na tymický stromální lymfopoetin (TSLP). TSLP je tzv. alarminový cytokin, který vyvolává komplexní imunitní kaskádu vedoucí k udržování chronického zánětu a dysfunkci hladkého svalstva průdušek. Produkce alarminových cytokinů (TSLP, dále IL-25 a IL-33 – viz níže)

probíhá na úrovni epitelu. TSLP přímo stimuluje mastocyty k produkci T2 cytokinů, současně ale také stimuluje interakci bronchiálního epitelu s imunokompetentními buňkami. Podílí se tedy na aktivaci eozinofilního i non-eozinofilního typu zánětu. Blokace tohoto proteinu se ukázala jako vysoce efektivní cesta léčba těžkého refrakterního astmatu – eozinofilního i non-eozinofilního (20).

Preparát je obvykle dobře tolerován, spektrum nežádoucích účinků zahrnuje místní reakce (subkutánní podání), respirační a jiné infekce, pruritus a vzácně také anafylaktické reakce (21).

Interleukin-33 (IL-33) je produkován zejména fibroblasty a epiteliálními a endoteliálními buňkami plic, jeho produkce je však prokázána také z pokožky a gastrointestinálního traktu. Je ligandem pro interleukin-1RL1, který je exprimován zejména na buňkách vrozené imunity a Th2 lymfocytech. Monoklonální protilátkou blokující IL-33 je itepekimab. Jeho účinnost je testována v probíhajících studiích fáze 2 a 3. Podle dostupných výsledků je léčivo vhodné pro pacienty s eozinofili nad 300 v 1 mikrolitru, pacienti s nižším počtem eozinofilů z jeho podání neprofitovali (22).

Interleukin-25 se jeví jako další možný terapeutický cíl v léčbě těžkého refrakterního astmatu. Tento cytokin aktivuje Th2 buňky,

bazofily, eozinofily a mastocyty. Pravděpodobně se také podílí na neoangiogenezi a remodelaci dýchacích cest. Humanizovaná monoklonální protilátka brodalumab (již schválená pro léčbu refrakterní psoriázy), která blokuje jeho účinek je nyní předmětem klinického zkoumání, studie fáze 2 zatím nepřinesly pozitivní zprávy o jeho účinnosti v případě astmatu (23).

Závěr

Cílem léčby astmatu je plná kontrola symptomů a prevence exacerbací. Pro adekvátní léčbu je potřebná precizní diagnostika s vyloučením jiných nemocí, které mohou astma bronchiale připomínat, případně diagnostika a léčba komorbidit, které kompenzaci astmatu dále zhoršují. U části pacientů se nedaří dosáhnout plné kontroly nad nemocí při použití konvenčních léčebných postupů. V takovém případě je potřebné včasné odeslání pacienta do centra pro obtížně léčitelné astma, kde je možné indikovat cílenou léčbu. Většina dostupných biologik cílí na eozinofilní zánět dýchacích cest, pro pacienty s méně častým neeozinofilním astmatem může být zváženo podání tezepelumabu (v programu časného přístupu).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Global strategy for Asthma Management and Prevention, GINA Main Report 2024. Available from <https://ginasthma.org/2024-report/> (cit. 25. 8. 2024).
2. Mortimer K, Lesosky M, García-Marcos L, et al. Global Asthma Network Phase I Study Group. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J*. 2022 Sep 15;60(3):2102865.
3. Asher MI, Rutter CE, Bissell K, et al. Global Asthma Network Phase I Study Group. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet*. 2021 Oct 30;398(10311):1569-1580.
4. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*. 2020 Feb;42(1):5-15.
5. Molnár D, Gálffy G, Horváth A, et al. Prevalence of Asthma and Its Associating Environmental Factors among 6-12-Year-Old Schoolchildren in a Metropolitan Environment-A Cross-Sectional, Questionnaire-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 20;18(24):13403.
6. Papadopoulos NG, Miligkos M, Xepapadaki P. A Current Perspective of Allergic Asthma: From Mechanisms to Management. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;268:69-93.
7. Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 Aug;129(2):169-180.
8. Peri F, Amadeo A, Badina L, et al. T2-Low Asthma: A Discussed but Still Orphan Disease. *Biomolecules*. 2023 Apr 20;11(4):1226.
9. Janežič A, Locatelli I, Kos M. Inhalation technique and asthma outcomes with different corticosteroid-containing inhaler devices. *J Asthma*. 2020 Jun;57(6):654-662.
10. Cote C, Pearle JL, Sharafkhaneh A, et al. Faster onset of action of formoterol versus salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized study. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2009 Feb 1;22(1):44-9.
11. Nwaru BJ, Ekström M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020 Apr 16;55(4):1901872.
12. Domingo C, Rello J, Sogo A. As-needed ICS-LABA in mild asthma: what does the evidence say? *Drugs*. 2019 Nov;79(16):1729-37.
13. Cusack RP, Satia I, O'Byrne PM. Asthma maintenance and reliever therapy: Should this be the standard of care? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Aug;125(2):150-155. doi: 10.1016/j.jana.2020.04.009. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32339657.
14. Papi A, Chipps BE, Beasley R, et al. Albuterol-budesonide fixed-dose combination rescue inhaler for asthma: a plain language summary of the MANDALA study. *Ther Adv Respir Dis*. 2024 Jan-Dec;18:17534666241232264.
15. Kistemaker LE, Oenema TA, Meurs H, et al. Regulation of airway inflammation and remodeling by muscarinic receptors: perspectives on anticholinergic therapy in asthma and COPD. *Life Sci*. 2012 Nov 27;91(21-22):1126-33.
16. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, et al. Interaction between corticosteroids and muscarinic antagonists in human airways. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2016 Feb 1;36:1-9.
17. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologics in severe asthma. *Allergy*. 2020 May;75(5):1023-1042.
18. Li T, Yin J, Yang Y, et al. Dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: current status, challenges, and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023 Jul-Dec;19(8):939-948.
19. Kai M, Vion PA, Boussouar S, et al. Eosinophilic granulomatosis polyangiitis (EGPA) complicated with periaortitis, precipitating role of dupilumab? A case report a review of the literature. *RMD Open*. 2023 Sep;9(3):e003300.
20. Caminati M, Buhl R, Corren J, et al. Tezepelumab in patients with allergic and eosinophilic asthma. *Allergy*. 2024 May;79(5):1134-1145. doi: 10.1111/all.15986.
21. Chagas GCL, Xavier D, Gomes L, et al. Effects of Tezepelumab on Quality of Life of Patients with Moderate-to-Severe, Uncontrolled Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023 Jun;23(6):287-298.
22. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, et al. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021 Oct 28;385(18):1656-1668.
23. Chan R, Stewart K, Misirovs R, et al. Targeting Downstream Type 2 Cytokines or Upstream Epithelial Alarmins for Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jun;10(6):1497-1505.