

Astma u djece - osvrt na kraju 2024. godine

Iva Topalušić¹, Ozana Hofmann Jaeger², Ivan Pavić¹, Irena Ivković Jureković¹

Astma je najčešća kronična bolest dišnih puteva u dječjoj dobi. U podlozi astme dva su glavna endotipa; jaki T2 endotip (engl. T2 high) i slabi T2 endotip (engl. T2 low), a osnovu liječenja čine inhalacijski kortikosteroidi (IKS). Zbog slabe adherencije liječenju u bolesnika s blagim simptomima, smjernice Globalne inicijative za astmu (GINA) u prvom koraku liječenja preporučaju intermitentnu primjenu kombiniranog lijeka (IKS+formoterol ili IKS+kratkodjelujući β_2 agonist). Po prvi puta u GINA smjernicama je opisan koncept remisije astme. Razlikujemo kliničku i potpunu (patofiziološku) remisiju, pod terapijom i bez terapije. Piskanje u prsima u predškolskoj dobi povezano je sa slabijom plućnom funkcijom u odrasloj dobi. Novi dokument Europskog respiratornog društva iz 2024. godine predlaže novu definiciju piskanja u prsima u predškolskoj dobi, te ističe važnost biomarkera u fenotipizaciji ovog kliničkog entiteta. Periferna eozinofilija i alergijska senzibilizacija na inhalacijske alergene za sada se čine najboljim markerom odgovora ovih bolesnika na terapiju IKS. Biološki lijekovi u astmi omogućavaju personalizirani pristup liječenju, a trenutni je znanstveni interes posebno usmjeren prema ranoj prevenciji astme.

Ključne riječi: ASTMA U DJECE; PREDŠKOLSKO PISKANJE U PRSIMA; BIOLOŠKA TERAPIJA; PREVENCIJA

UVOD

Astma je najčešća kronična bolest dišnih puteva u dječjoj dobi čija prevalencija u gradu Zagrebu iznosi oko 6% (1), dok primjerice u Sjedinjenim Američkim Državama jedno od 12-ero djece oboli od astme (2, 3). Iako je u djece najčešće blaga, oko 5% bolesnika boluje od teške astme (3). Astma je heterogena bolest u čijoj su podlozi dva glavna endotipa; jaki T2 endotip (engl. T2 high) i slabi T2 endotip (engl. T2 low), što se očituje u brojnim fenotipovima koji određuju klinički tijek bolesti (4, 5). U djece se u 80% bolesnika javlja astma jakog T2 endotipa, koju karakteriziraju povišeni markeri T2 imunološkog odgovora, poput periferne eozinofilije, prisustva eozinofila u sputumu, povišenog ukupnog imunoglobulina E (ulgE), alergijska senzibilizacija na inhalacijske alergene i povišena frakcija dušikovog oksida u izdahu (FENO, od engl.

fractional concentration of exhaled nitric oxide) (4). Citokini dišnog epitela (tzv. alarmini), interleukin (IL) 33, 25 i limfopoetin strome timusa (TSLP, od engl. *thymic stromal lymphopoietin*), koji se luče iz bronhalnih epitelnih stanica nakon stimulacije alergenima, mikroorganizmima i polutantima, prema sadašnjim spoznajama predstavljaju početni događaj u imunopatogenezi astme (4). U astmi jakog T2 endotipa, alarmini usmjeravaju stanice nespecifične imunosti (npr. urođene limfoidne stanice) na lučenje proalergijskih citokina IL-4, IL-5 i IL-13. Ovi citokini utječu na predodčne dendritičke stanice da usmjere diferencijaciju naivnih limfocita T u T2 smjeru. T2 limfociti na-

¹ Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

² Lječilište Veli Lošinj

stavljaju lučiti IL-4, IL-5 i IL-13, koji podržavaju upalu, sintezu IgE-a iz limfocita B, te aktivaciju eozinofila (4). U patogenezi astme ulogu ima i poremećaj regulacije ravnoteže između klasično i alternativno aktiviranih makrofaga (6, 7). Alternativno aktivirani makrofagi, u literaturi poznati kao M2 makrofagi, posebno su važni u astmi (6, 7). Polarizacija makrofaga u smjeru M2 posredovana je IL-4, IL-13 i IL-10. M2 makrofagi i sami su heterogena skupina stanica, koje luče brojne citokine, a posebice su M2a makrofagi uključeni u alergijski odgovor, lučeći između ostalih i IL-4, IL-13 i IL-10 (6). M2 a makrofagi luče i kemokine CCL-17, 18 i 22 i eotaksin 2 čime potiču infiltraciju Th2 limfocita i eozinofila u pluća (6-11). I klasično aktivirani makrofazi (M1) imaju ulogu u astmi, no potičući antiinflamatorni odgovor, pa su oni zastupljeniji u bolesnika s blažom astmom (10).

Infiltracija sluznice bronha mastocitima također korelira s težinom kliničke slike i brojem egzacerbacija astme (12). U bolesnika s astmom, kronična T2 upala dodatno oštećuje epitelnu barijeru, čime se stvara "zatvoreni krug" perzistentne upale. Astma slabog T2 endotipa u djece je znatno rjeđa, klinička slika je teža, a njena patogeneza nije do kraja jasna (4, 5). Liječenje astme usmjereno je ka smanjenju upale u dišnim putevima, u čemu glavnu ulogu imaju inhalacijski kortikosteroidi (IKS). S druge strane, biološki lijekovi u teškoj astmi omogućavaju ciljano djelovanje na važne dijelove imunološke kaskade te personalizirani pristup bolesniku. U ovom radu ćemo sažeti najvažnije spoznaje u astmi na kraju protekle godine, s naglaskom na novosti u smjernicama Globalne inicijative za astmu (GINA, od engl. *Global Initiative for Asthma*) (13), sipnju u predškolskoj dobi, ulogu bioloških lijekova u teškoj astmi, remisiji i prevenciji astme.

NOVOSTI U GINA SMJERNICAMA

U novim GINA smjernicama osnovni principi terapije nisu se značajno mijenjali u odnosu na smjernice iz 2023. godine (13, 14). Ističe se i nadalje važnost personaliziranog pristupa u liječenju astme po principu kontinuiranih ciklusa koji uključuju redovite procjene – prilagodbu terapije – praćenje reakcije bolesnika. Cilj liječenja astme treba svakako uskladiti s ciljevima i očekivanjima samog

bolesnika/roditelja jer se ponekad mogu značajno razlikovati. Pri procjeni pacijenta sama kontrola simptoma i uzimanja lijekova nije dovoljna, već je potrebno kontinuirano evaluirati i rizične faktore za egzacerbaciju astme (uključujući i anamnestičke podatke o egzacerbacijama), te obratiti posebnu pozornost na ubrzano smanjenje plućne funkcije te na nuspojave lijekova (13).

Kroz smjernice se naglašava važnost uzimanja inhalacijskog kortikosteroida svaki puta kada postoji potreba za β_2 agonistima kratkog djelovanja (SABA, od engl. *short acting beta agonists*), makar i kod povremenog uzimanja (manje od 2x mjesečno). Uzimanje samo SABA po potrebi treba svakako izbjegavati jer je dokazano da kod takvog terapijskog pristupa nerijetko dolazi do ozbiljnijih egzacerbacija sa značajnim padom plućne funkcije, posljedično pojačanoj upali i infiltraciji stijenke bronha eozinofilima (13). Kod bolesnika kod kojih se simptomi rijetko pojavljuju vjerojatnost da će redovito uzimati trajnu terapiju je mala, tako da je kod njih bolje preporučiti intermitentnu primjenu kombiniranog lijeka; IKS+formoterol ili IKS+SABA (13).

Po prvi puta u GINA smjernicama je opisan koncept remisije astme i prikazane su okvirne smjernice za definiciju remisije za kliničku praksu i za istraživanja. Razlikujemo kliničku i potpunu (patofiziološku) remisiju, pod terapijom i bez terapije (13,15). Predložene su smjernice za razgovor s pacijentima/roditeljima o samoj remisiji kako ne bi došlo do nesporazuma oko razumijevanja same definicije remisije astme. Istaknuto je da treba jasno naglasiti i pojasniti da remisija astme ne znači izlječenje bolesti (13).

Znanstveni odbor GINA-e ponovno je razmatrao, ali ipak nije prihvatio preporuke Američkog torakalnog društva i Europskog respiratornog društva (ERS) za promjenu kriterija za pozitivan odgovor na bronhodilatator s dosadašnjeg porasta forsiiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) s $>12\%$ i 200 ml na $>10\%$. Ova će tema međutim biti ponovno razmotrena kada se prikupe podaci šire populacije i razmotri utjecaj sniženja kriterija na ishod liječenja u kliničkoj praksi (13). Glede posebnog fenotipa tzv. "kašljačke astme"; naglašeno je da ovaj fenotip može biti teško prepoznati i razlikovati ga od ostalih uzroka kroničnog kašlja u kliničkoj praksi; ponajprije iz razloga

što je spirometrija najčešće uredna, bronhodilatatorni test negativan, a bronhoprovokacijski test pozitivan. Neki od tih pacijenata mogu kasnije razviti i piskanje te imati pozitivan bronhodilatatorni test. Liječenje “kašljačke astme” jednako je kao i astme općenito; a nakon prekida terapije IKS, kašalj se može vratiti (13).

GINA smjernice donose nove dokaze o učinkovitosti alergenske imunoterapije (AIT) u astmi (13). AIT se može razmotriti u bolesnika s klinički relevantnom alergijskom senzibilizacijom. Supkutana imunoterapija (SCIT) alergenima grinja u odraslih, djece i adolescenata dovodi do manje potrebe za IKS i lijekovima za ublažavanje simptoma, bolje kvalitete života i poboljšanja plućne funkcije (13, 16). Sublingvalna imunoterapija (SLIT) alergenima grinja također dovodi do manje potrebe za terapijom IKS, te u rijetkim studijama smanjuje i potrebu za oralnim kortikosteroidima u egzacerbaciji astme, no nema konzistentnih dokaza o značajnom učinku SLIT grinjama na učestalost egzacerbacije astme, posebno u djece (17, 18). SLIT alergenima ambrozije u djece smanjuje potrebu za SABA-om te noćne simptome uzrokovane sezonskom astmom tijekom razdoblja polinacije ambrozije (19).

PISKANJE U PRSIMA U PREDŠKOLSKOJ DOBI

Piskanje u prsima u predškolskoj dobi heterogeni je klinički fenomen u čijoj su podlozi različiti patofiziološki mehanizmi (20). Novi dokument ERS-a iz 2024. godine predlaže novu definiciju piskanja u prsima u predškolskoj dobi: dob djeteta (0–6 godina), barem jedna epizoda dokumentiranog piskanja u prsima od strane liječnika te više od jedne epizode piskanja u prsima (20).

Dosadašnje smjernice ERS-a iz 2008. i 2014. godine klasifikaciju ovog entiteta temeljile su na anamnestičkim podacima o pokretačima simptoma i kliničkom tijeku (epizodno piskanje u prsima provocirano virusima, piskanje u prsima provocirano višestrukim okidačima, perzistentno piskanje u prsima) (21, 22). Međutim, ovakva podjela ne otkriva mnogo o podležućim mehanizmima, niti može predvidjeti odgovor bolesnika na terapiju. U novom je dokumentu posebno istaknuta važnost biomarkera koji bi mogli predvidjeti odgovor djece

s predškolskim piskanjem u prsima na terapiju. Periferna eozinofilija se za sada čini najpogodnijim biomarkerom povoljnog odgovora na terapiju IKS u predškolske djece, uz napomenu da referentne vrijednosti eozinofila u ovoj dobnoj skupini nisu jasno definirane (20). Drugi je važan čimbenik rizika razvoja astme kao i dobrog odgovora na terapiju IKS u predškolske djece alergijska senzibilizacija na inhalacijske alergene (20). Prema COAST studiji, eozinofilija je uz alergijsku senzibilizaciju na aeroalergene i značajan prediktor perzistentnog piskanja u prsima (23), a važnu ulogu imaju i infekcije (24).

Eozinofili u submukozi bronha značajni su u patogenezi teških oblika piskanja u prsima u predškolskoj dobi, neovisno o atopijskom statusu (25, 26). Međutim, čini se da terapijsko djelovanje usmjereno na smanjenje eozinofilije ne sprječava progresiju iz predškolskog piskanja u prsima prema astmi (27–29). Najvažnijim čimbenikom rizika progresije prema astmi smatra se remodeliranje dišnog puta koje se javlja već u predškolskoj dobi i koje je za sada teško modificirati (27–29). Osim skupine bolesnika s predominantnom eozinofilijom u bronhoalveolarnim lavatima (BAL), druga je važna skupina bolesnika s teškim ponavljajućim epizodama piskanja u prsima ona s predominantnom bronhalnom neutrofilijom (30). Ti su bolesnici refrakterni na terapiju IKS, a u njih se često javljaju gastroezofagealni refluks i recidivirajuće pneumonije (30). U predškolske djece s teškim, ponavljajućim epizodama piskanja u prsima, refrakternih na terapiju IKS i bez biljega T2 upale, gastroezofagealni refluks je dokazan u 70% djece, u kojih su dominantne stanice u BAL-u bili makrofagi (lipidofagi), limfociti i neutrofili, a dokazanu infekciju u kulturi je imalo 22% djece (31).

Ciljano djelovanje na infekcije u dišnom putu također se smatra važnim u liječenju recidivirajućeg piskanja u prsima, iako su za dugoročne ishode potrebna dodatna istraživanja (20). U 50% bolesnika s teškim epizodama recidivirajućeg piskanja u prsima i pridruženom neutrofilijom u BAL-u u klasičnim su kulturama izolirani *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Streptococcus pneumoniae* (32). Liječenjem te djece ciljanim antibioticima tijekom 2–16 tjedana, postignuto je značajno smanjenje intenziteta simptoma i novih epizoda u sljedećoj godini (32, 33).

Iako neutrofili imaju značajnu ulogu u patogenezi piskanja u prsima, ciljano antineutrofilno djelovanje primjenom azitromicina kroz 14 dana nije dovelo do smanjenja rizika ponovnih epizoda piskanja u prsima u 200 bolesnika s bronhiolitisom uzrokovanim respiratornim sincicijskim virusom u dobi 0–18 mjeseci tijekom sljedećih dvije i četiri godine (34). Azitromicin skraćuje duljinu trajanja trenutne epizode piskanja u prsima u djece u dobi 1–3 godine, i to ukoliko se primjeni unutar prvih šest dana od početka bolesti, a mehanizam djelovanja nije jasan (35). Azitromicin međutim ne skraćuje vrijeme trajanja simptoma niti rizik sljedeće egzacerbacije piskanja u prsima u predškolske djece koja zbog toga posjećuju hitnu službu (36). Ovakva primjena azitromicina povezana je s pojavom rezistentnih uzročnika (20).

Svi fenotipovi piskanja u prsima u predškolskoj dobi (pa i rano prolazno piskanje), povezani su s lošijom plućnom funkcijom tijekom odrastanja, a time i rizikom obolijevanja od kronične opstruktivne bolesti pluća, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti kao i kraćeg životnog vijeka (20). Buduća istraživanja bi stoga trebala usmjeriti prema razvoju biomakera praćenja neutrofilne upale i drugih *non-T2* mehanizama te procesa remodeliranja bronha (20).

BIOLOŠKA TERAPIJA ASTME

Biološki lijekovi u nekontroliranoj, srednje teškoj do teškoj astmi u djece omogućavaju personalizirani pristup liječenju, uz kumulativno gledano 50% godišnje smanjenje učestalosti egzacerbacije astme i povoljan kratkoročni sigurnosni profil (37). Za pedijatrijsku populaciju u Hrvatskoj su registrirani omalizumab (rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo protiv IgE-a), mepolizumab (humanizirano rekombinantno monoklonsko protutijelo protiv IL-5), dupilumab (humano monoklonsko protutijelo protiv receptora za IL-4 i IL-13), tezepelumab (humano monoklonsko protutijelo protiv TSLP), uz napomenu da su omalizumab, mepolizumab i dupilumab registrirani od šeste godine, a tezepelumab od 12. godine života (37, 38). Tablica 1 prikazuje kako izabrati biološki lijek temeljem biomarkera astmatske upale (37).

Osim prema vrijednostima biomarkera, koje se s tijekom vremena mogu mijenjati, pri izboru bio-

Tablica 1. Odabir biološkog lijeka sukladno parametrima astmatske upale.

Dob	Eozinofili u perifernoj krvi	FENO<20 ppb	FENO>20 ppb
6–11 godina	<150/μL	omalizumab **	omalizumab ** dupilumab
	>150/μL	dupilumab * omalizumab ** mepolizumab	dupilumab * omalizumab ** mepolizumab
>12 godina	<150/μL	omalizumab ** tezepelumab	dupilumab omalizumab ** tezepelumab
	>150/μL	dupilumab * omalizumab ** mepolizumab tezepelumab	dupilumab * omalizumab ** mepolizumab tezepelumab

Eo-eozinofil, FENO- frakcija izdahnutog dušikovog oksida
* Samo kod Eo<1500/μL. ** Samo u alergijskoj astmi.

Prema: Schepel IRM, Banzon TM, Phipatanakul W. Future of biologics in pediatric asthma: Optimizing response, early introduction, and equitable access to treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132:13–20. doi: 10.1016/j.anai.2023.08.597. Epub 2023 Aug 29 (37)

loškog lijeka potrebno je uzeti u obzir i komorbiditete bolesnika, pa je tako za bolesnike s atopijskim dermatitisom i/ili eozinofilnim ezofagitisom lijek izbora dupilumab (37). Omalizumab je pogodan za liječenje alergijske astme s početkom u dječjoj dobi, dok su benralizumab i mepolizumab pogodniji za odraslu populaciju (37, 39). MUPPITS-2, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, randomizirana studija među urbanom djecom s teškom astmom i izraženom eozinofilijom pokazala je kako mepolizumab u odnosu na placebo smanjuje broj egzacerbacija astme koje zahtijevaju primjenu oralnih kortikosteroida, no nije bilo razlika u vremenu proteklom do sljedeće egzacerbacije astme ili plućnoj funkciji (40). U ovoj je studiji učinjena i analiza transkriptoma nosne sluznice, a ekspresija tih gena korelirana je s rizikom razvoja egzacerbacije astme u djece koja su primala mepolizumab i placebo. U djece koja su primala mepolizumab, nađena je pojačana ekspresija ukupno pet gena, i to onih koji kodiraju gene za inflamatorne puteve IL-33, IL-17/23, adheziju stanica, produkciju ekstracelularnog matriksa i tijesnih spojeva. Ekspresija ovih gena bila je povezana s rizikom egzacerbacije astme (RR=1.24–1.41; p=0.0035–0.030) (40). Iako se ne može isključiti utjecaj drugih čimbenika urbanog okoliša koji mogu djelovati na ove imunološke puteve, moguće je da su u djece ovi putevi značajniji za razvoj egzacerbacije astme u odnosu na odraslu popu-

laciju, čime se može objasniti bolji učinak me-polizumaba na smanjenje učestalosti egzacerbacije astme u odraslih bolesnika u odnosu na djecu (40, 41).

Nije poznato koliko dugo je potrebno liječiti bolesnike biološkim lijekom, a dio bolesnika nakon prekida biološkog lijeka ulazi u relaps bolesti. Za sada se pogodnim bolesnicima za prekid liječenja smatraju bolesnici s odličnim odgovorom na biološki lijek (tzv. super-responderi), kod kojih je došlo do kliničke remisije u trajanju od barem godinu dana, u kojih je potignuta normalizacija svih parametara T2 upale i kontrola komorbiditeta (42).

PREVENCIJA ASTME

Jedno je od glavnih znanstvenih pitanja može li rano uvođenje bioloških lijekova koji djeluju na ključne točke imunološke kaskade T2 upalnog odgovora prevenirati razvoj astme. Upravo se time bavi *The Preventing Asthma in High Risk Kids* (PARK) studija primjene omalizumaba u male djece (43). Studija uključuje djecu u dobi 2–3 godine koja su imala 2–4 epizode piskanja u prsima tijekom posljednjih godinu dana, koja su senzibilizirana na barem jedan aeroalergen i koja imaju srodnika s alergijom ili astmom u prvom koljenu (43).

U prevenciji astme obećavajuće rezultate pokazuju i miješani oralni bakterijski lizati. Istraživanja pokazuju da oni smanjuju rizik ponovne epizode piskanja u prsima u male djece s neatopijskim piskanjem u prsima, a trenutno je u tijeku i istraživanje na visoko rizičnoj populaciji djece s dokazanom atopijom ili atopijom u obiteljskoj anamnezi (44, 45).

Smjernice ukazuju na potrebu kontrole vanjskog i unutarnjeg okoliša, a u prevenciji astme i očuvanju plućne funkcije posebnu ulogu igra izbjegavanje izloženosti duhanskom dimu (46).

ZAKLJUČAK

Nove spoznaje iz patofiziologije astme posljednjih su godina omogućile personalizirani pristup liječenju bolesnika te dobru kontrolu bolesnika s teškom astmom. Terapijski ciljevi u svih su bolesnika usmjereni prema dugoročnoj kontroli i odsutstvu svih simptoma, što se naziva remisijom astme.

Trenutni su znanstveni ciljevi usmjereni prema fenotipizaciji piskanja u prsima u predškolskoj dobi temeljenoj na biomarkerima te prevenciji astme u čemu se istražuje rana uloga bioloških lijekova i bakterijskih lizata.

LITERATURA

1. Topalušić I, Stipić Marković A, Artuković M et al. Divergent Trends in the Prevalence of Children's Asthma, Rhinitis and Atopic Dermatitis and Environmental Influences in the Urban Setting of Zagreb, Croatia. *Children*. 2022;9:1788.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Asthma in children. Dostupno na <https://www.cdc.gov/vitalsigns/childhood-asthma/index.html>. Pristupljeno 24. 6. 2023).
3. Bush A, Fitzpatrick AM, Saglani S, et al. Difficult-to-treat asthma management in school-age children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:359–375.
4. Papadopoulos N, Bacharier LB, Jackson DJ et al. Type 2 Inflammation and Asthma in Children: A Narrative Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:2310–2324.
5. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy* 2021;76:3390–3407.
6. Zhu X, Cui J, Yi L, et al. The Role of T Cells and Macrophages in Asthma Pathogenesis: A New Perspective on Mutual Crosstalk. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:7835284
7. Jiang Z, Zhu L. Update on the role of alternatively activated macrophages in asthma. *J Asthma Allergy*. 2016;9:101–7. doi: 10.2147/JAA.S104508.
8. Chen S, Saeed AF, Liu Q i sur. Macrophages in immunoregulation and therapeutics. *Sig Transduct Target Ther*. 2023; 207. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01452-1>
9. Byers DE, Holtzman MJ. Alternatively activated macrophages and airway disease. *Chest*. 2011;140:768–774
10. Siddiqui S, Secor ER Jr, Silbart LK. Broncho-alveolar macrophages express chemokines associated with leukocyte migration in a mouse model of asthma. *Cell Immunol*. 2013;281:159–169.
11. Malavia NK, Mih JD, Raub CB, et al. IL-13 induces a bronchial epithelial phenotype that is profibrotic. *Respir Res*. 2008;9:27
12. Lezmi G, Galmiche-Rolland L, Rioux S, et al. Mast cells are associated with exacerbations and eosinophilia in children with severe asthma. *Eur Respir J*. 2016;48:1320–1328
13. <https://ginasthma.org/2024-report/>. Pristupljeno 6.11. 2024.
14. <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>. Pristupljeno 6.11. 2024.
15. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:757–765

16. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74:855–873
17. Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9:CD011293.
18. Wongsu C, Phinyo P, Sompornrattanaphan M, et al. Efficacy and Safety of House Dust Mite Sublingual Immunotherapy Tablet in Allergic Asthma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2022;10:1342–1355.e24
19. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, et al. Efficacy and Safety of Ragweed SLIT-Tablet in Children with Allergic Rhinconjunctivitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:2322–2331.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.041. Epub 2020 Apr 15.
20. Makrinioti H, Fainardi V, Bonnelykke E, et al. European Respiratory Society statement on preschool wheezing disorders: updated definitions, knowledge gaps and proposed future research directions. *Eur Respir J*. 2024;5;64:2400624.
21. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32:1096–110. doi: 10.1183/09031936.00002108.
22. Brand PL, Caudri D, Eber E, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014;43:1172–7. doi: 10.1183/09031936.00199913. Epub 2014 Feb 13.
23. Anderson HM, Lemanske RF, Jr., Arron JR, et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 790–796.
24. Seppä VP, Paasilta M, Kivistö J, et al. Reduced expiratory variability index (EVI) is associated with controller medication withdrawal and symptoms in wheezy children aged 1–5 years. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2020; 31: 489–495.
25. Saglani S. Preventing progression of preschool wheezing to asthma: Opportunities for intervention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2024;35:e14180. doi: 10.1111/pai.14180.
26. Saglani S, Payne DN, Zhu J, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:858–864
27. Malmström K, Malmberg LP, O'Reilly R, et al. Lung function, airway remodeling, and inflammation in infants: outcome at 8 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114:90–96.
28. O'Reilly R, Ullmann N, Irving S, et al. Increased airway smooth muscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1024–1032.
29. Saglani S, Lloyd CM. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *Eur Respir J*. 2015;46:1796–1804.
30. Guiddir T, Saint-Pierre P, Purenne-Denis E, et al. Neutrophilic Steroid-Refractory Recurrent Wheeze and Eosinophilic Steroid-Refractory Asthma in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1351–1361.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.003. Epub 2017 Mar 28.
31. Pavić I, Šarkanji-Golub R, Hojsak I. Diagnostic Utility of pH-MII Monitoring in Preschool Children with Recurrent Wheeze and Suspected Gastroesophageal Reflux Disease: A Prospective Study. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:3567. doi: 10.3390/diagnostics13233567
32. Schwert N, Brinkmann F, Soudah B, et al. Wheeze in preschool age is associated with pulmonary bacterial infection and resolves after antibiotic therapy. *PLoS One*. 2011;6:e27913.
33. Robinson PFM, Fontanella S, Ananth S, et al. Recurrent severe preschool wheeze: from prespecified diagnostic labels to underlying endotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:523–535
34. Beigelman A, Srinivasan M, Goss CW, et al. Azithromycin to prevent recurrent wheeze following severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *NEJM Evid*. 2022;1:1. doi: 10.1056/evidoa2100069
35. Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, et al. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1–3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4: 19–26
36. Mandhane PJ, Paredes Zambrano de Silbernagel P, Aung YN, et al. Treatment of preschool children presenting to the emergency department with wheeze with azithromycin: A placebo-controlled randomized trial. *PLoS One* 2017;12:e0182411
37. Schepel IRM, Banzon TM, Phipatanakul W. Future of biologics in pediatric asthma: Optimizing response, early introduction, and equitable access to treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132:13–20. doi: 10.1016/j.anai.2023.08.597. Epub 2023 Aug 29
38. Turkalj M, Vlašić Lončarić Ž. Novosti u liječenju astme u djece. *Liječ Vjesn* 2023;145;suplement 1. <https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-8>
39. Saxena S, Rosas-Salazar C, Fitzpatrick A, et al. Biologics and severe asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023; 23: 111–118. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000880>
40. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet*. 2022;400:502–511.
41. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosino-

- philic asthma. N Engl J Med. 2014;25;371(13):1198–207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290. Epub 2014 Sep 8
42. Hamada, K, Oishi K, Murata Y, et al. Feasibility of Discontinuing Biologics in Severe Asthma: An Algorithmic Approach. J Asthma Allergy. 2021;14:1463–1471
43. Phipatanakul W, Mauger DT, Guilbert TW, et al. Preventing asthma in high risk kids (PARK) with omalizumab: design, rationale, methods, lessons learned and adaptation. Contemp Clin Trials. 2021;100:106228.
44. Nieto A, Mazón A, Nieto M, et al. Bacterial mucosal immunotherapy with MV130 prevents recurrent wheezing in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2021; 204: 462–472.
45. ClinicalTrials.gov. Oral Bacterial Extract for the Prevention of Wheezing Lower Respiratory Tract Illness (ORBEX). NCT02148796. 2024. Pristupljeno 25.4. 2024. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02148796>
46. Pavić I, Topalušić I, Poljičanin T, et al. Secondhand Smoke Exposure and Its Impact on Pediatric Lung Function, Aerobic Fitness, and Body Mass: Evidence from a Cross-Sectional Study. Children (Basel). 2024; 17:11:1250. doi: 10.3390/children11101250

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. **Iva Topalušić**, dr. med., spec. pedijatar
Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju,
imunologiju i reumatologiju
Klinika za dječje bolesti Zagreb
Klaićeva 16, 10 000 Zagreb, Hrvatska
e-mail: iva.topalusic89@gmail.com

SUMMARY

Asthma in children – a review at the end of 2024

Iva Topalušić, Ozana Hofman Jaeger, Ivan Pavić, Irena Ivković Jureković

Asthma is the most common chronic airway disease in childhood, characterized by two main endotypes: T2 high and T2 low. Guidelines of the Global initiative for asthma (GINA) recommend low dose inhaled corticosteroids (ICS)+formoterol or ICS+short acting β 2 agonists as the preferred treatment in the first step in patients with unfrequent symptoms. For the first time, GINA guidelines stressed asthma remission as the long-term treatment goal. There are two main types of asthma remission; clinical and complete (pathophysiological remission). Preschool wheeze is associated with decreased lung function in adulthood. New guidelines of the European Respiratory Society published in 2024 recommend new definition of preschool wheeze and stress the importance of biomarkers. Eosinophilia in peripheral blood and allergic sensitization currently seem to be the best predictors of the response to ICS in preschool wheezers. Biologics in asthma enable a personalized approach to asthma treatment and current scientific interests are focused on early asthma prevention.

Key words: PEDIATRIC ASTHMA; PRESCHOOL WHEEZE; BIOLOGICS; ASTHMA PREVENTION