

PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE (OMALIZUMAB) U LIJEČENJU DJECE SA TEŠKOM ASTMOM U REPUBLICI SRPSKOJ

USE OF BIOLOGICAL THERAPY (OMALIZUMAB) IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH SEVERE ASTHMA IN THE REPUBLIC OF SRPSKA

Olivera Ljuboja^{*§}, Daliborka Tadić^{†§}, Dalibor Vranješ^{‡§}, Aleksandra Aleksić^{‡§}

Sažetak

Astma je sindrom obilježen hroničnom inflamacijom disajnih puteva što predstavlja jedan od ključnih elemenata bolesti. Tokom protekle decenije napravljen je značajan napredak u razumijevanju patofiziologije teške astme kod djece. Ovo je uslovalo razvoja bioloških lijekova. Cilj: procijeniti terapijske efekte Omalizumaba tokom godinu dana liječenja kod pacijenata sa perzistentnom teškom astmom. Materijal i metode: U ispitivanje je uključeno 30 djece uzrasta 8 do 18 godina sa perzistentnom umjerenom i teškom astmom. Procjenjivani je terapijski efekti Omalizumaba na plućne funkcije, frakciju izdahnutog azot oksida i indeks tjelesne mase. Rezultati: Forsirani ekspiratorni volume u 1 sekundi i forsirani ekspiratorni protok FEF 25–75 pokazuju trendove poboljšanja nakon primjene Omalizumaba. Smanjenje indeksa tjelesne mase je bilo statistički značajno nakon terapije. Zaključak: Omalizumab bi mogao imati modifikujući učinak na dugotrajnu progresiju bolesti kod djece teškom astmom. Ključne riječi: teška astma, djeca, Omalizumab

UVOD

Teška astma kod djece je rijetka i čini 2-5% dječje astme. Nakon rješavanja promjenjivih faktora kao što su pridržavanje terapije, komorbiditeti i štetna izloženosti aeroalergenima, djeca čija bolest nije dobro kontrolisana visokim dozama lijekova formiraju heterogenu grupu teških fenotipova astme. Američko torakalno društvo i Evropsko respiratorno društvo definišu tešku astmu kao problematičnu, onu koja zahtijeva liječenje visokim dozama inhalatornih kortikosteroida plus drugi kontrolor tokom prethodne godine i/ili sistemske kortikosteroide za 50% prethodne godine, kako bi se spriječilo da postane “nekontrolisana” ili astma koja ostaje “nekontrolisana” Tu djecu u različitim stepenima karakterišu svakodnevni simptomi, teške ili česte egzacerbacije, visoka stopa

korištenja zdravstvene zaštite, uporne promjene plućne funkcije i promijenjen kvalitet života [1,2]. Tokom protekle decenije napravljen je značajan napredak u razumijevanju patofiziologije teške astme rezistentne na terapiju kod djece, a zahvaljujući razumijevanju složenih interakcija između genetskih i faktora okoline, imunoloških mehanizama i različitih fenotipova i endotipova. Međutim, pogoršanja astme i prijemi u bolnicu su česti, a smrtnost je i dalje neprihvatljivo visoka. Bile su neophodne nove strategije za modifikaciju prirodne istorije astme, sprečavanje teških egzacerbacija i pada funkcije pluća. Upravo je ovo bio povod da se provedu različite mehanističke studije koje su dovelo do razvoja nove klase lijekova, takozvanih bioloških lijekova, što je ujedno postavilo novu prekretnicu liječenju teške astme [3]. Omalizumab je prvi lijek baziran na



monoklonskim antitijelima koji se koristi u dječjoj astmi [4]. Vezuje se za cirkulišući slobodni IgE koji inhibira vezivanje IgE za mastocyte i bazofilni IgE receptor visokog afiniteta (FcεRI), prekidajući tako IgE zavisnu alergijsku inflamatornu kaskadu. Da bi bio kvalifikovan, serumski IgE mora biti >30 i <1500 međunarodnih jedinica; i mora se nedvosmisleno pokazati da je dijete osjetljivo na aeroalergene, posebno ako je IgE blizu donje granice [4,5,6]. Klinika za dječije bolesti u Banja Luci je jedini centar u Bosni i Hercegovini gdje se prvo liječenje Omalizumabom kod pacijenata sa teškom astmom.

CILJ RADA

Procijeniti terapijske efekte omalizumaba kao dodatak liječenju u postizanju dobre kontrole astme tokom godine liječenja na plućne funkcije, učestalosti teških egzacerbacija, nivoe doze inhalatornih kortikosteroida i indeks tjelesne mase.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je izvršeno retrospektivno u periodu od januara 2023. godine do januara 2024. godine na Klinici za dječije bolesti u Banja Luci, u skladu sa Deklaracijom o ljudskim pravima [7]. Svi učesnici ispitivanja su imali prije uključivanja u studiju pismenu saglasnost roditelja. U studiju je uključeno 30 djece, uzrasta od 8 do 18 godina (dječaci i djevojčice). Osnovne karakteristike prikupljene su iz medicinskih dosijea: demografski podaci, anamneza astme (starost u kojoj je dijagnostikovana astma, težina astme u protekloj godini procijenjena korištenjem stope egzacerbacija koje zahtijevaju sistemske kortikosteroide i/ili korištenje zdravstvene njege), kožni prick testovi, specifični i ukupni IgE nivoi i komorbiditeti (alergijski rinitis, atopijski dermatitis, alergija na hranu i prekomjerna težina određena indeksom tjelesne mase >97 . percentila za dob i pol) [8]. Procjena

plućne funkcije podrazumijevala je mjerenje vrijednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i forsirani ekspiratorni protok (25–75) izraženi u procentima, prije i nakon inhalacije β 2-agoniste. upotrebom Jaeger Master Scope spirometra (Jaeger GmbH, Njemačka) standardizovanom procedurom. Uredan nalaz je podrazumijevao vrijednosti $\geq 80\%$, dok se bronhodilatatorni test smatrao 12% i više pozitivnim. Step en težine astme je procjenjivan prema GINA smjernicama [1]. Vrijednost FeNO od ≥ 35 ppb podržava eozinofilnu inflamaciju disajnih puteva kod djece. Koncentracija ukupnog IgE je određivana fluoroimunohemijskom metodom sa monoklonskim i poliklonskim antitijelima, na analizatoru UniCAP sa reagensom istog proizvođača. Dobijene vrijednosti ukupnog IgE upoređivane su sa referentnim vrijednostima zavisno od uzrasta djeteta [9]. Liječenje je provedeno prema kriterijumima Evropskog respiratornog društva (ERS)/Američkog torakalnog društva (ATS) koji su postavili nivoe lijekova u koracima 4-5 Globalne inicijative za astmu (GINA) [10]. Za djecu od 6 do 12 godina, prag doze inhalacijskih kortikosteroida (ICS) je ≥ 800 mcg/beklometazon (DP) ekvivalent/dan, za djecu stariju od 12 godina, prag doze je 2000 mcg plus dugodjelujući β 2 agonist (LABA) plus antagonist leukotrienskih receptora (LTRA) + tiotropium bromid. Podaci o terapiji održavanja prikupljeni su prilikom svake posjete tokom 12 mjeseci. Egzacerbacije su kvantifikovane odvojeno i samo one kojima su zahtijevale sistemske steroidne više od ≥ 3 dana i/ili teofilinske preparate. Podaci su prikupljeni i evidentirani u vrijeme prve primjene Omalizumaba i nakon 12 mjeseci. Omalizumab se aplikovao prema datim nomogramom koji se izvodi iz ukupnog serumskog nivoa IgE i indeksa tjelesne mase, u vidu potkožne injekcije u dozi 300 mg na svake 4 nedelje [11].



REZULTATI

Istraživanjem smo obuhvatili 30 pacijenata sa dijagnozom astme, od kojih je činilo 18 dječaka (60%) i 12 (40%) djevojčica. Prosječna starosna dob kod pacijenata je iznosila 11 godina i 5 mjeseci (95% CI: 10.72 – 12.41). Pacijente smo na osnovu kliničkih karakteristika, simptoma i potrebe za terapijom održavanja astme klasifikovali u dvije grupe (Tabela 1.). Perzistentna umjerena astma je bila prisutna kod 22 (73.3%) pacijenata, dok je njih

8 (26.7%) ispunilo kriterijume perzistentne teške astme. Njih osam sa perzistentnom teškom astmom su liječeni prema GINA smjernicama korak 5, tako da je kod 4 pacijenta uključena biološka terapija Omalizumab na dan ispitivanja, dok kod 4 pacijenta od strane Fonda zdravstva terapija nije još uvijek odobrena. Iako je mali uzorak, željeli smo da prikazemo efikasnost Omalizumaba kod pacijenata koji su primali lijek u odnosu na grupu koja nije primala lijek tokom prve godine davanja lijeka u našem centru.

Tabela 1. Prikaz kliničkih karakteristika pacijenata sa perzistentnom umjerenom i teškom astmom

Variables	n	%
Pol		
Muški	18	60
Ženski	12	40
Starost, godine		
Od 6 do 8 godina	10	3
Od 9 do 11 godina	14	46.7
Od 12 do 14 godina	11	43.7
Od 15 do 18 godina	2	6.7
Uzrast početka bolesti		
Od 30 dana do 365 dana	17	56.7
Od 1 godine do 3 godine	10	33.3
Od 3 godine do 5 godina	2	6.7
Preko 5 godina	1	3.3
Uzrast postavljanja dijagnoze		
Od 3 mjeseca do 1 godine	4	13.3
Od 1 do 3 godine	6	20.0
Od 3 do 6 godina	13	43.4
Od 6. godine	7	23.3
Klasifikacija astme GINA		
Umjerena perzistentna astma	22	73.3
Teška perzistentna astma	8	26.7



BMI, kg/m²		
Odgovarajuća za dob	14	46.7
Pothranjenost (BMI<3)	3	10.0
Gojaznost (BMI>95)	12	40.0
Border line (granični slučajevi BMI između 3-10/90-95)	1	3.3
Pogoršanje u toku 12 mjeseci ispitivanja		
Nije bilo	3	10.0
Jedno pogoršanje	8	26.7
Dva pogoršanja	11	36.7
Tri ili više pogoršanja	8	26.7
Liječenje astme na dan uvođenja Omalizumaba		
ICS + LABA	20	66.7
ICS + LABA + LTRA	6	20.0
SVE NAVEDENO + OMALZUMAB	4	13.3
Liječenje astme nakon 12 mjeseci omalizumabom		
ICS+LABA	10	33.3
ICS+LABA+LTRA	11	36.7
ICS+LBA+TIOTROPIUM	5	16.7
OMALIZUMAB +ICS + LABA	4	13.3

Rezultati o učestalosti početka ispoljavanja simptoma bolesti pokazuje najveću učestalost do godine dana života kod 56,7% pacijenta, dok se dijagnoza bolesti uspostavljala u uzrastu između 3 i 6 godine 43,4%. Najveći udio pacijenata 46,7% (14 od 30) ima BMI prikladnim za njihovu dob, što ukazuje da skoro polovina grupe spada u zdrav raspon BMI. Međutim, 40,0% (12 od 30) njih klasifikovan je kao gojazan (BMI > 95), naglašavajući značajnu prevalenciju gojaznosti u pacijenata sa teškom astmom. Većina pacijenata 66,7%

(20 od 30), liječena je kombinacijom ICS+LABA, njih 20,0% primila je kombinaciju ICS+LABA+LTRA. Najmanja grupa 13,3% (4 od 30), primala je sve navedene lijekove tretmane (ICS+LABA+LTRA i drugi) uz uvođenje i Omalizumaba na dan početka ispitivanja, što ukazuje na sveobuhvatniji terapijski pristup kod pacijenta sa teškom astom. Takođe se može uočiti da su pacijenti u toku godine ispitivanja imali u prosjeku oko dva pogoršanja bolesti 36,7% u sklopu kojih su zahtijevali pored standardne terapije i



dodavanje više od tri dana oralne kortikosteroide. Uočava se da je 30,0% pacijenata bilo senzibilisano na 6 alergena, što ukazuje na visoku prevalenciju senzibilizacije na više alergena, kao i da su svi

pacijenti imali pridružene alergijske bolesti, njih 100% imali su alergijski rinitis, dok pacijenti sa teškom astmom su imali sve tri atopijske bolesti uz astmu Tabela 2.

Tabela 2 Prikaz kliničkih karakteristika pacijenata sa perzistentnom umjerenom i teškom astmom

		N	%	Chi-Square	df	Asymp. Sig.
Pol	Muški	18	60,00	1,2000	1	0,273
	Ženski	12	40,00			
	ukupno	30	100,00			
Rhinitis allergica	Da	30	100,00			
	ukupno	30	100,00			
Nutritivna alergija	Ne	18	60,00	1,2000	1	0,273
	Da	12	40,00			
	ukupno	30	100,00			
Dermatitis atopica	Ne	18	60,00	1,2000	1	0,273
	Da	12	40,00			
	ukupno	30	100,00			
Polen trave	Ne	9	30,00	4,8000	1	0,028
	Da	21	70,00			
	ukupno	30	100,00			
Polen korova	Ne	15	50,00	0,0000	1	1,000
	Da	15	50,00			
	ukupno	30	100,00			
Polen drveta	Ne	18	60,00	1,2000	1	0,273
	Da	12	40,00			
	ukupno	30	100,00			
Ambrozija	Ne	8	26,67	6,5330	1	0,011
	Da	22	73,33			
	ukupno	30	100,00			
Dermatophagoides pteronyssinus	Ne	3	10,00	19,2000	1	0,000
	Da	27	90,00			
	ukupno	30	100,00			
Kućna prašina	Ne	9	26,67	6,5330	1	0,011
	Da	21	73,33			
	ukupno	30	100,00			
Bronhodilatatorni test	Pozitivan	30	100,00			
	ukupno	30	100,00			

Tabela 3. Prikaz kliničkih i laboratorijskih karakteristika pacijenata prema stepenima težine astme na ukupnom broju ispitivanih pacijenata

Variable	Mean	95% CI Lower	95% CI Upper	Median	Std. Deviation	Skewness	Kurtosis
Starost	11,57	10,72	12,41	11	2,25	0,499	0,166
Ukupni IgE kU/L	1161,4	710,3	1612,5	721,5	1208,06	2,152	4,281
Gornja granica IgE-a	96,7	93,41	99,99	98,4	8,82	-1,267	0,388
FVC prije ispitivanja	80,76	77,95	83,57	81	7,52	-0,609	0,22
FEV1 prije ispitivanja	77	73,71	80,29	74,5	8,82	0,904	0,416
FEF 25–75 prije ispitivanja	63,17	57,71	68,62	69	14,62	-1,288	0,374
FeNO prije ispitivanja	39,93	35,05	44,81	38,5	13,07	0,821	0,849
Tjelesna težina prije ispitivanja	56,17	50,54	61,79	55	15,06	1,149	1,916
Tjelesna visina prije ispitivanja	160,17	156,14	164,19	159	10,79	0,717	0,675
FVC poslije 12 mjeseci	86,43	81,44	91,42	83,5	13,36	0,618	-0,115
FEV1 poslije 12 mjeseci	90,5	85,5	95,5	90,5	13,39	0,075	-0,279
FEF 25–75 poslije 12 mjeseci	80,07	74,39	85,75	79,5	15,21	0,007	-0,968
FeNO poslije 12 mjeseci	38,07	33,63	42,5	36	11,87	0,489	-0,423

Posmatrajući plućne funkcije FEV1 i FeNO na dan uvođenja terapije i 12 mjeseci poslije uvođenja Omalizumaba uočava se Testom uparenih uzoraka da je srednja razlika u vrednostima FEV1 18,25, što ukazuje na poboljšanje plućne funkcije, t-statistika je -2,739 sa p-vrednošću ($p = 0,071$), koja se približava, ali ne dostiže statističku značajnost

($p > 0,05$). Ovo možemo objasniti zbog veličine malog uzorka. Interval poverenja (-39,45) do (2,95) uključuje nulu, što dodatno ukazuje da rezultati nisu statistički. Takođe se može uočiti blago smanjivanje FeNO, srednja razlika je 3,75, dok $p = 0,661$ bez statističke značajnosti (Table 4).



Tabela 4. Prikaz FEV1 i FeNO kod pacijenata sa perzistentnom teškom astmom sa i bez terapije Omalizumabom

	Grupa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
FEV1 na dan uvođenja terapije	koristili omalizumab	4	79,7500	4,78714	2,39357
	nisu koristili omalizumab	4	83,3000	8,91216	4,45608
FeNO na dan uvođenja terapije	koristili omalizumab	4	56,5000	14,36431	7,18215
	nisu koristili omalizumab	4	45,5000	16,66333	8,33167
FEV1 nakon 12 mjeseci	koristili omalizumab	4	98,0000	10,86278	5,43139
	nisu koristili omalizumab	4	77,5000	10,08299	5,04149
FeNO nakon 12 mjeseci	koristili omalizumaba	4	52,7500	10,50000	5,25000
	nisu koristili omalizumab	4	45,5000	13,02562	6,51281

FEV1 i FEF 25–75 pokazuju trendove poboljšanja nakon primjene Omalizumaba i ako nema statističke značajnosti, a što se dovodi u vezu male veličine uzorka ($N = 4$). Smanjenje BMI je statistički značajno, pokazujući konzistentan i značajan efekt na metrike težine (Table 5 i 6).

Tabela 5. Prikaz FEV1, FEF25-75 i FeNO kod pacijenata sa perzistentnom teškom astmom sa i bez terapije Omalizumabom

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
FEV1 nakon 12 mjeseci - FEV1 pre ispitivanja	Negative Ranks	0 ^a	,00	,00
	Positive Ranks	4 ^b	2,50	10,00
	Ties	0 ^c		
	Total	4		
FEF 25-75 nakon 12 mjeseci - FEF 25-75	Negative Ranks	0 ^d	,00	,00
	Positive Ranks	4 ^e	2,50	10,00
	Ties	0 ^f		
	Total	4		
BMI nakon 12 mjeseci	Negative Ranks	4 ^g	2,50	10,00
	Positive Ranks	0 ^h	,00	,00
	Ties	0 ⁱ		
	Total	4		



- a. FEV1 nakon 12 mjeseci < FEV1 pre ispitivanja,
- b. FEV1 nakon 12 mjeseci > FEV1 pre ispitivanja
- c. FEV1 nakon 12 mjeseci = FEV1 pre ispitivanja
- d. FEF 25-75 nakon 12 mjeseci < FEF 25-75 e. FEF 25-75 nakon 12 mjeseci > FEF 25-75f. FEF 25-75 nakon 12 mjeseci = FEF 25-75
- g. BMI nakon 12 mjeseci < BMI h. BMI nakon 12 mjeseci > BMI i. BMI nakon 12 mjeseci = BMI

Tabela 6. Prikaz FEV1, FEF25-75 i FeNO kod pacijenata sa perzistentnom teškom astmom sa i bez terapije Omalizumabom

	FEV1 nakon 12 mjeseci - FEV1 pre ispitivanja	FEF 25-75 nakon 12 mjeseci - FEF 25-75	BMI nakon 12 mjeseci - BMI
	-1,826	-1,826	-2,000
p	0,068	0,068	0,046

Wilcoxon Signed Ranks Test

DISKUSIJA

Astma se često liječi po principu „jedna veličina za sve“. Međutim, prepoznavanje određenog endotipa ili upalnog obrasca osnova su tzv. personaliziranog liječenja. Personalizirani pristup bolesniku omogućava optimalno liječenje u cilju postizanja najboljeg odgovora uz primjenjenu terapiju. Prepoznavanje specifičnoga upalnog obrasca i određivanje upalnih biomarkera su osnova izbora odgovarajućih antiinflamatornih lijekova, odnosno biološkog lijeka indikovanog u liječenju bolesnika s teškom ili loše kontrolisanom astmom. Omalizumab ima dokazano specifično djelovanje u liječenju astme sa predominacijom tipa 2 upalnog odgovora (engl. T2-high) [12]. Dosadašnjim istraživanjima primijećeno je da Omalizumab doprinosi smanjenju broja egzacerbacija, poboljšava kvalitete života i plućne

funkcije te smanjuje potrebu za sistemskim kortikosteroidima [13,14]. Naime već je dobro poznato da je astma u djetinjstvu je češća kod dječaka, dok u odrasloj dobi češća kod žena. Polne razlike u prevalenciji se dešavaju oko puberteta, što ukazuje da polni hormoni imaju značajnu ulogu u etiologiji astme [15]. U ranijim studijama koje su provedene kod djece uzrasta do 14 godina, dokazano je da prisustvo sve tri atopijske bolesti (nutritivna alergija, alergijski rhinitis, atopijski dermatitis) sa perzistentnom teškom astmom nedvojbeno čini kliničku sliku težom i teže postizanje kontrole bolesti [16,17]. Višestruka senzibilizacija i na inhalatorne i/ili nutritivne alergene u ranoj životnoj dobi imaju veći rizik za razvoj težih oblika astme [18]. Povišene koncentracije ukupnih IgE antitijela su u direktnoj korelaciji sa početkom i stepenom izloženosti alergenima te su vrijednosti IgE i stepen težine astme u uzročno-posljedičnoj vezi.



Autori smatraju da određivanje ukupnog IgE u serumu ima prediktivnu vrijednost u procjeni stepena težine astme, što su pokazali i naši rezultati da pacijenti sa teškom astmom imaju statistički veću vrijednost IgE [19]. Silkoff i saradnici su u svojoj studiji pokazali da djeca sa teškom astmom imaju visoku frakciju izdahnutog azot oksida (FeNO) koji predstavlja specifični biomarker stepena težine eozinofilne upale disajnih puteva, i koji je ključan parameter za uvođenje Omalizumaba [20]. U našem istraživanju prosječna vrijednosti FeNO kod pacijenata sa teškom astmom na dan uvođenja

Prekomjerna tjelesna težina takođe su jedan od glavnih faktora rizika i modifikatora bolesti za astmu kod djece i odraslih. U našoj studiji smo pokazali da su svi pacijenti (4 negativna ranga)

Pretili bolesnici s astmom imaju više simptoma, češće i teže egzacerbacije, smanjen odgovor na lijekove koji se koriste u liječenju astme, što u konačnici dovodi do nepovoljnije kontrole astme. Prekomjerno masno tkivo (koje nije inertno, već metabolički aktivno), u cirkulaciju oslobađa upalne medijatore kao što su interleukin (IL)-6, faktor nekroze tumora-alfa i leptin koji djeluju proinflamatorno, odnosno podstiču upalnu reakciju, dok je istovremeno smanjeno oslobađanje antiinflamatornih posrednika u krvotok [21]. S druge strane gojaznost utiče na rast pluća, određujući nesklad između rasta parenhima i smanjenog rasta promjera disajnih puteva, što izgleda igra važnu ulogu u smanjenju protoka zraka kod gojazne djece [22]. Funkcija pluća, procijenjena pomoću FEV1, FEF 25-75 poboljšala se tokom 12 mjeseci liječenja omalizumabom. Svi pacijenti (4 pozitivna ranga) pokazali su povećanje FEV1 nakon 12 mjeseci. Pošto je ($p > 0,05$), povećanje FEV1 nije statistički značajno, iako se približava značajnosti. Takođe svi pacijenti su pokazali povećanje vrijednosti FEF 25–75 nakon 12 mjeseci od uvođenja Omalizumaba. Slično kao kod FEV1, povećanje FEF 25–75 nije statistički značajno, iako teži ka značajnosti. Primjena

Omalizumaba je iznosile 56.5 ppb, a nakon 12 mjeseci terapije 52.7 ppb, dok je u grupi koja nije primala lijek prosječna vrijednost iznosila 45.5 ppb i nije se mijenjala nakon 12 mjeseci. Varijabilnost vrednosti FeNO bila je nešto niža u grupi sa Omalizumabom ($SD = 14,36$) nego u grupi koja nije primala Omalizumab ($SD = 16,66$). Iako dobiveni rezultat pokazuje minimalne promjene u vrijednosti na primjenu Omalizumaba, ipak ove promjene ukazuje na potencijalnu korist primjene lijeka obzirom da se radi o malom uzorku.

pokazali smanjenje BMI nakon 12 mjeseci korišćenja Omalizumaba. Smanjenje BMI je statistički značajno ($p < 0,05$), što ukazuje da je terapija imala značajan uticaj na smanjenje BMI.

Omalizumaba nakon 12 mjeseci omogućila je smanjivanje doze ICS kod ovih pacijenata. Naši rezultati iako na malom uzorku su u saglasnosti sa dosad provedenim studijama drugih autora [23].

Zaključak: Na kraju, veliki (FEV1) i mali (FEF25–75%) funkcionalni parametri disajnih puteva su se poboljšali tokom godine liječenja na primjenu Omalizumaba. Iako je povećanje bilo malo i možda nije klinički relevantno, ono je dalo pozitivan ishod, budući da je pad plućne funkcije opisan kod djece s teškom astmom praćenih dugi niz godina. Postojanost ovog pozitivnog uticaja na funkciju pluća tokom vremena moglo bi se zaključiti da bi lijek mogao imati modifikujući učinak na dugotrajnu progresiju bolesti kod pacijenata s teškom astmom.

LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2024.
2. Barsky EE, Giancola LM, Sachin N. Baxi SN, Gaffin JM. A Practical Approach to Severe Asthma in Children. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;;15(4):399–408.



3. Pijnenburg MW, Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):1032-1044.
4. Yu et al. World Allergy Organization Journal. 2021; 14 (12):100614
5. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD003559.
6. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, Hedlin G, Szeffler SJ, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1431-44
7. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.
8. de Onis, M., et al., *Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents*. Bull World Health Organ, 2007. **85**(9): p. 660-7
9. Dodig S, Richter D, Benko B, Živčić J, Raos, et al. Cut-off Values of Total Serum IgE Between Nonatopic and Atopic Children in North-West Croatia. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44:639-647.].
10. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343–73.
11. European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
12. Lombardi C, Bagnasco D, Passalacqua G. Biological agents for severe asthma: the evolution of the at-home self-injection approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(4):421–7.
13. Humbert M, Taille C, Mala L, LE Gros V, Just J, Molimard M; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51:1702523.
14. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A i sur.; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198–207
15. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246.
16. Aberg N, Egstrom I. Natural history of allergic diseases in children. *Acta Pediatr Scand* 1990; 79(2):206-11.
17. Ljuboja O et al. Role of the highly sensitive C-reactive protein as nonspecific biomarker of inflammation in children with asthma. *Respiratio* 2017; 7 (1-2): 46-52
18. Fasce L, Tosca MA, Olcese R, Milanese M, Erba D, Ciprandi G. The natural history of allergy: the development of new sensitizations in asthmatic children. *Immunol Lett* 2004; 93(1): 45-50.
19. Satwani H, Rehman A, Ashraf S, Hassan A. Is serum total IgE levels a good predictor of allergies in children? *J Pak Med Assoc* 2009; 59(10):698-702.
20. Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, Townley RG, Milgrom H. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics*. 2004 ;113(4):e308-e312.
21. Cicco MD, Ghezzi M, Kantar A, Song WJ, Buch A et al. Pediatric obesity and severe asthma: Targeting pathways driving inflammation. *Pharmacological Research*. 2023;188:106658.
22. E. Arismendi, M. Bantulà, M. Perpiñá, C. Picado. Effects of obesity and asthma on lung function and airway dysanapsis in adults and children. *J. Clin. Med*. 2020; 9 (11): p. 3762.
23. Deschildre A, Marguet C, Sallero J. Add-on omalizumab in children with



severe allergic asthma: a 1-year real life
survey. European Respiratory Journal
2013;42(5): 1224-1233;

Abstract

Asthma is a syndrome characterized by chronic inflammation of the airways, which represents one of the key elements of the disease. Over the past decade, significant progress has been made in understanding the pathophysiology of severe asthma in children. This led to the development of biological drugs. Objective: to evaluate the therapeutic effects of omalizumab during one year of treatment in patients with persistent severe asthma. Materials and methods: 30 children aged 8 to 18 with persistent moderate and severe asthma were included in the study. The therapeutic effects of Omalizumab on lung functions, fraction of exhaled nitric oxide and body mass index were evaluated. Results: Forced expiratory volume in 1 second and forced expiratory flow FEF 25–75 show improvement trends after the administration of Omalizumab. The decrease in body mass index was statistically significant after therapy. Conclusion: Omalizumab could have a modifying effect on long-term disease progression in children with severe asthma. Keywords: severe asthma, children, Omalizumab

Olivera Ljuboja

Klinika za dječije bolesti

Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske

Mob. 065 527 098

e-mail: olivera.ljuboja@gmail.com

*Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za dječije bolesti Banja Luka

†Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za neurologiju Banja Luka

‡Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za uho, grlo, nos Banja Luka

§Medicinski fakultet Univerziteta u Banja Luci