



TERAPIJSKI EFEKTI RESLIZUMABA KOD PACIJENATA SA TEŠKOM EOZINOFILNOM ASTMOM

THERAPEUTIC EFFECTS OF RESLIZUMAB IN PATIENTS WITH SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA

Borislav Božanić*, Ivana Stanković*[†], Stefan Šajnović*, Nikola Rančev*, Ana Srbulović Božanić[‡], Jelena Aleksić*, Dragana Stojiljković*, Kristina Jović*, Marija Marinković*, Zoran Stamenković*, Milan Radović*[†], Tatjana Pejčić*[†], Desa Nastasijević Borovac*[†]

SAŽETAK Uvod: Povoljni terapijski efekti anti-IL-5 biološke terapije u lečenju teške astme potvrđeni su u randomizovanim kontrolisanim studijama. **Cilj** ovog istraživanja bila je procena efekata terapije reslizumabom kod pacijenata sa teškom eozinofilnom astmom. **Metode:** Retrospektivno-prospektivnim istraživanjem obuhvaćeno je 18 pacijenata kod kojih su analizirani: starosna dob, indeks telesne mase (BMI) i broj aplikovanih doza biološke terapije; apsolutni broj eozinofila u μL periferne krvi, inicijalno i nakon tri meseca terapije; inicijalne vrednosti frakcije azot-monoksida u izdahnutom vazduhu i nivo ukupnog IgE; vrednost prebronhodilatatornog FEV1 i ACT skora, inicijalno i tokom dvanaest meseci terapije. **Rezultati:** Svi pacijenti u ispitivanoj grupi su ženskog pola, prosečne starosti 53,9 godina i BMI 29,1 kg/m². Aplikovano je prosečno 12,25 doza leka. Broj eozinofila u μL periferne krvi pre uvođenja terapije iznosi 402,3 ćelije, dok aplikacija prve doze rezultuje statički značajnim padom nakon 24 sata od aplikacije, što se održava i nakon tri meseca praćenja. Prosečna vrednost FeNO iznosi 30,1 ppb, a nivo ukupnog IgE 160,9 IU/ml. Vrednost FEV1 na uključenju prosečno iznosi 57,7 % predviđenih vrednosti, uz održavanje viših vrednostitokom perioda praćenja. Prosečna vrednost ACT skora pre uvođenja terapije iznosi 10,8, a statistički je značajno viša u daljem praćenju. **Zaključak:** Biološka terapija reslizumabom kod pacijenata ženskog pola prekomerne uhranjenosti i gojaznih, sa potvrđenom dijagnozom teške astme i visokim biomarkerima Th2 imunog odgovora, rezultuje značajnom redukcijom simptoma i stabilizacijom plućne funkcije čime se postiže adekvatna kontrola bolesti kod više od tri četvrtine pacijenata. Efekti terapije se održavaju tokom jednogodišnjeg perioda praćenja. **KLjučne reči:** biološka terapija, Th2 imuni odgovor, kontrola bolesti.

UVOD

Uvođenje bioloških lekova u terapiju teške astme omogućilo je svojevrsnu revoluciju u tretmanu ovih pacijenata. Fenotipizacija pacijenata sa astmom, a posebno onih sa teškom astmom u ponovnom je fokusu poslednjih godina imajući u vidu značaj biomarkera imunog odgovora za adekvatan odabir i praćenje efekata ciljane terapije. Posebno se naglašava značaj eozinofila i Th2 imunog odgovora u patogenezi teške astme.

Inflamirani epitel disajnog puta produkuje alarmine kao što su interleukin (IL) 25, IL-33 i timusni stromalni limfopoetin (TSLP)

što dalje vodi oslobađanju citokina koji karakterišu Th2 odgovor: IL-4, IL-5 i IL-13. Navedeno kao rezultat ima pojačanu produkciju imunoglobulina E (IgE), eozinofiliju, hipersekreciju mukusa i bronhijalnu hiperreaktivnost (1).

Biološka terapija u teškoj astmi je usmerena na ključne patogenetske faktore: IL-5 i α -podjedinicu receptora (mepolizumab, reslizumab i benralizumab), IgE (omalizumab), IL-4iIL-13 (dupilumab) (2), te TSLP (tezepelumab) čiji efekti ne zavise od nivoa ključnih biomarkera Th2 odgovora (3).

Terapijski efekti biološke terapije su različiti i variraju od potpunog odgovora



(kupiranje simptoma, redukcija egzacerbacija, normalizacija plućne funkcije, smanjenje doze, odnosno obustava sistemske kortikosteroidne terapije) do izostanka terapijskog efekta, što se beleži u malom procentu pacijenata (4,5). Efekti se razlikuju i u odnosu na odabrani lek, odnosno mehanizam dejstva, način i interval aplikacije (6).

Reslizumab predstavlja ciljanu terapiju usmerenu na IL-5 čija je primena indicirana kod pacijenata sa visokim brojem eozinofila u perifernoj krvi (>400 ćelija u μL) i čestim egzacerbacijama bolesti (7). Potvrđeni su povoljni efekti primene ovog leka koji se ogledaju u redukcijistope egzacerbacija, poboljšanju kontrole bolesti i kvaliteta života, popravljanju parametara plućne funkcije (8).

Imajući u vidu navedeno, kao cilj rada smo postavili evaluaciju efekata primene reslizumaba kod pacijenata sa teškom eozinofilnom astmom lečenih u našoj ustanovi.

METODE

Istraživanje je sprovedeno po tipu retrospektivno-prospektivne studije na Klinici za pulmologiju Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu. Obuhvaćeno je 18 pacijenata sa dijagnozom teške eozinofilne astme koji su po Odluci Konzilijuma za tešku astmu naše ustanove lečeni biološkom terapijom – reslizumabom, u standardnom režimu doziranja, u periodu od juna 2023. do februara 2026. godine. Analizirani su:

1. starosna dob, indeks telesne mase (BMI) i broj aplikovanih doza biološke terapije;
2. apsolutni broj eozinofila u μL periferne krvi (iz krvne slike sa diferencijalnom formulom) inicijalno i nakon tri meseca terapije;
3. inicijalne vrednosti frakcije azot-monoksida u izdahnutom vazduhu (FeNO; na Medisoft analizatoru u bronhijalnom modu po standardnom režimu i pri protoku 50 ml/s) i nivo ukupnog IgE;
4. vrednost prebronhodilatatornog FEV1 (forsiranog ekspirijumskog

volumena u prvoj sekundi; dobijeno standardnom spirometrijom sa krivom protok-volumen) i ACT (*Asthma Control Test*) skora inicijalno i nakon tri, šest i dvanaest meseci terapije.

Dobijeni rezultati su statistički obrađeni i prikazani u vidu apsolutnih i relativnih brojeva, srednjih vrednosti sa standardnom devijacijom, uz minimalne i maksimalne vrednosti. Signifikantnost razlike procenjena je primenom uparenog t-testa i linearnog mešovito modela ($p < 0,05$).

REZULTATI

Svi pacijenti u ispitivanoj grupi su ženskog pola. Prosečna starost iznosi $53,9 \pm 11,1$ (38-71) godina.

Prosečna vrednost BMI iznosi $29,1 \pm 4,4$ ($20,9$ - 36) kg/m^2 pri čemu su dve pacijentkinje normalne uhranjenosti, dok četiri pacijentkinje (22,2%) imaju BMI veći od 30 kg/m^2 .

Prosečno je aplikovano 12,25 (3-29), od čega je 7 pacijentkinja (38,9%) dobilo više od 12 doza leka.

Broj eozinofila u μL periferne krvi pre uvođenja terapije iznosi $402,3 \pm 225$ (130-800) ćelija, dok aplikacija prve doze rezultuje statički značajnim padom na $186,7 \pm 120,8$ (70-340) ćelija nakon 24 sata, što se održava i nakon tri meseca praćenja: $61,14 \pm 28,6$ (6-66) ćelija.

Prosečna vrednost FeNO iznosi $30,1 \pm 19,6$ (6-66) ppb od čega je kod pet pacijentkinja (27,8%) izmerena vrednost niža od 25 ppb.

Nivo ukupnog IgE je urađen kod 16 pacijentkinja i iznosi $160,9 \pm 192,5$ (9-550) IU/ml.

Vrednost prebronhodilatatornog FEV1 na uključenju prosečno iznosi $57,7 \pm 21,4$ (26-86,3) % predviđenih vrednosti, dok se tokom perioda praćenja beleže prosečne vrednosti od $62,4 \pm 18,8$ (39,5 – 96,8), $64,1 \pm 22,2$ (32,5-90,3) i $63,8 \pm 18,7$ (37,1-90,7) % nakon tri, šest i dvanaest meseci terapije (*Grafikon 1*).

Prosečna vrednost ACT skora pre uvođenja terapije iznosi $10,8 \pm 4,5$ (5-22), a statistički je značajno viša nakon tri, šest i dvanaest meseci praćenja (*Tabela 1*).



DISKUSIJA

Teška astma se dijagnostikuje kod 5-10% svih pacijenata sa astmom i karakteriše se neophodnošću primene visokih doza inhalacionih kortikosteroida, s jedne, odnosno izostankom kontrole bolesti uprkos adekvatnoj primeni optimizovane terapije, s druge strane (9).

Analiza postojećih velikih registara pacijenata sa teškom astmom pokazuje da prosečna starost pri uvođenju terapije iznosi oko 50 godina i da je veći broj pacijenata ženskog pola sa prosečnim BMI oko 30 kg/m² (10). Rezultati dobijeni obradom podataka u našoj ispitivanoj grupi su u saglasnosti sa navedenim podacima iz dostupne literature.

Savremeni tretman pacijenata sa teškom astmom se bazira na analizi i praćenju nivoa dostupnih biomarkera, kakvi su broj eozinofila u perifernoj krvi i vrednosti FeNO. Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na vezu nivoa ovih biomarkera i stepena kontrole bolesti, odnosno rizika za i učestalost samih egzacerbacija, kao i deterioraciju plućne funkcije u daljem toku bolesti (11).

Sa aspekta odabira adekvatne terapije, pokazano je da vrednosti FeNO korelišu sa stepenom efekta terapije usmerene na epitelni patogenetski put (dupilumab i tezepelumab), dok visoke vrednosti eozinofila (više od 150-300, odnosno 400 ćelija/μL) periferne krvi jesu prediktori terapijskog uspeha anti-IL5 terapije (mepolizumab, benralizumab i reslizumab) (12). Kod pacijenata naše ispitivane grupe, prosečni broj eozinofila je iznad predložene *cut-off* vrednosti za otpočinjanje terapije (400 ćelija u μL periferne krvi), dok se u praćenju beleže statistički značajno niže vrednosti, maksimalna do 340 ćelija nakon 24 sata od aplikacije prve doze leka, odnosno 66 ćelija nakon tri meseca terapije. Prosečna vrednost FeNO je iznad klinički značajne od 25 ppb kakva se beleži u skoro tri četvrtine pacijenata ispitivane grupe.

Kriterijumi za remisiju teške astme su raznoliki i kompleksni, budući da postoji više definicija. Neizostavni kriterijumi obuhvataju adekvatnu kontrolu bolesti procenjenju

dostupnim skorovima (ACT, *The Asthma Control Questionnaire*); redukciju egzacerbacija; redukciju/prekid upotrebe sistemskih kortikosteroida; stabilizaciju, odnosno normalizaciju FEV₁ (13).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da se spirometrijskim praćenjem održava opstruktivni poremećaj plućne ventilacije umerenog stepena, uz porast vrednosti FEV₁ tokom praćenja, alibez statistički značajne razlike.

Klinički je značajna razlika u stepenu kontrole bolesti merenog ACT skorom, budući da se inicijalno kod 57,9% pacijenata beleži potpuno odsustvo kontrole bolesti, dok se nakon tri meseca terapije kod 88,9% pacijenata konstatuje adekvatna kontrola astme koja se održava i tokom daljeg praćenja. Minimalno značajnom razlikom se smatra promena za ≥ 3 boda u skor (14).

ZAKLJUČAK

Biološka terapija reslizumabom kod pacijenata ženskog pola prekomerne uhranjenosti i gojaznih, sa potvrđenom dijagnozom teške astme i visokim biomarkerima Th2 imunog odgovora, rezultuje značajnom redukcijom simptoma i stabilizacijom plućne funkcije čime se postiže adekvatna kontrola bolesti kod više od tri četvrtine pacijenata. Efekti terapije se održavaju tokom jednogodišnjeg perioda praćenja.

LITERATURA

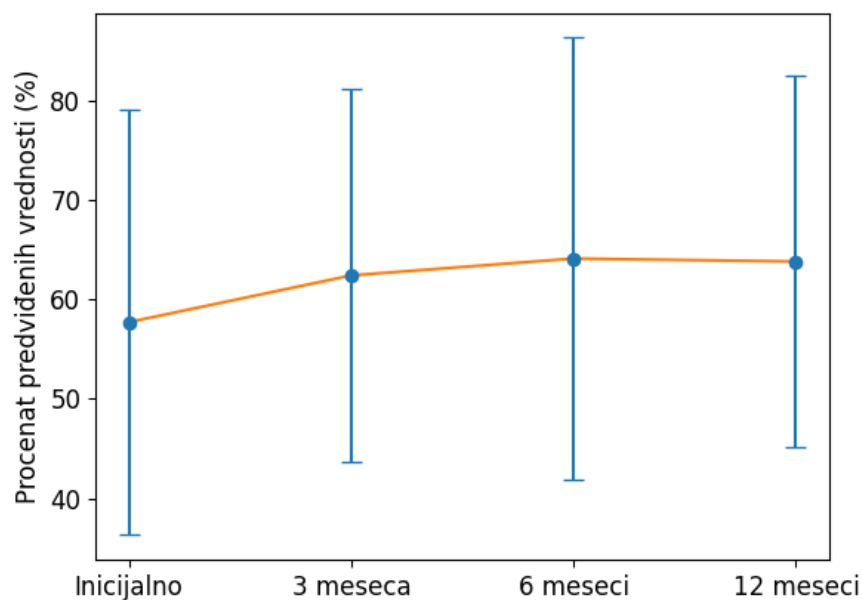
1. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. *Immunity* 2019; 50: 975–91.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>
2. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Puggioni F, Passalacqua G, Canonica GW. Anti-interleukin 5 (IL-5) and IL-5Ra biological drugs: efficacy, safety, and future perspectives in severe eosinophilic asthma. *Front Med.* 2017;4(135):1–10.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00135>



3. Poto R, Manganello G, di Salvatore A, Capitelli L, Lagnese G, Messuri C, et al. Effectiveness of tezepelumab in severe asthma: A multicenter real-world study. *Eur J Intern Med* 2026; 143: 106528.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106528>
4. Portacci A, Dragonieri S, Carpagnano GE. Super-Responders to Biologic Treatment in Type 2-High Severe Asthma: Passing Fad or a Meaningful Phenotype? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11(5): 1417-20.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.02.003>
5. Eger K, Kroes J, ten Brinke A, Bel E. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma—A Real-Life Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 9: 1194-1200.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.10.055>
6. Mukherjee M, Paramo FA, Kjarsgaard M, Salter B, Nair G, LaVigne N, et al. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:38-46.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201702-0384OC>
7. Castro M, Zangrilli J, Wechsler M, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015; 3: 355-66.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-1)
8. Wechsler M, Hickey L, Garin M, Chauhan A. Efficacy of Reslizumab Treatment in Exacerbation-Prone Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 3434-42.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.048>
9. Chung KF, Wenzel S for the European Respiratory Society/American Thoracic Society Severe Asthma International Guidelines Task Force. European Respiratory Society/American Thoracic Society guidelines on severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 44 (5): 1378-79.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00120714>
10. Jackson DJ, Busby J, Pfeffer PE, Menzies-Gow A, Brown T, Gore R, et al. UK Severe Asthma Registry. Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era. *Thorax* 202; 76 (3): 220-27.
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215168>
11. Couillard S, Laugerud A, Jabeen M, Ramakrishnan S, Melhorn J, Hinks T, et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide. *Thorax* 2022; 77: 199-202.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2025.04.048>
12. Couillard S, Jackson DJ, Pavord ID, Wechsler ME. Choosing the right biologic for the right patient with severe asthma. *Chest* 2025; 167: 330-42.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.08.045>
13. Thawanaphong S, Nolasco S, Nair P. Achieving remission in severe asthma CMJ-PCCM 2025; 3 (2): 77-87.
<https://doi.org/10.1016/j.pccm.2025.05.001>
14. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1): 59-65.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>



PRILOZI



Grafikon 1. Prosečne vrednosti prebronhodilatatornog FEV1

Tabela 1. Vrednost Asthma Control Test skora

ACT skor	Inicijalno	Nakon 3 meseca	Nakon 6 meseci	Nakon 12 meseci
Prosečna vrednost	10,8 ± 4,5 (5-22)	19,8 ± 3,7 (15-25)	19,4 ± 3,3 (16-25)	19,5 ± 4,1 (13-25)
≤14	11 (57,9%)	0	0	0
15-19	6 (33,3%)	2	6	4
20-25	1	16 (88,9%)	12 (66,7%)	14 (77,8%)



ABSTRACT *Introduction: The beneficial therapeutic effects of anti-IL-5 biological therapy in severe asthma have been confirmed in randomized controlled trials. The aim of this study was to evaluate the effects of reslizumab therapy in patients with severe eosinophilic asthma. Methods: This retrospective-prospective study included 18 patients. The following parameters were analyzed: age, body mass index (BMI), and the number of administered doses of biological therapy; absolute peripheral blood eosinophil count - BEC (cells/ μ L), at baseline and after three months of therapy; baseline fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels and total IgE levels; as well as prebronchodilator FEV₁ and Asthma Control Test (ACT) scores, at baseline and during twelve months of therapy. Results: All patients in the study group were female, with a mean age of 53.9 years and a mean BMI of 29.1 kg/m². An average of 12.25 doses of the drug was administered. The baseline BEC was 402.3 cells/ μ L; administration of the first dose resulted in a statistically significant reduction after 24 hours, which was maintained after three months of follow-up. The mean FeNO value was 30.1 ppb, and the mean total IgE level was 160.9 IU/mL. The mean baseline FEV₁ was 57.7% of predicted, with higher values maintained throughout the follow-up period. The mean ACT score before initiation of therapy was 10.8 and was significantly higher during further follow-up. Conclusion: Biological therapy with reslizumab in overweight and obese female patients with a confirmed diagnosis of severe asthma and elevated biomarkers of the Th2 immune response results in a significant reduction in symptoms and stabilization of lung function, achieving adequate disease control in more than three-quarters of patients. The therapeutic effects are maintained over a one-year follow-up period.*

Keywords: biological therapy; Th2 immune response; disease control.

* Klinika za pulmologiju Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija

† Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

‡ Opšta bolnica Leskovac, Srbija

Autor za korespondenciju:

Borislav Božanić

E-mail: borislavbozanic@gmail.com