

BIOLOŠKA TERAPIJA KOD HOBP-A, KADA I KOME?

Seminarski rad

Specijalizant:

Dr Brankica Marković Furtula

Mentor:

Prof. dr Mirko Stanetić

Banja Luka, avgust 2026. godine

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	3
1.1. Heterogenost inflamacije.....	3
1.2. Eozinofili kao biomarkeri.....	3
2. UVOĐENJE BIOLOŠKE TERAPIJE.....	4
2.1. Dupilumab.....	4
2.2. Mepolizumab.....	5
2.3. Ostali biološki lijekovi.....	7
3. ZAKLJUČAK.....	8
4. LITERATURA.....	10

1. UVOD

Hroničnu opstruktivnu bolest pluća, HOBP (eng. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), karakteriše pogoršanje kašlja ili dispneje, povećan gnojnost i volumen sputuma, značajno smanjena plućna funkcija i povećan rizik od egzacerbacija. Kod tih pacijenta je drastično narušen kvalitet života i značajno povećana stopa mortaliteta.¹

Egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća se manifestuju perzistentnim respiratornim simptomima, ograničenim protokom vazduha i hroničnom upalom disajnih puteva.²

U skladu sa smjernicama španskog vodiča za kliničku praksu za dijagnostikovanje, procjenu rizika i liječenje HOBP-a (esp. Guía Española de la EPOC, GesEPOC) i Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (engl. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD), strateškim dokumentima, upotreba biološke terapije se razmatra kod pacijenata sa HOBP-om visokog rizika koji imaju česte egzacerbacije uprkos optimizovanoj standardnoj inhalatornoj terapiji.³

1.1. Heterogenost inflamacije

U inflamatornom obrascu HOBP-a dominiraju neutrofili, citotoksične CD8⁺ T ćelije, alveolarni makrofagi, a kod određenog procenta pacijenata dominira eozinofilna upala disajnih puteva/tip 2 komponenta. Tip 2 upalu pokreću epitelni citokini među kojima su timusni stromalni limfopoetin (eng. Thymic Stromal Lymphopoietin, TSLP), interleukin (engl. interleucin, IL) 33 i IL-25, izazvani dimom ili virusom. Ovi medijatori aktiviraju T pomoćne 2 (eng. T helper 2, Th2) limfocite i urođene limfoidne ćelije tipa 2 (engl. innate lymphoid cell typ 2, ILC2) da luče IL-4, IL-5 IL-13 koji podstiču akutnu bronhokonstrikciju i hipersekreciju sluzi, hronično remodelovanje ćelija sa hiperplazijom peharastih ćelija i progresivna fibroza disajnih puteva sa matriks metaloproteinaze (engl. Matrix metalloproteinase, MMP) posredovanom destrukcijom alveola.²

1.2. Eozinofili kao biomarkeri

Broj eozinofila u perifernoj krvi je najsignifikantniji prediktor inflamacije tip 2 i egzacerbacije kod pacijenata sa HOBP-om. Viši broj eozinofila znači i veću vjerovatnoću odgovora na inhalatorne kortikosteroide (engl. Inhaled corticosteroid, ICS), a i na ciljanu biološku terapiju.⁴ Za najveću korist od ICS i biološke terapija Globalna inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest pluća preporučje broj eozinofila u krvi ≥ 300 ćelija/ μ L. Broj eozinofila u krvi varira, a studije su potvrdile da vrijednosti mogu biti snižene nakon sistemske primjene kortikosteroida. Zbog

toga je potrebno, u koliko je moguće, uraditi kontrolne laboratorijske analize, pregledati ranije krvne slike i interpretirati vrijednost u kontekstu egzacerbacija, pušenja, infekcije, parazitarne bolesti i pridružene astme.⁵

Frakcija izdahnutog azotnog oksida (engl. Fractional exhaled nitric oxide, FeNO) i ukupni imunoglobulin E (engl. Immunoglobulin E, IgE) mogu podržati sumnju na zapaljenje tip 2, ali nisu validni kao samostalni kriterijumi za biološku terapiju HOPB-a.⁵

2. UVOĐENJE BIOLOŠKE TERAPIJE

Prije uvođenja biološke terapije potrebno je utvrditi da su iscrpljene svi načini i metode liječenja, a na osnovu informacija dobijenih detaljnim pregledom i uvidom u medicinsku dokumentaciju. To podrazumijeva prestanak pušenja, procjenu profesionalnih i ekspozicija u okruženju, pravilnu tehniku inhalacije, redovnu primjenu propisane terapije, vakcinaciju, plućnu rehabilitaciju, fizičku aktivnost i liječenje komorbiditeta. Treba provjeriti da li je pacijent zaista na adekvatnoj dozi i kombinaciji dugodjelujući β agonisti (engl. long-acting beta-2 agonist, LABA)/ dugodjelujući muskarinski antagonisti (engl. long-acting muscarinic antagonist, LAMA)/ ICS, osim situacija kada je ICS kontraindikovano⁶

2.1. Dupilumab

Mehanizam djelovanja

Dupilumab je potpuno humano monoklonsko antitijelo koje se veže za alfa podjedinicu receptora za IL-4 (IL-4R α). Time istovremeno blokira signalizaciju IL-4 i IL-13, centralnih medijatora tip 2 zapaljenja.⁷ Kod pacijenata sa HOPB-om se očekuje smanjenje upalnog signala, hipersekrecije sluzi i učestalosti egzacerbacija, uz mogući povoljan učinak na funkciju pluća i poboljšava kvalitet života.⁸

BOREAS i NOTUS studije

BOREAS je randomizovana, dvostruko slijepa studija faze III u kojoj su pacijenti s umjerenim do teškim HOPB-om, brojem eozinofila ≥ 300 ćelija/ μ L i visokim rizikom za egzacerbacije uprkos trojnoj inhalatornoj terapiji primali dupilumab 300 mg subkutano svake dvije sedmice ili placebo. Godišnja stopa umjerenih ili teških egzacerbacija iznosila je 0,78 uz dupilumab i 1,10 uz placebo, što odgovara relativnom smanjenju od oko 30%. Zabilježeno je rano i održano poboljšanje FEV₁, kao i poboljšanje kvaliteta života i respiratornih simptoma.⁹

NOTUS je potvrdio rezultat u nezavisnoj fazi III u ispitivanoj populaciji. Godišnja stopa umjerenih ili teških egzacerbacija iznosila je približno 0,86 uz dupilumab i 1,30 uz placebo, odnosno relativno smanjenje od oko 34%. Poboljšanje prebronhodilatatornog FEV₁ bilo je vidljivo već u 12. sedmici i održano do 52. sedmice.¹⁰ Pooled analiza BOREAS i NOTUS potvrdila je konzistentnu korist kod pažljivo odabranih pacijenata sa zapaljenjem tip 2.¹¹

Kriterijumi za primjenu dupilumaba

Pacijenti sa potvrđenim HOPB-om, GOLD 2-3 (FEV₁ poslije bronhodilatacije (engl. Post-bronchodilator, post-BD) 30-70%), kod kojih prerezistira produktivan kašalj najmanje tri mjeseca godišnje tokom dvije uzastopne godine ili odgovarajući klinički obrazac. Pacijenti sa najmanje dvije umjerene ili jednom teškom egzacerbacijom u prethodnih 12 mjeseci uprkos LABA/LAMA/ICS. Broj eozinofila u krvi ≥ 300 ćelija/ μ L, po mogućnosti potvrđen i istorijskim nalazom i da nema dominantne, nekontrolisane astme koja bi zahtijevala zaseban algoritam. Osim egzacerbacija, potrebno je da se potencijalno poboljšaju FEV₁, simptomi i kvalitet života. Prema aktuelnim regulatornim dokumentima, doza za odrasle s HOPB-om je 300 mg subkutano svake dvije sedmice. Rana procjena efikasnosti lijeka je za 12 sedmica, a odluka o dugoročnom nastavku terapije za 52 sedmice. Lijek je dodatna terapija i nije namijenjen za akutni bronhospazam ili akutnu egzacerbaciju.¹²

Sigurnost i neželjene reakcije

Prije početka liječenja potrebno je procijeniti aktivne parazitarne infekcije, vakcinalni status. Najčešće nuspojave uključuju reakcije na mjestu aplikacije lijeka, infekcije gornjih disajnih puteva i prolazne promjene broja eozinofila. Moguće su reakcije preosjetljivosti. Nagli prekid sistemskih ili inhalatornih kortikosteroida nakon uvođenja dupilumaba nije opravdan; eventualno smanjenje terapije mora biti postepeno i klinički kontrolisano.¹²

2.2. Mepolizumab

Mehanizam djelovanja

Mepolizumab je humanizovano monoklonsko antitijelo IgG1 koje ciljano inhibira cirkulišući IL-5. Vezivanjem za IL-5 sprječava njegovu interakciju s receptorom na eozinofilima, smanjuje njihovo sazrijevanje i preživljavanje te dovodi do izraženog pada broja eozinofila u krvi. Za razliku od dupilumaba, očekivani dominantni klinički efekat u HOPB-u je prevencija egzacerbacija; direktno i veliko poboljšanje FEV₁ nije dokazano.¹³

Od METREX/METREO do studije MATINEE

Ranije studije METREX i METREO pokazale su skromnu, ali biomarkerom zavisnu korist. Mepolizumab 100 mg smanjio je stopu umjerenih i teških egzacerbacija u eozinofilnom fenotipu, dok u ukupnoj populaciji koji su dobijali placebo efekat nije bio konzistentan.¹⁴

MATINEE je bila faza III studija u kojem su bili uključena 804 pacijenta s HOPB-om, čestim egzacerbacijama i eozinofilnim fenotipom, uz optimalnu trojnu inhalatornu terapiju. Kriterijumi su uključivali eozinofile ≥ 300 ćelija/ μ L pri skriningu i najmanje 150 ćelija/ μ L u prethodnih 12 mjeseci, FEV₁ post-BD 20–80% predviđene vrijednosti te najmanje dvije umjerene ili jednu tešku egzacerbaciju. Godišnja stopa umjerenih ili teških egzacerbacija bila je 0,80 uz mepolizumab i 1,01 uz placebo, što odgovara relativnom smanjenju od 21% (odnos stopa 0,79; 95% CI 0,66–0,94). Vrijeme do prve egzacerbacije bilo je produženo, dok promjena FEV₁ nije pokazala jasan direktan bronhodilatatorni učinak.¹⁵

Kriterijumi za primjenu mepolizumaba

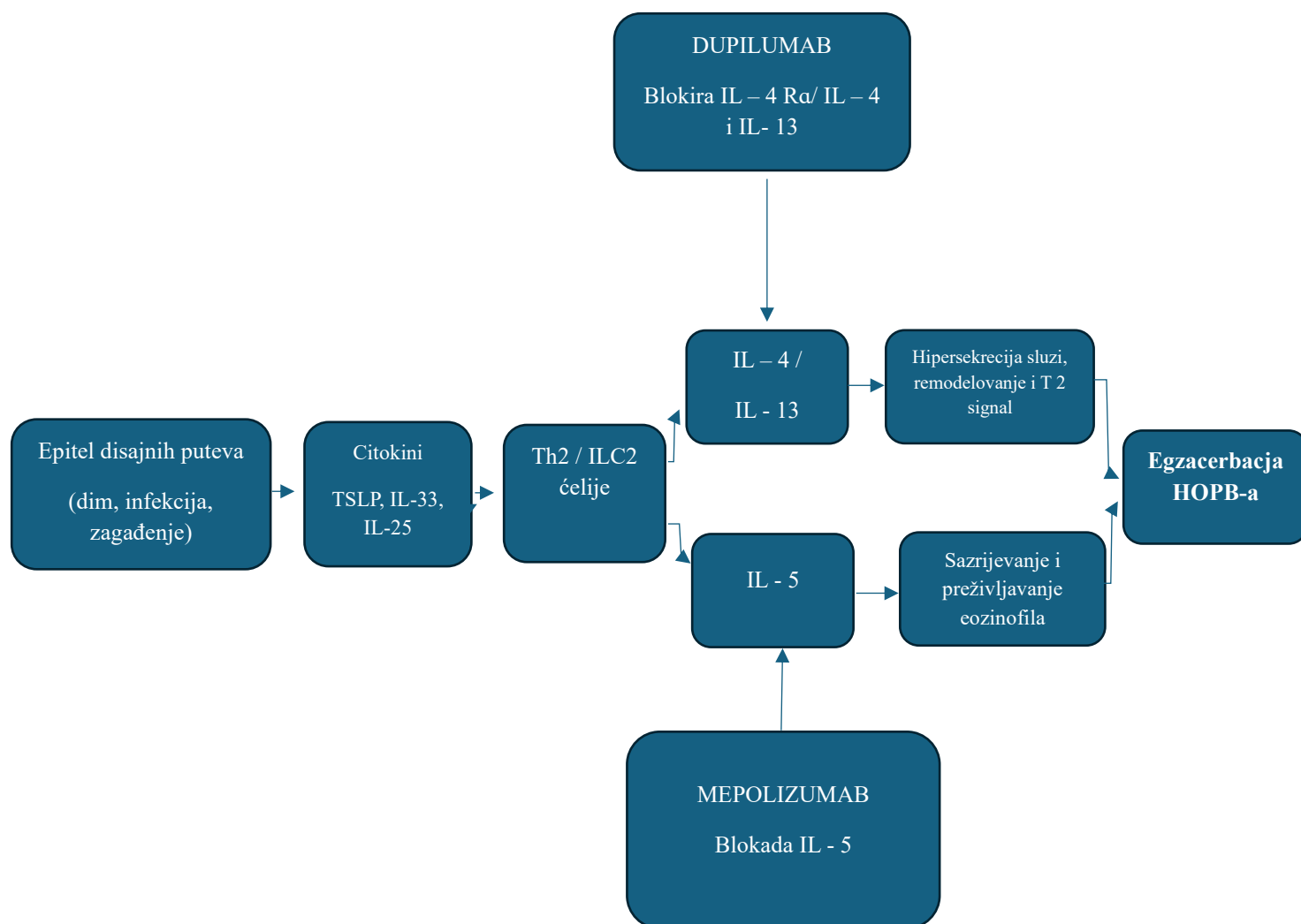
Pacijenti sa izraženim eozinofilnim, egzacerbatornim fenotipom HOPB-a, GOLD 2-4 (FEV₁ post-BD 20-80%), sa najmanje dvije umjerene ili jedna teška egzacerbacija uprkos pravilnoj LABA/LAMA/ICS terapiji. Eozinofili najčešće ≥ 300 ćelija/ μ L pri aktuелnoj procjeni, uz predočene i vrijednosti prethodnih analiza. Prisustvo hroničnog bronhitisa nije obavezan kriterijum prema MATINEE studiji. Primarni cilj je smanjiti broj egzacerbacija, hitnih stanja, hospitalizacija i izloženost sistemskim kortikosteroidima. Prednost mjesečnog doziranja može biti važna za adherenciju i logistiku.

Preporučena doza za odrasle pacijente sa HOPB-om je 100 mg supkutano svake četiri sedmice. Terapija je dugotrajna, procjena efikasnosti lijeka se radi na 3, 6 i 12 mjeseci, a potrebu za nastavkom terapije treba procijeniti najmanje jednom godišnje na osnovu kontrole egzacerbacija i težine bolesti.¹⁶

Sigurnost i neželjene reakcije

Mepolizumab se uopšteno dobro podnosi. U HOPB populaciji među češćim neželjenim događajima navode se reakcije na mjestu aplikacije lijeka, bol u leđima, proliv i kašalj, dok su ozbiljne reakcije preosjetljivosti rijetke. Treba razmotriti vakcinaciju protiv herpes zostera prema dobi i aktuелnim preporukama, liječiti postojeće helmintske infekcije prije terapije i pratiti moguće alergijske reakcije.¹⁷

Shematski prikaz tip 2 upale kod HOBP-a i mjesta djelovanja dupilumaba i mepolizumaba



2.3. OSTALI BIOLOŠKI LIJEKOVI

Benralizumab

Benralizumab se veže za receptor IL-5 na eozinofilima i dovodi do njihove gotovo potpune deplecije. Međutim, velike faze III studije GALATHEA i TERRANOVA nisu ispunile primarni cilj smanjenja godišnje stope egzacerbacija u ukupnoj ciljnoj populaciji. Analize su sugerisale moguću korist u određenim visokorizičnim podgrupama, ali takvi nalazi nisu dovoljni za rutinsku primjenu u stabilnom HOPB-u.¹⁸

Tezepelumab

Tezepelumab blokira TSLP, epitelni alarmin koji se nalazi uzvodno od više zapaljenjskih puteva. U fazi IIa COURSE ukupni primarni ishod nije statistički značajno postignut, iako je zabilježen signal većeg efekta kod pacijenata s višim eozinofilima. Lijek je i dalje u fazi istraživanja za HOPB.¹⁹

Itepekimab i astegolimab

Itepekimab blokira IL-33, a astegolimab njegov receptor ST2. Faze II pokazale su heterogene i nedovoljno dosljedne rezultate, uz moguće signale u određenim podgrupama, poput bivših pušača ili bolesnika s izraženijim T2 obilježjima. Bez jasne potvrde faze III i regulatornog odobrenja nisu u upotrebi izvan kliničkih studija.^{20,21}

Omalizumab i „asthma-COPD overlap“

Omalizumab, anti-IgE terapija, nije odobren kao terapija HOPB-a. Podaci pokazuju da može koristiti pacijentima sa teškom alergijskom astmom koji istovremeno imaju fiksnu opstrukciju ili obilježja HOPB-a. U takvoj situaciji indikacija se postavlja prema astmi, a ne prema HOPB-u.²²

3. ZAKLJUČAK

Biološka terapija predstavlja važan, ali selektivan napredak u liječenju HOPB-a. Ona nije namijenjena svim pacijentima sa dispnejom niti svim pacijentima sa teškom opstrukcijom.³ Najviše smisla ima kod osoba sa potvrđenim HOPB-om, optimalnom inhalatornom i nefarmakološkom terapijom, najmanje dvije umjerene ili jednom teškom egzacerbacijom u prethodnih 12 mjeseci i stabilno povišenim eozinofilima, najčešće ≥ 300 ćelija/ μ L.⁶

Dupilumab je indikovao kod eozinofilnog HOPB-a sa hroničnim bronhitisom i pokazuje korist kod egzacerbacije, ublažava simptome, poboljšava funkciju pluća i kvalitet života.¹² Mepolizumab je usmjeren na eozinofilni egzacerbatorni fenotip i prvenstveno smanjuje učestalost pogoršanja, uz praktičnu prednost mjesečnog doziranja.¹⁶ Izbor između ova dva lijeka treba zasnivati na fenotipu, cilju liječenja, komorbiditetima, preferencijama i dostupnosti, a ne na površnom indirektnom poređenju procenata iz različitih studija.

Pravi odgovor na pitanje „kada i kome“ indikovati liječenje biološkom terapijom kod pacijenata sa HOBP-om je da tek nakon potpune optimizacije standardnog liječenja, i samo pacijentu čiji klinički obrazac i biomarker odgovaraju populaciji s dokazanim efektom. Uspjeh terapije mora se periodično provjeravati, uz spremnost da se liječenje prekine ukoliko izostane pozitivan odgovor na liječenje.⁶

4. LITERATURA:

1. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, at all. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med*. 2023 Jul 20;389(3):205-214. doi: 10.1056/NEJMoa2303951. Epub 2023 May 21. PMID: 37272521.
2. García Morales OM, Díaz L, Auladell-Rispau A, at all. Biological therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effectiveness and safety. *Respir Med*. 2026 May;256:108815. doi: 10.1016/j.rmed.2026.108815. Epub 2026 Apr 12. PMID: 41974360.
3. Calle Rubio M, Soler-Cataluña JJ, López Campos JL, at all. Clinical protocol for the use of biologic therapy in COPD. *Respir Med*. 2026 Apr;254:108718. doi: 10.1016/j.rmed.2026.108718. Epub 2026 Feb 19. PMID: 41722824.
4. Komura M, Sato T, Suzuki Y, Yoshikawa H, at all. Blood Eosinophil Count as a Predictive Biomarker of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation in a Real-World Setting. *Can Respir J*. 2023 May 25;2023:3302405. doi: 10.1155/2023/3302405. PMID: 37275320; PMCID: PMC10234729.
5. Vanetti M, Visca D, Ardesi F, Zappa M, at all. Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2025 Jan-Dec;19:17534666251335800. doi: 10.1177/17534666251335800. Epub 2025 May 28. PMID: 40434001; PMCID: PMC12120306.
6. Calle Rubio M, Soler-Cataluña JJ, López Campos JL, Alcázar Navarrete B, at all. Clinical protocol for the use of biologic therapy in COPD. *Respir Med*. 2026 Apr;254:108718. doi: 10.1016/j.rmed.2026.108718. Epub 2026 Feb 19. PMID: 41722824.
7. Gade A, Ghani H, Patel P, et al. Dupilumab. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585114/>
8. Lupia C, Pastore D, Marrazzo G, Procopio G, at all. Short-Term Effects of Dupilumab in Eosinophilic COPD. *J Clin Med*. 2026 Jan 18;15(2):775. doi: 10.3390/jcm15020775. PMID: 41598712; PMCID: PMC12842441.
9. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al.; BOREAS Investigators. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by

eosinophil counts. *N Engl J Med*. 2023;389(3):205-214.
doi:10.1056/NEJMoa2303951.

10. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al.; NOTUS Study Investigators. Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation. *N Engl J Med*. 2024;390(24):2274-2283.
doi:10.1056/NEJMoa2401304.
11. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation: a pooled analysis of two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2025;13(3):234-243.
doi:10.1016/S2213-2600(24)00409-0.
12. US Food and Drug Administration. DUPIXENT (dupilumab) injection, prescribing information [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2026 [citirano 27.07.2026.].
Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
13. Mukesh A, Chittoria K, Sharma A. Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A new frontier in biologic therapy. *Saudi J Anaesth*. 2025 Oct-Dec;19(4):604-606. doi: 10.4103/sja.sja_501_25. Epub 2025 Sep 3. PMID: 40994498; PMCID: PMC12456639.
14. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1613-1629. doi:10.1056/NEJMoa1708208
15. Sciurba FC, Criner GJ, Christenson SA, et al. Mepolizumab to prevent exacerbations of COPD with an eosinophilic phenotype. *N Engl J Med*. 2025;392(17):1710-1720.
doi:10.1056/NEJMoa2413181.
16. US Food and Drug Administration. NUCALA (mepolizumab) for injection, prescribing information [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2025 [citirano 27.07.2026.].
Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/125526s007lbl.pdf
17. European Medicines Agency. Nucala: EPAR – product information [Internet]. Amsterdam: EMA; 2026 [citirano 27.07.2026.].
Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>
18. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agustí A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023-1034.
doi:10.1056/NEJMoa1905248.

19. Singh D, Brightling CE, Rabe KF, Han MK, Christenson SA, et al. COURSE study investigators. Efficacy and safety of tezepelumab versus placebo in adults with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COURSE): a randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet Respir Med*. 2025 Jan;13(1):47-58. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00324-2. Epub 2024 Dec 6. PMID: 39653044.
20. Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, Abdulai RM, Luo X, Boomsma MM, et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1288-1298. doi:10.1016/S2213-2600(21)00167-3.
21. Yousuf AJ, Mohammed S, Carr L, et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):469-477. doi:10.1016/S2213-2600(21)00556-7.
22. Hanania NA, Chipps BE, Griffin NM, Yoo B, Iqbal A, Casale TB. Omalizumab effectiveness in asthma-COPD overlap: post hoc analysis of the PROSPERO study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1629-1633.e

