

Methotrexat kan anvendes som steroidbesparende behandling af svær astma

Malene Knarborg¹, Ole Hilberg¹ & Ronald Dahl²

Astma er en kronisk luftvejssygdom, som påvirker mange mennesker på verdensplan. En lille andel har svært behandlelig astma og behov for systemisk behandling med kortikosteroid. Behandlingsmulighederne for svær astma er sparsomme, og man må ofte acceptere en mindre grad af kontrol end normalt.

Astma er den hyppigste kroniske sygdom hos børn. Man formoder, at der på verdensplan lever 235 mio. mennesker med astma [1]. I Danmark har ca. 250.000 voksne mennesker astma med symptomer af varierende hyppighed og sværhedsgrad [2]. Det er estimeret, at ca. 3% har svær astma, og mindre end 1% har astma med behov for behandling med systemisk kortikosteroid. Langt de fleste resurser i specialambulatorier bruges på patienter med svær astma [3, 4]. Methotrexat har tidligere været afprøvet, men har ikke vundet stort indpas og bliver på grund af en ugunstig bivirkningsprofil sjældent overvejet som en mulighed. Der er således formentlig færre end 100 patienter i behandling med methotrexat for svær astma i Danmark, hvorimod der ifølge Danbio er ca. 5.000 i behandling med methotrexat for reumatoid arthritis.

DEFINITION PÅ SVÆR ASTMA

Svær astma defineres i henhold til WHO ved graden af den kliniske kontrol og de relaterede risici som »ukontrolleret astma, som kan resultere i risiko for hyppige eksacerbationer (eller død) og/eller bivirkninger til medicinen og/eller kronisk morbiditet (inklusive nedsat lungefunktion eller reduceret lungevækst hos børn)«.

Svær astma inddeles i tre grupper med hver sine udfordringer: 1) Ubehandlet svær astma. Skyldes udiagnosticeret astma eller utilgængelig behandling, denne form er hyppig i lav- og middelindkomstlande. 2) Svært behandlelig astma. Forårsaget af komplianceproblemer, uhensigtsmæssig eller forkert brug af astmamedicin, komorbiditet eller miljømæssige årsager som passiv rygning eller allergenpåvirkning. 3) Behandlingsresistent svær astma. Herunder astma, hvor kontrol udelukkende kan opretholdes ved vedvarende maksimalt behandlingsniveau, og astma, som er ukontrolleret trods det højeste behandlingsniveau [5, 6].

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology og Global Initiative for Asthma inddeler astma i fire sværhedsgrader og fem behandlingstrin (Figur 1). Sværhedsgraden afhænger af astmasymptomerne og de objektive mål for lungefunktionen og inddeles i mild intermitterende, mild persisterende, moderat persisterende og svær astma, hvor sidstnævnte er defineret ved, at der i de seneste 2-4 uger har været symptomer flere gange dagligt, hyppige natlige symptomer og et forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) < 60% af forventet eller *peak flow*-variabilitet > 30% [7, 8]. Da der er et inkonsekvent forhold mellem lungefunktion og daglige symptomer, hyppigheden af eksacerbationer og sværhedsgraden af astma på længere sigt, er det nødvendigt med flere effektparametre end lungefunktionsdata [6].

Sværhedsgraden af astma definerer den reelle sygdomsintensitet, graden af kontrol beskriver i hvor høj grad manifestationerne begrænses af behandlingen, og responset beskriver med hvor stor lethed astmakontrol opnås.

Behandlingen af patienter med astma tilpasses derfor nu individuelt, afhængigt af graden af symptomkontrol (Tabel 1) frem for sværhedsgraden af sygdommen med trinvis op- og nedregulering af behandlingen (Figur 1) [6, 7].

STATUSARTIKEL

1) Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
2) Allergicentret, Odense Universitetshospital

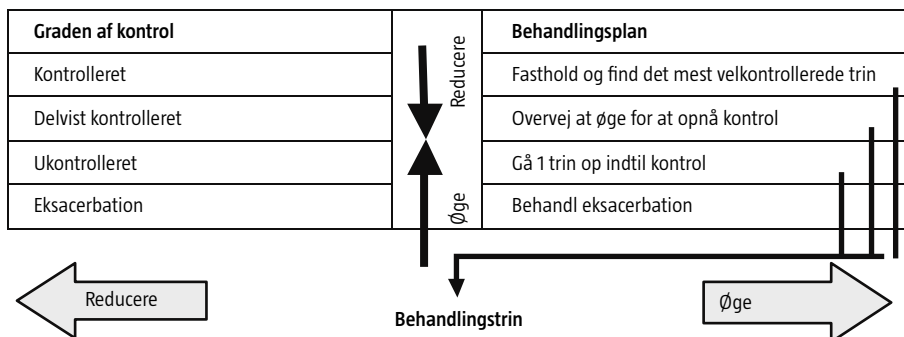
Ugeskr Læger
2014;176:V10130598



Astmapatient i anfald.

FIGUR 1

Behandlingsregimer for astma baseret på kontrol.
For børn ≥ 5 år, unge og voksne.



Trin 1	Trin 2	Trin 3	Trin 4	Trin 5
Astmauddannelse Miljøkontrol				
Hurtigtvirkende β_2 -agonist		Hurtigtvirkende β_2 -agonist		
Vedligeholdelses- behandling	Vælg 1	Vælg 1	Tillæg ≥ 1	Tillæg ≥ 1
	Lav dosis ICS	Lav dosis ICS + langtidsvirkende β_2 -agonist	Middel eller høj dosis ICS + langtidsvirkende β_2 -agonist	Perorale glukokortikoider (laveste dosering)
	Leukotrien-antagonist	Middel eller høj dosis ICS	Leukotrien-antagonist	Anti-IgE-behandling
		Lav dosis ICS + leukotrienantagonist	Depot theophyllin	
		Lav dosis ICS + depot theophyllin		

ICS = *inhaled corticosteroid*; IgE = immunglobulin E.

Alternative anfaldsbehandlinger inkluderer antikolinergika, korttidsvirkende orale β_2 -agonister, nogle langtidsvirkende β_2 -agonister og theophyllin. Fast dosering med kort- og langtidsvirkende β_2 -agonist er ikke tilrådelig, medmindre det ledsages af fast inhaleret glukokortikoid.

OVERVEJELSER VED SVÆRT BEHANDLELIG ASTMA

I tilfælde af svært behandlelig astma er det vigtigt at genoverveje og bekræfte astmadiagnosen; særligt et element af kronisk obstruktiv lungesygdom eller tobaksrygning må overvejes ved utilstrækkelig effekt af maksimal astmabehandling. Hos disse patienter er der gerne behov for store mængder inhalationssteroid, idet de ofte har nedsat steroidfølsomhed.

Målet i tilfælde af svært behandlelig astma er ikke at få fuld symptomkontrol, men at minimere generne med færrest mulige indlæggelseskrævende eksacerbationer og mindst mulig påvirkning af dagligdagen [8]. En anden væsentlig faktor er at undersøge patientens kompliance med behandlingen og inhalationsteknik, da dette er hyppige årsager til utilstrækkelig symptomkontrol [4, 8]. Derudover må man sikre, at en række komorbide lidelser er velbehandlede, idet de formentlig kan forværre symptomerne på astma. Det drejer sig bl.a. om rinitis, adipositas, obstruktiv

søvnnapnø og dårlig fysisk form [8]. I TENOR-studiet definerede man patienter, som var i højrisiko for at få svært behandlelig astma, som voksne > 18 år, overvægtige, afroamerikanere, patienter med aspirin-hypersensitivitet og patienter med persisterende luftvejsobstruktion [9]. Derudover er det påvist, at infektion med *Mycoplasma pneumoniae* og *Chlamydia pneumoniae* er associeret med svære astmasymptomer [4]. Persisterende luftvejsobstruktion, der er karakteriseret ved manglende reversibilitet med en postbronkodilatatorisk FEV1/forceret vitalkapacitet-ratio $< 70\%$, er associeret med høj morbiditet og mortalitet (patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom og patienter med > 30 pakkeår var ekskluderet). I studiet konstaterede man kronisk luftvejsobstruktion hos 60% af patienterne med svært behandlelig astma, hvilket tyder på, at kronisk luftvejsobstruktion er en særlig astmafænotype, som udvikles hos nogle, men ikke alle patienter med svært behandlelig astma.



TABEL 1

Grad af astmakontrol.

	Karakteristika					
	symptomer i dagtiden	begrænsning af aktiviteter	natlige symptomer/opvågning	behov for anfaldsbehandling	lungefunktion (PEF eller FEV1) ^a	eksacerbationer
Kontrolleret: alle af de følgende	Ingen (≤ 2 /uge)	Ingen	Ingen	Ingen (≤ 2 /uge)	Normal	Ingen
Delvist kontrolleret: ethvert mål til stede i enhver uge	> 2 /uge	Enhver	Enhver	> 2 /uge	$< 80\%$ af forventet personlige bedste værdi	$\geq 1/\text{år}^b$
Ukontrolleret	≥ 3 karakteristika svarende til delvist kontrolleret astma til stede i 1 uge					$1/\text{uge}^c$

FEV1 = forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund; PEF = *peak expiratory flow*.a) Lungefunktionsundersøgelse er ikke pålidelig hos børn ≤ 5 år.

b) Enhver eksacerbation skal give anledning til tjek/kontrol af vedligeholdelsesbehandlingen for at sikre, at den er tilstrækkelig.

c) Pr. definition medfører en eksacerbation, at astmaen i den uge er ukontrolleret.

Ældre over 65 år havde færre eksacerbationer muligvis pga. bedre kompliance med behandlingen og mere intensiv behandling end yngre [9].

MÅL FOR BEHANDLING AF ASTMA

Ved mild til moderat astma tilstræber man få (ingen) astmasymptomer, ingen natlige symptomer, få (ingen) eksacerbationer, sparsomt behov for anfaldsmedicin, ingen begrænsning i fysisk aktivitetsniveau og opretholdelse af normal lungefunktion, mens man ved ukontrolleret astma må intensivere behandlingsniveauet, til man opnår symptomkontrol. Ved svær astma kan man i mange tilfælde ikke opnå symptomkontrol trods maksimal behandling og må acceptere en mindre grad af kontrol, og man må overveje alternative behandlingsmuligheder [5].

BEHANDLINGSMULIGHEDER VED SVÆRT BEHANDLELIG ASTMA

Astma behandles i henhold til Global Initiative for Asthma (GINA)-guidelines, som senest blev revideret i 2012. Frem til den seneste revidering var der ikke i disse guidelines noget alternativ til oral behandling med kortikosteroider hos patienter på behandlingstrin 5 [3]. Som det ser ud nu, er mulighederne:

- 1) Tillæg af fast peroral steroidbehandling til maksimal inhalationsbehandling.
- 2) Tillæg af inhaleret tiotropium. Virkningen af inhaleret tiotropium blev sammenlignet med placebo hos 912 patienter, der havde ukontrolleret astma trods behandling med højdosis inhalationssteroid og langtidsvirkende beta₂-agonist. Undersøgelsen viste, at tiotropium inhaleret som 5 mikrogram dagligt fra en RespiMat Soft Mist Inhaler nedsatte antallet af akutte eksacerbationer og forbedrede spirometrværdierne [10].

- 3) Installation af et *temperature regulated laminar airflow*-apparat. Værdien af denne behandling blev undersøgt hos 282 helårsallergiske børn og voksne i en dobbeltblindet undersøgelse, hvor man fandt en signifikant forbedret livskvalitet målt med Asthma Quality of Life Questionnaire-score efter et års behandling [11].
- 4) Bronkietermoplastik, hvor der under bronkoskopi indføres et apparat, som opvarmer den omkringliggende luftvej til 65 grader, hvorved den glatte muskulatur forventes at gå til grunde, så den ikke kan være årsag til bronkospasmer [4, 12]. Behandlingen er eksperimentel og kan foretages på Odense Universitetshospital og Gentofte Hospital.
- 5) Anti-immunglobulin (Ig) E-behandling med omalizumab er fundet effektiv over for svær astma i kombination med helårsallergi. Behandlingen gives som subkutane injektioner med 2-4 ugers interval afhængig af kropsvægt og S-total IgE-koncentration. Behandling med omalizumab er omkostningsfuld og tidskrævende. I en cost-benefit-analyse har man påvist, at omalizumab kan være omkostningsbesparende hos ikke-rygere, der har været indlagt > 5 gange årligt trods maksimal astmabehandling [13]. I øjeblik-



FAKTABOKS

Behandling af astma individualiseres efter graden af symptomkontrol.

Målet er symptomfrihed og opretholdelse af normal lungefunktion.

Hos patienter med svært behandlelig astma kan systemisk kortikosteroid være en nødvendig del af behandlingen.

Omalizumab kan anvendes som behandling ved ukontrolleret allergisk astma.

Methotrexat virker steroidbesparende hos patienter med svær astma og bør overvejes.

TABEL 2

Eksempler på nye behandlingsmuligheder ved svær astma.

Generisk navn	Target	Terapi	Astmagrad
<i>Cytokinmediatorer</i>			
Dupilumab [14]	IL-4-receptor	Anti-IL-4- og anti-IL-13-antistof	Persisterende moderat-svær astma med eosinofili
Mepolizumab [15]	IL-5-receptor	Anti-IL-5-monoklonalt antistof	Svær astma med eosinofili
Lebrikizumab [16]	IL-13-receptor	Anti-IL-13-antistof	Svær astma med højt Th2-respons
Secukinumab [17]	IL-17-receptor	Anti-IL-17-antistof	Svært behandlelig astma
Golimumab [18]	Tumornekrosefaktor- α	Antitumornekrosefaktor- α -antistof	Svær astma med sinusitis eller bronkodilatorreversibilitet > 12%
<i>Antikolinergika</i>			
Tiotropium + LABA [10]	Acetylkolinreceptor	Acetylkolinreceptorantagonist	Ukontrolleret astma trods ICS og LABA
<i>Mastcelleinhæbende</i>			
Masitinib [19]	Tyrosinkinase	c-kit/PDGF-receptor – tyrosinkinaseinhibitor	Svært behandlelig kortikosteroidafhængig astma
<i>Toll-like receptor agonist</i>			
QbG10 [20, 21]	<i>Toll-like receptor 9</i>	<i>Toll-like receptor 9</i> -agonist	Persisterende allergisk astma
TLA [11]			Astma med helårsallergi
Bronkial termoplastik [12]		Radiofrekvensreduktion af glat muskulatur ved bronkoskopi	Svær refraktær astma

ICS = *inhaled corticosteroid*; IL = interleukin; LABA = *long-acting beta agonist*; PDGF = *platelet-derived growth factor*; Th2 = T-hjælpercelle type 2; TLA = *temperature regulated laminar airflow*.

TABEL 3

Studier af methotrexatbehandlet astma for prednisolonbesparende effekt.

	n	Gns. alder, år	Gns. prednisolondosis, mg		
			før methotrexat	efter methotrexat	reduktion
Mullarkey et al, 1988	13	49	24,8	16,6	8,2
Shiner et al, 1990	60	49	13,2	6,6	6,6
Dyer et al, 1991	10	54	13,1	8,37	4,73
Erzurum et al, 1991	17	53,8	20,2	12,2	8
Taylor et al, 1993	9	?	16,1	14,4	1,7
Trigg & Davies, 1993	12	49,7	17,5	10	7,5
Coffey et al, 1994	11	35,5	30,78	20,1	10,68
Steward et al, 1994	21	48	21,05	18,4	2,65
Kanzow et al, 1995	21	52	29,8	22,7	7,1
Hedman et al, 1996	12	46,9	10,9	7,9	3
Comet et al, 2005	39	56	17,3	7,8	9,5
Domingo et al, 2009	42	56	15,1	2,64	12,46
Samlet for alle studier	22	45,8	19,15	12,31	6,84

n = antal personer.

ket er ca. 150 patienter i Danmark i behandling med omalizumab for astma.

- 6) Immunmodulerende behandling med azathioprin, ciclosporin eller methotrexat, hvilket fortsat er på eksperimentelt plan [3]. Brugen af methotrexat er begrænset af den uhensigtsmæssige bivirkningsprofil med gastrointestinale, særligt hepatologiske samt hæmatologiske, teratogene

og i enkelte tilfælde pulmonale bivirkninger [4]. Behandling med methotrexat indgår ikke som en del af standardbehandlingen i GINA-guidelines, men er i 2012 blevet tilføjet som en mulighed hos udvalgte patienter under supervision af en astmaspecialist.

- 7) En række nye, små molekyler og monoklonale antistoffer er i forskellige udviklingsfaser og flere er tæt på markedsføring (Tabel 2).

METHOTREXAT SOM STEROIDBESPARENDE AGENS

Methotrexat virker ved at hæmme delingen af cellerne i kroppen og har dermed mest indflydelse på de celler, som har en hurtig omsætning, herunder celler, der er involveret i aktive immunologiske og inflammatoriske tilstande. Methotrexat hæmmer neutrofil granulocyt-rekruttering til et område med inflammation [22], hæmmer mastcellefunktioner [23], basofil granulocyt-aktivering [24] og makrofagaktivering [25] og er almindeligt anvendt til behandling af reumatoid arthritis og psoriasisarthritis [22].

Ved behandling med methotrexat er det nødvendigt at monitorere effekten; hos patienter med astma især mhp. at der ikke sker fald i FEV1 under den samtidige kortikosteroidreduktion, desuden skal omfanget af bivirkninger følges. Ofte forekommende og sjældent alvorlige bivirkninger er kvalme, opkastninger, mavesmerter, anoreksi, diarré, abnorme leverblodprøver, eksantem, stomatitis og let hårtab. Sjældent forekommende og alvorlige bivirkninger er pneumonitis, knoglemarvsdepression, nedsat nyrefunktion og lever-

cirrose. Samtidig folinsyretilskud nedsætter risikoen for bivirkninger. Patienterne bør kontrolleres med anamnese, objektiv undersøgelse og blodprøver til vurdering af værdierne for hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, P-kreatinin, alanin-aminotransferase samt P-albumin og differentialtælling [26].

Til belysning af methotrexat som supplement til behandlingen af patienter med svær astma er der publiceret 13 randomiserede, dobbeltblindede studier (Tabel 3). I 2009 blev der udgivet et Cochrane-review med enkelte metodiske problemer [27], og siden er et enkelt studie publiceret i 2009 [3]. Samlet set har man i studierne fundet en middelreduktion i kortikosteroiddosis på 35% (95% konfidens-interval: 0,27-0,45) ved brug af methotrexat som steroidbesparende agens.

Der er ikke generel effekt af methotrexat hos patienter med svær astma, men behandlingen kan forsøges i enkeltstående tilfælde under tæt monitorering af effekt og bivirkninger og med ophør af behandlingen ved bivirkninger eller manglende dokumenteret effekt. Beslutningen om tillæg af methotrexat til astmabehandlingen må bero på en individuel vurdering af fordele og risici for den enkelte patient, idet man ikke på baggrund af de foreliggende data kan konkludere, at methotrexat vil have effekt hos alle patienter med kortikosteroidafhængig astma. Methotrexat bør på baggrund af ovenstående – på trods af bivirkningsprofilen – overvejes på et tidligere tidspunkt hos udvalgte patienter som alternativ til andre behandlinger af svær astma.

NYE BEHANDLINGMULIGHEDER TILRETTELagt EFTER ENDOTYPE

Der er betydelig heterogenitet i populationen af astmapatienter. Astmapatienterne bør derfor ikke alene inddeles og behandles efter observerbare karakteristika (fænotype), men må i tillæg hertil i stigende grad inddeles efter endotype, som definerer subpopulationer af sygdommen med ensartede mekanismer og behandlingsrespons [28]. Flere kliniske forsøg har vist positive resultater, når behandlingen var tilrettelagt efter såvel patientens fænotype som endotype (Tabel 2). Forhåbentlig vil dette også være tilfældet i behandlingen af astmapatienter i klinikken.

KONKLUSION

Behandlingsmulighederne ved svært behandlelig astma er sparsomme, og patienterne ender ofte med høje doser systemisk kortikosteroid trods en særdeles negativ bivirkningsprofil eller med den nyere omkostningsfulde og tidskrævende behandling med omalizumab. På trods af at der findes nye og dyre behandlinger, kan svær astma behandles med methotrexat,

som bør overvejes som steroidreduktion hos udvalgte patienter under tæt monitorering af effekt og bivirkninger.

KORRESPONDANCE: Malene Knarborg, Agnetevej 22, 8680 Ry.
E-mail: maleknar@rm.dk

ANTAGET: 10. januar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. april 2014.

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/ (25. apr 2013).
2. Hilberg O, Munck A. Allergi i Danmark. København: Sundhedsstyrelsen, 2006:6.
3. Domingo C, Moreno A, Amengual MJ et al. Twelve years' experience with methotrexate for GINA treatment step 5 asthma patients. *Curr Med Res Opin* 2009;25:367-74.
4. Mathew J, Aronow WS, Chandy D. Therapeutic options for severe asthma. *Arch Med Sci* 2012;8:589-97.
5. Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:115-21.
6. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926-38.
7. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology and Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Attaining optimal asthma control: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:S3-11.
8. www.ginasthma.org/ (25. apr 2013).
9. Chipps BE, Zeiger RS, Dorenbaum A et al. Assessment of asthma control and asthma exacerbations in the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) observational cohort. *Curr Respir Care Rep* 2012;1:259-69.
10. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
11. Boyle RJ, Pedroletti C, Wickman M et al. Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012;67:215-21.
12. Castro M, Rubin AS, Laviolette M et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
13. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:265-9.
14. Wechsler ME. Inhibiting interleukin-4 and interleukin-13 in difficult-to-control asthma. *N Engl J Med* 2013;368:2511-3.
15. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
16. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
17. Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:958-72.
18. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleeker ER et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:549-58.
19. Humbert M, de Blay F, Garcia G et al. Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics. *Allergy* 2009;64:1194-201.
20. Beeh KM, Kannies F, Wagner F et al. The novel TLR-9 agonist QbG10 shows clinical efficacy in persistent allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:866-74.
21. Caruso M, Crisafulli E, Demma S et al. Disabling inflammatory pathways with biologics and resulting clinical outcomes in severe asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:393-402.
22. Suarez CR, Pickett WC, Bell DH et al. Effect of low dose methotrexate on neutrophil chemotaxis induced by leukotriene B4 and complement C5a. *J Rheumatol* 1987;14:9-11.
23. Ternowitz T, Bjerring P, Andersen PH et al. Methotrexate inhibits the human C5a-induced skin response in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1987;89:192-6.
24. Nolte H, Skov PS. Inhibition of basophil histamine release by methotrexate. *Agents Actions* 1988;23:173-6.
25. Hu SK, Mitcho YL, Oronsky AL et al. Studies on the effect of methotrexate on macrophage function. *J Rheumatol* 1988;15:206-9.
26. http://e-dok.rm.dk/edok/admin/GUI.nsf/desktop.html?Open (24. nov 2013).
27. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000391.
28. Lin TY, Poon AH, Hamid Q. Asthma phenotypes and endotypes. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:18-23.