

A SÚLYOS ASZTMA biológiai terápiája

Dr. Rónai Zoltán

MyClinic Magánklinika, Pécs

BEVEZETÉS

Mindjárt az elején fontos tisztázni, hogy a „biológiai terápia” fogalomkörébe számos eljárás tartozik: az oltások, a vér és a vérkomponensek adása, a specifikus allergénnel végzett immunterápia, a szomatikus sejtek és szövetek átültetése, a génterápia és a rekombináns fehérjékkel végzett kezelés mind ide sorolható. A hatóanyagok származhatnak különböző természetes – emberi, állati vagy mikrobiális – forrásokból, de előállíthatók biotechnológiai módszerekkel is. A továbbiakban ebben az összefoglalóban a „biológiai hatóanyagok” elnevezés alatt a monoklonális antitesteket értjük. Szemben a gyógyszerként alkalmazott kémiai vegyületekkel és kis molekulájú agonistákkal vagy antagonistákkal, a biológiai hatóanyagok egy specifikus helyhez, citokinhez vagy receptorhoz kötődnek, és ennek a szelektivitásnak köszönhetően ideálisak személyre szabott kezeléshez¹.

AZ ASZTMA ÉS KEZELÉSE

Az asztma az alsó légutak heterogén krónikus gyulladásos betegsége, amely világszerte csaknem 400 millió embert érint². Gyermekeknél ez a leggyakoribb krónikus betegség. Az asztmás betegek túlnyomó része önálló-

an vagy hosszú hatású hörgőtágítóval (LABA) kombinált inhalációs kortikoszteroid (ICS) kezelés mellett jól kontrollált, a betegek 5–10%-ánál azonban súlyos, kezelésre refrakter állapot alakul ki. A valós prevalencia azonban alacsonyabb lehet, mert ide vannak számolva az olyan esetek is, melyeknek a háttérben a rossz adherencia, a téves diagnózis vagy a kezeltetlen társbetegségek állnak³⁻⁵.

Bár a súlyos asztma az összes asztmás esetnek csak kis részét foglalja magában, mégis jelentős mértékben járul hozzá a kórházi ápolási napok és a halálozás növekedéséhez, az életminőség romlásához és az egészségügyi költségek emelkedéséhez⁶⁻⁹. A felnőttkori súlyossági osztályozások extrapolálása gyermekkorra számos ok miatt nehéz, kezdve a klinikai fenotípusok eltérésétől a légzésfunkciós paramétereken át a kezelésre adott válaszig. Éppen ezért az asztmás gyermekek körében észlelhető 2,5%-os súlyos asztma gyakoriság nem hasonlítható össze súlyos asztma felnőttkori előfordulási gyakoriságával¹⁰. Gyermekkorban a súlyos asztmás esetek ellátása a betegség ellátási költségeinek közel felét teszi ki, együttjár a halálozási kockázat növekedésével és a felnőttkori krónikus obstruktív tüdőbetegség fokozott kockázatával¹¹.

Az európai és az amerikai ajánlások^{12,13}, valamint az új GINA (Global Initiative for Asthma) egyértelmű kereteket adnak a felnőttkori és a gyermekkori súlyos asztma diagnosztizálására és kezelésére¹⁴. Azokat az egyértelműen asztmás betegeket kell súlyos asztmásnak tekinteni, akiknél az állapotot befolyásoló tényezők (pl. rossz adherencia, társbetegségek) kiiktatása után a súlyossági lépcső szerint alkalmazott kezelés mellett sem javul az asztma kontroll.

Az asztma kezelésének hosszú távú célja a tünetek kontrollálása, valamint a jövőbeni állapotromlások kockázatának, a visszafordíthatatlan légúti áramláskorlátozottságnak és a kezelés mellékhatásainak a csökkentése¹⁵. Az átfogó terápiás megközelítés nem gyógyszeres eljárásokat is magában foglal, többek között a kiváltó okok kerülését és az 1–5. lépcsőre osztott lépcsőzetes kezelést, a gyógyszerek (elsősorban az inhalációs kortikoszteroid) adagjának fokozatos emelésével, azt – a szisztémás kortikoszteroidok használata előtt – gyakran egy második kontrollerrel (β_2 agonistával, leukotrién receptor antagonistával vagy felnőtteknél teofilinnel) kombinálva¹⁵. Az inhalációs technika ellenőrzése és a komorbiditások értékelése szintén kulcsfontosságú tényezők az asztma kezelésében.

Az asztmás betegek 5%-a jut el az 5. kezelési lépcsőre, a szisztémás szteroidok használatához, és ha a tünetei ekkor sem válnak kontrollálttá, akkor az ERS/ATS kritériumok szerint súlyos asztmás betegeknak számít¹². A súlyos asztma jelentős terhet ró a betegekre, a családokra és az egészségügyi ellátórendszerre egyaránt. A kezelés a betegség heterogenitása, a komorbiditások, a kezelési módok összetettsége, valamint a nemzeti egészségügyi rendszerek közötti különbségek miatt nehéz.

A kórtani mechanizmusok jobb megértése a súlyos asztma kezelésének többféle megközelítését tette lehetővé, támogatva a biológiai hatóanyagokkal végzett célzott kezeléseket¹⁶. Ugyanakkor még mindig sok, további tisztázást igénylő kérdés van:

- kinél melyik biológiai hatóanyagot válasz-

szuk? (a fenotípusok mindegyik betegnél átfedést mutatnak)

- kinél milyen terápiás válasz várható?
- hogyan növelhető a kezelésre jól reagáló betegek aránya?
- mi a kezelés optimális időtartama?
- mi a kezelés optimális helyszíne (kórházban vagy otthon)?
- mekkora a kezelés költséghatékonysága?

FENOTÍPUSOK ÉS ENDOTÍPUSOK

Miközben egyre jobban feltárták az asztma kórmechanizmusának és terápiás válaszkészségének hátterét, fokozatosan váltotta fel az asztmát egyetlen entitásnak tekintő korábbi koncepciót az az asztma-modell, ami a betegséget egy komplex biológiai hálózat egyensúlyzavaraként értelmezi, és amelyben az egymástól jól megkülönböztethető, de egymással összefüggő immunológiai gyulladásos kórfolyamatokat számos külső és belső tényező befolyásolja¹⁷⁻²⁰. A felnőttkori súlyos asztma fenotípusainak meghatározását számos klinikai, funkcionális, morfológiai, gyulladásos, molekuláris és mikrobiomhoz kapcsolt paraméter segíti²¹⁻²³. Mindazonáltal a súlyos asztma fenotípusok nem feltétlenül kapcsolhatók össze bizonyos kórmechanizmusokkal; ezeket inkább a betegség endotípusai írják le.

A súlyos asztma esetén zajló immunológiai mechanizmusoknak három fő típusuk van: az ún. type-2 (T2) magas (T2 high), T2 alacsony (T2 low) és a kevert (T2 mixed) endotípusok, melyeken belül bizonyos genetikai, epigenetikai, metabolikus és neurogén jellemzők és remodelling folyamatok hasonlóak lehetnek^{18,23,24}.

Gyermekkorban a súlyos asztmát legtöbbször multiplex aeroallergén szenzibilizációval, allergiás náthával, ételallergiával, eozinofil légúti gyulladással, dohányfüst-expozícióval és légúti remodellinggel hozzák összefüggésbe²⁵⁻²⁷. Hasonlóan a felnőttekhez, a helyzet itt is meglehetősen heterogén²⁸⁻³⁰. Sajnos lényegesen kevesebbet tudunk a súlyos gyermekkori asztma endotípusairól és az ezekhez kapcsolódó bio-

markerekről. A felnőttkori súlyos asztma mechanizmusait ugyanis nem lehet extrapolálni a gyermekekre.

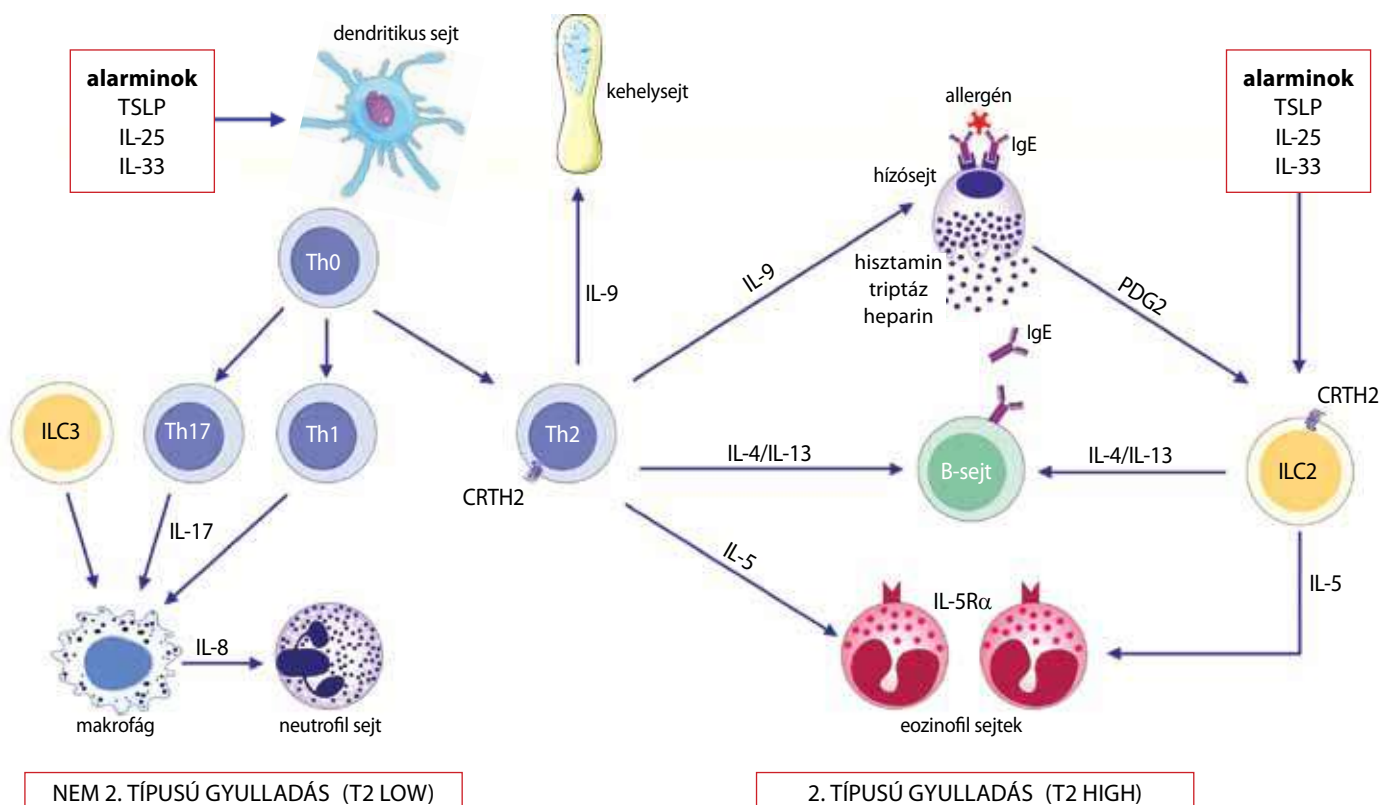
Gyermekek eozinofil asztmája esetén előfordulhat, hogy nem növekszik a T2 markerek szintje²⁷. A felnőttekkel ellentétben gyermekeknél az intraepithelialis neutrofil sejtek jelenléte jobb tüdőfunkcióval társult (39). A veleszületett epithelialis citokin (IL-33) és a sejtvonal negatív veleszületett lymphoid sejtek (ILC) potenciális szerepét szintén leírták^{31,32}.

A súlyos asztmás betegek rendszerint nagy dózisú ICS kezelést igényelnek, amihez még más hatóanyagokat is kell adni. Emellett gyakran használnak gyors hatású hörgőtágítót, és sokan kapnak per os szteroidot is lökésterápiában vagy a legsúlyosabb esetekben fenntartó kezelésként. Az életminőségük jelentősen romlik, és fennáll a veszélye a potenciálisan veszélyes mellékhatásoknak a tartós szteroidkezelés miatt. A kezelési lehetőségek ezen a súlyossági szinten korlátozottak, emelkedett a morbiditás és a mortalitás, így folyamatos a kutatás az újabb terápiás módok után.

A biológiai hatóanyagok megjelenése óriási előrelépést jelent a súlyos asztma kezelése terén. Figyelembe véve a T2 asztma célzott kezelési módjainak elérhetőségét, a súlyos asztma kezelésének megtervezése előtt fontos meghatározni, hogy a beteg az allergiás, az eozinofil vagy a nem-T2 fenotípusok melyikébe tartozik^{12,13}. Ez a megközelítés különböző biomarkerek – mint például a vérben vagy a köpetben levő eozinofilek, kilégzett nitrogén-monoxid (FeNO) és a klinikai szempontból jelentős immunoglobulin (Ig) E – mérésén alapul³³⁻³⁶.

AZ ASZTMA IMMUNOLÓGIÁJA

Az asztmás tünetek hátterében zajló gyulladásos folyamatokban a T-sejtek alcsoportjai fontos szerepet játszanak. Az egészséges légutakban fellelhető T-sejtek elsősorban Th1-sejtek. Az asztmás légutakban emelkedik a CD4+ sejtek száma, ezen belül is különösen a Th2-sejteké³⁷.



1. ábra: Az asztma patogenezisének vázlatos áttekintése és néhány jelenleg elérhető biológiai hatóanyag támadáspontja. Az allergének, a vírusok és a környezeti irritánsok aktiválják a légúti hámsejteket, melyek alarminokat (TSLP, IL-25, IL-33) bocsátanak ki, ezek pedig riadóztatják a dendritikus sejteket és/vagy a veleszületett limfoid sejtek 2-es típusát (ILC2). A Th2 sejtek és/vagy ILC2 sejtek aktivációja IL-4, IL-13, IL-5 és IL-9 kibocsátást indít be, ami létrehozza a 2. típusú (type 2 high) gyulladást. A környezeti irritánsok okozhatnak nem 2. típusú (type 2 low) gyulladást is – ún. nem-allergiás asztmát – az epithelialis sejtek és a makrofágok aktiválásával, a Th1, a Th17 és az ILC3 sejtek közreműködésével. CRTH2: a Th2 sejten expresszálandó kemoattraktáns receptor homológ molekula; ILC2: veleszületett limfoid sejt 2-es típusa; ILC3: veleszületett limfoid sejt 3-as típusa (Eyerich és munkatársai nyomán, átdolgozva)³⁹

A Th1 sejteknek fontos szerepük van a sejtes immunitásban és a fagocitafüggő gyulladásban. Differenciálódásukat az IFN- γ és az IL-12 serkenti, majd ezt követően a Th1-sejtekben is termelődik IFN- γ , IL-2 és TNF- β . A Th2 sejtek hozzák létre az antitestekre adott választ – az IgE-termelést, az eozinofil sejtek differenciálódását és aktiválását – és kulcsszerepük van az extracelluláris patogénekkal szembeni védekezésben³⁷. Differenciálódásukat az IL-4 serkenti, és jellemzőjük az IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 és IL-10 termelés. Ezek a Th2-citokinek hozzák létre és szabályozzák az asztmában megfigyelhető 2. típusú légúti gyulladást.

Az elmúlt években több új Th-sejt altípust írtak le. A Th17-sejtek fő citokinje az IL-17A, ami komoly szerepet játszik a baktériumok és gombák elleni védekezésben³⁸. A Th17-sejtek a gyulladás helyére hívják és aktiválják a neutrofil sejteket, egyrészt az IL-8 termelés révén, másrészt közvetetten a szöveti sejtek kolónia-stimuláló faktor (CSF) és IL-8 termelése útján. A Th17-sejtekben IL-17A mellett még IL-17F, IL-21, IL-22 és granulocita-monocita CSF (GM-CSF) is termelődik⁴⁰. Legújabban az IL-9-et termelő Th9-sejteket, és az IL-22-t termelő, antiinflammatorikus hatású Th22-sejteket írták le⁴¹.

Az interleukinek befolyásolása mára a súlyos asztma kezelésének alapvető célja lett (1. táblázat). Az interleukinek a citokin családon belül a jelátviteli molekulák egyik nagy csoportját képezik. Kezdetben olyan fehérjeként írták le őket, amit leukociták termelnek és a hatásukat is leukocitákon fejtik ki – innen a nevük. Időközben világossá vált, hogy számos más sejtben is termelődnek, pleiotróp természetük van és az egyes interleukinek tulajdonságai átfedést mutatnak. Az interleukinek többségét T-helper limfociták, monociták, makrofágok és endotelsejtek termelik. Az egyes interleukineknek saját nevük van, azonban több interleukin család is átfedésben van, és egyes interleukinek több családba is beletartoznak. Számos interleukinnel⁴² folynak vagy folytak korábban az asztma kezelése céljából vizsgálatok (2. táblázat)⁴⁷.

HOL LEHET BEAVATKOZNI?

IMMUNGLOBULIN E

Az omalizumab, az IgE elleni humanizált, monoklonális antitest volt az első biológiai alapú terápia, amely a klinikumban elérhető volt a 2000-es évek elején. Közepesen súlyos vagy súlyos allergiás asztma esetén alkalmazható 6 éves kortól, ha az IgE koncentráció 30 NE/L feletti. Az omalizumab megakadályozza az IgE kötődését a hízósejtek és a bazofil sejtek nagy affinitású receptorához (Fc ϵ RI), ezáltal blokkolja az ezek által gerjesztett allergiás reakciót. Emellett csökkenti a nagy affinitású IgE-receptorok expresszióját az hízósejteken⁴³. Számos randomizált klinikai és valós életben végzett vizsgálattal^{44,45} igazolták, hogy az omalizumab kb. 25%-kal csökkenti az asztma exacerbációk gyakoriságát, valamint a kórházi felvételek számát felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt⁴³. Az omalizumab csökkenti a vírusok okozta exacerbációkat is⁴⁸, valószínűleg azért, hogy növeli a dendritikus sejtek IFN- α termelését, ami antivirális hatású⁴⁹. Az omalizumab jól tolerálható, adásakor az anafilaxia kockázata alacsony (0,1-0,2)⁵⁰.

IL-2

Az IL-2 elsősorban az aktivált CD4+ T-sejtekben termelődik és serkenti az effektor T-sejtek és a Treg sejtek működését. Hat a Treg sejtek növekedésére, túlélésére és aktivitására⁵¹. Az eozinofil sejtek közvetlen kemoattraktánsa, de közvetetten is hat rájuk az IL-5 termelésen keresztül⁵². Az IL-2-nek eozinofil kemoattraktánsként fontos szerepe van. A tünetes asztmások hörgőmosó folyadékában emelkedik az IL-2 és a szolubilis IL-2R szintje, az atópiás asztmások hörgőnyálkahártyájában pedig megnő az IL-2R-pozitív limfociták száma. Tünetes asztmásoknál a hörgőmosó folyadék IL-2 koncentrációja korrelál a légúti eozinofília fokával és a FEV₁ értékkel⁵³. Adásakor, különösen aeroszolos bevitel esetén és korábbi asztmás anamnézis mellett súlyos köhögés, nehézlégzés, bronchokonstriktió jelentkezik⁵².

1. táblázat: A 2. típusú (T2 high) és a nem 2. típusú (T2 low) légúti gyulladás jellemzői asztmában

Asztma	Atópia	Légúti gyulladás	Köpet citológia	Természetes lefolyás
2. típusú gyulladás (T2 high)	atópiás	korai kezdetű allergiás eozinofil asztma	≥3% eozinofil sejt és <76% neutrofil sejt	<ul style="list-style-type: none"> • korai életkorban kezdődik • a legtöbb betegnél enyhe vagy közepesen súlyos asztma van; ritkán súlyos már gyermekkorban vagy romlik felnőttkorban
	nem atópiás	késői kezdetű nem-allergiás eozinofil asztma		<ul style="list-style-type: none"> • felnőttkori kezdet • kezdettől fogva súlyos
Nem 2. típusú gyulladás (T2 low)	nem atópiás	neutrofil	<3% eozinofil sejt és ≥76% neutrofil sejt	• felnőttkori kezdet
	nem atópiás	paucigranulocitás	<3% eozinofil sejt és <76% neutrofil sejt	• felnőttkori kezdet
	nem atópiás	kevert granulocitás	≥3% eozinofil sejt és ≥76% neutrofil sejt	<ul style="list-style-type: none"> • felnőttkori kezdet • kezdettől fogva súlyos

A 2. típusú légúti gyulladás az asztmában korai és későbbi kezdetű betegség formájában is jelentkezhet, a súlyossági fokok széles skáláján. A korai kezdetű allergiás asztma nagy része rendszerint enyhe, de ha az immunfolyamatok komplexebbé válnak, akkor a súlyosság fokozódik. A hagyományos allergiás elemek nélkül, későbbi életkorban jelentkező nem-allergiás eozinofil asztma gyakrabban lesz súlyosabb. A nem 2. típusú légúti gyulladás az asztma későbbi

A **daclizumab** a CD25+ T-sejtek IL-2 receptorának α CD25-alegysége elleni humanizált monoklonális antitest, ami blokkolja az IL-2 kötődését és meggátolja az ebből adódó immunológia aktivitást⁵⁴. Az IL-2R kóros T-sejteken található, például malignus limfómákban, autoimmun betegségekben vagy kilökődési reakció során. Mivel nagyon kevés normál, nyugvó sejten figyelhető meg IL-2R expresszió, így az IL-2R terápiás szempontból igen jó célpontnak tűnt⁵⁴. Ezen túlmenően *in vitro* vizsgálatokban igazol-

ták, hogy a daclizumab fokozza a dexametazon T-sejt aktivációt gátló hatását, ami arra utal, hogy szteroid-spóroló ágensként potenciális szerepe lehetne súlyos asztmában⁵⁴. Randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálatban 115 közepesen súlyos és súlyos asztmás betegnél daclizumab kezelés mellett kicsi, de statisztikailag szignifikáns FEV₁ javulást, a nappali asztmás tünetek csökkenését és alacsonyabb β_2 -agonista használatot figyeltek meg. A vizsgálat második szakaszában azonban, amikor

Klinikai és kórtani jellemzők	Patobiológia és biomarkerek	Kezelésre adott válasz	Komorbiditások
<ul style="list-style-type: none"> • allergiás tünetek/ismétlődő exacerbációk/szenzitivizáció/atópia • emelkedett vér eozinofil sejtszám, emelkedett eozinofil sejtszám a köpetben, emelkedett IgE, emelkedett vagy normál FeNO • családi halmozódás (genetikai tényezők szerepe) 	<ul style="list-style-type: none"> • specifikus IgE • Th2 citokinek • FeNO • Th2-vel kapcsolatos gének (17q12) • bazálmembrán megvastagodás • köpet és vér eozinofil sejtszám (≥ 300 sejt/mikroliter) 	<ul style="list-style-type: none"> • jól reagál inhalációs kortikoszteroidra és anti-IgE-re 	<ul style="list-style-type: none"> • allergiás rhinitis • allergiás dermatitis
<ul style="list-style-type: none"> • sinusitis • kevésbé allergiás • ismétlődő exacerbációk • emelkedett FeNO és szérum IgE • a rövid kórlefordulás ellenére csökkent a légzésfunkció 	<ul style="list-style-type: none"> • kortikoszteroid refrakter eozinofília • IL-5 • FeNO • köpet és vér eozinofil sejtszám (≥ 300 sejt/mikroliter) 	<ul style="list-style-type: none"> • inhalációs kortikoszteroidra refrakter vagy csak nagyobb dózisok hatásosak/orális szteroidra lehet szükség • jól reagál anti-IL-4/IL-13 és anti-IL-4Rα kezelésre 	<ul style="list-style-type: none"> • krónikus rhinosinusitis • orrpolipózis
<ul style="list-style-type: none"> • alacsony FEV1 • fokozott légcsapdaképződés • bakteriális fertőzések • emelkedett köpet eozinofil sejtszám • súlyos légúti obstrukció 	<ul style="list-style-type: none"> • Th17 hatások • IL-8 • köpet neutrofil sejtszám 	<ul style="list-style-type: none"> • kortikoszteroidra érzéketlen (a szteroidok a neutrofil apoptózis gátlásán és a neutrofil aktiváció fokozásán keresztül növelhetik a légúti neutrofilfiát) • jól reagál a leukotrien-antagonistákra és a makrolidokra (felnőtt- és gyermekkorban egyaránt) 	<ul style="list-style-type: none"> • légúti infekciók • elhízás • dohányzás • levegőszennyezés
???	???	???	
<ul style="list-style-type: none"> • magas FeNO • granulómák • emelkedett eozinofil és neutrofil sejtszám a köpetben 	<ul style="list-style-type: none"> • FeNO • köpet eozinofil és neutrofil sejtszáma 	???	

életkorban induló formáira jellemző, ezek közé tartozik a neutrofil, paucigranulocitás és kevert granulocitás asztma. A köpet citológián alapuló beosztás *Demarche és munkatársai* közleményén alapul⁴⁶. (FeNO: frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid; FEV1: az első másodpercben mért erőltetett kilégzési térfogat; IL: interleukin; IgE: immunoglobulin E; Th2: 2. típusú T-helper sejt; Th17: 17. típusú T-helper sejt (*Godar és munkatársai* nyomán)⁴⁷

az addigi ICS adagot fokozatosan csökkentették, a javulás nem maradt meg. Az aktív kar 88 daclizumabbal kezelt betegéből háromnál észleltek mellékhatást: egyik esetben az első dózis beadása után légzésleállással járó, gépi lélegeztetést igénylő anafilaxiás reakció, a másik esetben az első dózis beadása után varicella zoster okozta meningitis és myelitis, a harmadik esetben pedig a kezelést követő negyedik hónapban emlőkarcinóma alakult ki⁵⁵. A gyógyszer fejlesztését leállították.

IL-5

Az IL-5-öt Th2-sejtek, hízósejtek, eozinofil sejtek, természetes ölü sejtek és más nem hematopoetikus sejtek (pl. epitelsejtek) termelik. Receptora (IL-5R) az eozinofil sejteken, a bazofil sejteken és a B-limfociták egyik alcsoportján található meg. Az IL-5 hatással van a bazofil sejtek és a hízósejtek fejlődésére és működésére, valamint serkenti az eozinofil sejtek proliferációját, differenciálódását, toborzását és növeli a túlélésüket⁵⁶. Az eozinofil sejtek feltételezhetően

kulcsszereppel bírnak az asztmás légúti gyulladás létrejöttében. A betegek légúti nyálkahártyájában, valamint perifériás vérében, hörgőmosó folyadékában és hörgőbiopsziás mintájában egyaránt kimutathatók. A köpet-eozinofília szokásos lelet asztmában, ICS kezelés esetén a betegek közel felénél kimutatható, a tünetes, kezeletlen asztmásoknál pedig 60–80%-ban. A magas eozinofil sejtszám rossz asztmakontrollal társul⁵³. Mindezek különösen izgalmas terápiás opcióvá teszik az IL-5 blokkolását.

Állatkísérletekben igazolták az IL-5 szerepét asztmában. IL-5 vagy IL-5R α deficiens egerekben antigén-szenzitizáció és allergén-provokáció után csökkent bronchiális hiperreaktivitást és kisebb mértékű pulmonális eozinofiliát írtak le. Egér, tengerimalac és majom asztma-modellekben antigén-inhaláció előtt anti-IL-5-öt adva csökkent a légúti hiperreaktivitás⁵⁶.

Asztmás betegeknél – a betegség súlyosságával jól korreláló mértékű – fokozott IL-5 expresszió mutatható ki a hörgőmosó folyadékban és a hörgőbiopsziás mintákban. Egy *in vivo* vizsgálatban igazolták, hogy az IL-5 eozinofil infiltrációt és eozinofil aktivációt vált ki az asztmás légutakban. Nyolc enyhe atópiás asztmás betegnek bronchoszkópia során két különböző tüdőszegmentumba IL-5-öt, illetve fiziológiás sóoldatot fecskendeztek, majd 24 óra múlva újabb bronchoszkópia történt. A sóoldattal átöblített szegmentumokban nem történt változás, ezzel szemben az IL-5-tel kezelt szegmentumokban jelentős eozinofília és fokozott eozinofil kationos protein szint alakult ki, ami az eozinofil sejtek aktiválódására utal. Az enyhe atópiás asztmában alkalmazott anti-IL-5 kezelés csökkenti az eozinofil sejtek TGF- β expresszióját és csökkenti a retikuláris bazálmembránban a remodelling részeként zajló extracelluláris mátrix fehérje expressziót⁵⁷.

Asztmában a két anti-IL-5 monoklonális antitesttel, a reslizumabbal és a mepolizumabbal, illetve az IL-5 receptor α -lánc elleni monoklonális antitesttel (IL-5R α), a benralizumabbal végeztek vizsgálatokat.

A **mepolizumab** nanomólos koncentrációban gátolja az IL-5 receptor bioaktivitását azért, hogy megakadályozza az IL-5 kötődését az eozinofil sejtfelszínen expresszáldott IL-5 receptor komplex α -láncához, ezáltal gátolva az IL-5 jelátviteli utat és csökkentve az eozinofilek termelődését, valamint túlélését⁶⁵. Súlyos, refrakter eozinofil asztmában szenvedő felnőttek, serdülők, illetve 6 éves és annál idősebb gyermekek kiegészítő kezelésére javallott⁶⁸. Azoknak a súlyos asztmás betegeknek adható, akiknél a vér eozinofil sejtszáma legalább 150 sejt/ μ L. Célzottan a perzisztáló légúti eozinofiliás betegeknél alkalmazva 50%-kal csökkenti az asztma-exacerbációk számát, emellett kis mértékben javítja légzésfunkciót (FEV₁), valamint az életminőséget^{68,69}. Sztteroiddependens asztma esetén mepolizumab adásakor a felére csökkenthető a sztteroid adagja úgy, hogy közben csökken az exacerbációk gyakorisága és kontrollált marad az asztma⁷⁰. A mepolizumab biztonságossági profilja hasonló a placebohoz. A mepolizumab az egyetlen anti-IL5 kezelés, amely erőteljes és tartós exacerbáció csökkentő hatást mutatott akár 4,8 éven át⁷¹.

A **reslizumab** olyan monoklonális ellenanyag, amely az IL-5-höz kötődik, megakadályozva annak kapcsolódását a receptorához⁶⁵. Azoknak a súlyos asztmás betegeknek adható, akiknél a vér eozinofil sejtszáma legalább 400 sejt/ μ L. Csökkenti az asztma exacerbációk gyakoriságát és javítja a FEV1-et 4 héten belül, ha a vér eozinofil sejtszáma ≥ 400 sejt/ μ L; továbbá javítja az életminőséget is⁶⁶. A reslizumab az egyetlen intravénásan adandó monoklonális ellenanyag, az adagolása a testsúlyhoz igazodik. A reslizumab jól tolerálható, biztonságossági profilja hasonló a placebohoz, bár beszámoltak három anafilaxiás esetről⁶⁷.

A **benralizumab** az IL-5 receptor α -lánc elleni monoklonális antitest, ami csökkenti a keringő és a szöveti eozinofil és bazofil sejtek számát, és *in vitro* fokozza az eozinofil apoptózist. Az afukozilációjának köszönhetően kölcsönhatásba lép a természetes ölő (NK) sejteken

található FcγRIIIa receptorral, és egy antitest-függő, sejtközvetített citotoxicikus reakció (ADCC) jön létre, ami az eozinofil sejtek számának gyors csökkenését eredményezi a perifériás vérben és a légúti nyálkahártyában egyaránt⁵⁸. A kezelés első napján a perifériás vér eozinofil sejtjeinek száma 100%-kal, azaz nullára csökkent, szemben a placebo-kar 0%-os csökkenésével⁵⁹. A légúti nyálkahártyában 12 hetes kezelés után 96%-os eozinofil sejtdepláció volt (96% a kezelt vs. 47% a placebo-csoportban, $P=0,06$)⁵⁹.

Kiegészítő fenntartó kezelésként javallott azoknál a súlyos eozinofil asztmában szenvedő felnőtt betegeknél, akiknek az asztmája nem megfelelően kontrollált nagy dózisu inhalációs kortikoszteroidok és a hosszú hatású β-agonisták adása mellett sem⁶⁰.

A benralizumab a többi IL-5-re ható biológiai hatóanyaghoz hasonlóan csökkenti az exacerbációk gyakoriságát, különösen ≥ 300 sejt/ μ L eozinofil sejt szám esetén⁶¹. A benralizumab kezelés második évében a betegek 74%-ánál egyetlen exacerbáció sem fordult elő. A benralizumab jelentősen csökkenti az orális kortikoszteroid (OCS) igényt. A betegek 56%-ánál megszűnt az OCS használat^{60,62}. A benralizumab kezelés megkezdése után a kortikoszteroidok dózisának csökkentését fokozatosan kell végrehajtani, hirtelen abbahagyás nem javasolt⁶⁰.

A benralizumab biztonságossági profilja megnyugtató⁶⁰. A hatóanyagot több mint 10 éve, 2008 óta vizsgálják az asztmában⁶³. A betegek jól tolerálják⁶⁰, a mellékhatások előfordulása hasonló a placeboval kezeltékéhez⁶⁰. A leggyakoribb mellékhatás a fejfájás és a pharyngitis volt⁶⁰. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (fájdalom, eritéma, viszketés, papula) gyakorisága 2,2% volt, a placebo-csoportban ugyanez 1,9% gyakorisággal fordult elő. Az eozinofil sejtek 2 éven át fennálló deplációja mellett sem jelentkeztek biztonságossági problémák^{61,64}.

IL-4 ÉS IL-13

A Th2-sejtek által termelt IL-4 és IL-13 funkcionális és strukturális hasonlóságot mutat. Mindkettő kimutatható az asztmás betegek hörgőmosó folyadékából, és mindkettőnek a termelése indukálható allergénprovokációval. A receptoraik is nagyon hasonlóak. A nagy affinitású IL-4 receptorok nagy számban találhatóak az aktivált B- és T-sejteken, de megtalálha-

tóak makrofágokon, hízósejteken, endotelsejteken, epitelsejteken, fibroblasztokon, izomsejteken és hematopoetikus progenitor sejteken is. Mindkét interleukin nagy affinitást mutat az IL-4Rα/IL-13Rα1 receptor-komplex irányába, és fontos szerepük van az allergiás kaszkádban⁷².

Az IL-4 és az IL-13 indukálja a B-sejtek IgE-termelését. Az atópiás egyének szérumban az IL-4 szint emelkedett, és a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben háziporátka-allergén hatására fokozott IL-4 termelés mutatható ki. Az IL-4 deficiens egerekben jelentősen csökken az antigén-indukált eozinofil sejt beáramlás. Az egér asztma-modellekben az IL-4 és az IL-13 egyaránt légúti hiperreaktivitást és a váladéktermelés fokozódását váltja ki⁷³.

Mind az IL-4, mind az IL-13 köthető a szubepiteliális fibrózishoz és a remodellinghez. Súlyos asztmában IL-4 és IL-13 stimuláció hatására a fibrociták nagyobb mennyiségű extracelluláris mátrix molekulát szekretálnak. Az IL-13 emellett fokozza a bronchiális epitelsejtek periosztin szekrécióját. A periosztin eredetileg egy oszteoblaszt sejtvonalból izolált extracelluláris fehérje, ami az asztmás hörgőnyálkahártya epitelsejtjeiben fokozott mértékben termelődik és hozzájárul a szubepiteliális fibrózishoz. Az IL-13 blokkolása allergiás asztmás egér-modellben jelentősen csökkenti a bronchiális hiperreaktivitást, az eozinofil infiltrációt, a szérumban IgE-szintet, a proinflammatorikus citokinek termelését és a remodellinget. Az anti-IL-13 monoklonális antitest meggátolja a betegség krónikussá válását perzisztáló asztma-modellben⁷⁴.

Az állatkísérletes eredmények biztatóak. Az IL-4Rα blokkad hatására csökken a bronchiális hiperreaktivitás, csökken a hörgőmosó folyadékban a limfocitaszám, az eozinofil sejtek pedig csaknem teljesen eltűnnek. Azokban az egerekben, melyekből az IL-4 és az IL-13 is hiányzott, vagy IL-4 antagonistával kezelték őket, jelentősen csökkent az IgE szint. Placebo-kontrollált vizsgálatban 8 atópiás asztmás betegnél humán rekombináns IL-4 inhaláció után nőtt a bronchiális hiperreaktivitás és a köpet eozinofília⁷².

A **dupilumab** az IL-4α receptorokat célozza meg, és blokkolja az IL-4 és az IL-13 jelátvitelét. Közepesen súlyos és súlyos asztmás betegeken tesztelték. Körülbelül 50% -kal csökkenti az asztma exacerbációk gyakoriságát és jelentősen javítja a légzésfunkciót (FEV₁) 2

héten belül T2 (high) biomarkerek (vér eozinofil ≥ 150 sejt/ μ L és FeNO ≥ 25) esetén⁷⁵. A szteroid-függő asztmásoknál a dupilumab 70%-kal csökkentette a szteroid igényt, amihez az exacerbációk gyakoriságának 60%-os csökkenése és a légzésfunkció javulása társult⁷⁶. A dupilumab biztonságossági profilja jó, az injekció beadásának helyén lokális reakció előfordulhat, illetve átmeneti eozinofil sejtszám emelkedést figyeltek meg.

A **lebrikizumab** egy anti-IL-13 monoklonális antitest, melyet randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálatban 219 – inhalációs szteroid mellett rosszul kontrollált – asztmás betegnek adtak havonta infúzióban 6 hónapon át. Csupán enyhe légzésfunkciós javulást tapasztaltak a 12. héten, ami a 24. hétre már el is tűnt. Az alcsoport-analízis során kiderült, hogy azoknál a betegeknél javult nagyobb mértékben a légzésfunkció, akiknek magasabb kiindulási periosztin szintjük volt. A vizsgálat rámutatott arra, hogy súlyos asztma esetén különösen fontos a személyre szabott kezelés, és ez esetben a periosztin szint alapján kell kiválasztani a betegeket. Asztma esetén a további fejlesztést leállították⁷⁷.

A **pascolizumab** is egy humanizált anti-IL-4 monoklonális antitest, gátolja az IL-4 kötődését és csökkenti az IL-5 szintézist, a Th2-sejt aktivációt és az IgE szintet. A majmokon végzett vizsgálatok ígéretesek voltak, azonban a humán fázis-I. vizsgálatban 24 enyhe és közepesen súlyos asztmás betegnél nem tapasztaltak klinikailag releváns hatást, így a fejlesztést leállították⁷⁸.

Az **altrakincept** és a **nuvance** inhalációs rekombináns humán IL-4 receptor fragmentumok, melyek kompetitíven gátolják az IL-4 kötődését. Az enyhe és közepesen súlyos asztmásoknál végzett korai vizsgálatok biztató eredményeket adtak. Egyszeri adagjuk után kismértékű, de szignifikáns légzésfunkciós javulást és frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid (FeNO) csökkenést figyeltek meg. Ezután kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálatban 62 beteggel 12 héten át hetente egy alkalommal lélegeztettek be porlasztott IL-4R-t vagy placebót, és kimutatták, hogy az aktív karban a kortikoszteroid elvétele után is megmaradtak a jó légzésfunkciós értékek és a tüneti pontszámok sem romlottak. A többi vizsgálatban azonban már nem tudtak hasonló előnyöket kimutatni, így a fejlesztését leállították⁷⁹.

A **pitrakinra** egy rekombináns IL-4, ami az IL-4R α 1-hez kapcsolódva gátolja az IL-4 és az IL-13 kötődé-

sét. Majom asztma-modellben a tartósan adagolt pitrakinra csökkentette a bronchiális hiperreaktivitást, azonban a légúti eozinofíliára nem volt szignifikáns hatással. Kimutatták, hogy az ismételt adagolás során anti-pitrakinra IgG antitestek termelődtek⁸⁰.

Két fázis-IIa. kettős-vak, placebo-kontrollált, párhuzamos csoportos vizsgálat történt atópiás asztmás betegeknek 4 héten át adott szubkután és inhalált pitrakinrával. Mindkét vizsgálatban javult a FEV₁, de ez csak inhalációval bevitt pitrakinra esetén volt szignifikáns, és itt a FeNO is szignifikánsan javult. Egyik csoportban sem változott a bronchiális hiperreaktivitás⁸¹.

Egy fázis-IIb. vizsgálat is zajlott inhalációs pitrakinrával 534 nem kontrollált, közepesen súlyos és súlyos asztmás betegnél, melyből kiderült, hogy csak három alcsoportnál van klinikailag releváns hatás: eozinofil asztma esetén, az IL-4R egy specifikus mutációjakor, valamint magas kiindulási FeNO esetén. Ezekben az alcsoportokban a nagy dózisú pitrakinra csökkentette az exacerbációk gyakoriságát. Ez arra utal, hogy az IL-4/IL-13 gátlása csak bizonyos asztma fenotípusoknál hoz eredményt⁸².

IL-9

Az IL-9-et a T-sejtek és a hízósejtek növekedési faktorként azonosították egerekben. A CD4+ T-sejtek termelik, amit az IL-2, az IL-4 és a TGF- β serkent, az IFN- γ pedig gátol. Az IL-9-et fokozott mértékben termelő transzgenikus egerekben nagyobb bronchiális hiperreaktivitás, kifejezett pulmonális eozinofília és emelkedett IgE szint figyelhető meg az egészséges kontrollokhoz képest. Az IL-9 termelő sejtek, elsősorban a Th9-sejtek számának csökkenésekor az allergiás gyulladás intenzitása is csökken⁸³. Asztmás betegekben az IL-9 fokozza a váladéktermelődést. Allergén-provokáció hatására a hörgőmosó folyadékban nő az IL-9 koncentráció. Az asztmás betegek hörgőbiopsziás anyagában lényegesen magasabb az IL-9 mRNS expresszió, és mértéke korrelál a bronchiális hiperreaktivitással⁸⁴. Az IL-9 ellenes monoklonális antitest, az **enokizumab** esetén két fázis-I. dózismeghatározó vizsgálat történt, melyekben intravénás és szubkután adás mellett is megfelelő biztonságossági profil igazolódott⁸⁵. Két fázis-II. vizsgálat is történt, melyekben ritkább exacerbációkat, javuló terhelés utáni légzésfunkciós paramétereket és az asztmakontroll javulását észlelték. Az IL-9 és a

2. táblázat: A közepesen súlyos és súlyos 2. típusú (T2 high) asztma kezeléséhez kipróbált biológiai hatóanyagok (Godar és munkatársai nyomán)⁴⁷

Célpont	Érintett sejtek	Hatóanyag	Hatóanyag jellemzői	Hatásmechanizmus	Fejlesztés stádiuma
IgE	hízósejtek bazofil sejtek	omalizumab	IgG1 κ (humanizált)	az IgE C ϵ 3 doménjére hat	forgalomban van
IL-13	strukturális sejtek makrofágok B sejtek	lebrikizumab	IgG4 κ (humanizált)	specifikusan az IL-13-ra hat	asztmában a fejlesztése leállt
		tralokinumab	IgG4 λ (humán)		fázis 3
IL-4R α / IL-4	strukturális sejtek T sejtek makrofágok B sejtek	dupilumab	IgG4 λ (humán)	specifikusan az IL-4R α -ra hat, gátolja az IL-4 és az IL-13 jelátviteli útjait	forgalomban van
		pitakinra	15 kDa rekombináns humán IL-4 variáns	gátolja az IL-4 és/vagy az IL-13 kapcsolódását az IL-4R α -hoz	asztmában a fejlesztése leállt
		altrakinecept	a humán IL-4R α 54 kDa szolubilis rekombináns extracelluláris része	specifikusan az IL-4-et inaktiválja más sejtek aktiválása nélkül	asztmában a fejlesztése leállt
		AMG 317	IgG2 κ (humán)	specifikusan az IL-4R α -ra hat, gátolja az IL-4 és az IL-13 jelátviteli útjait	asztmában a fejlesztése leállt
IL-5	eozinofil sejtek	mepolizumab	IgG1 κ (humanizált)	specifikusan az IL-5-re hat	forgalomban van
		reslizumab	IgG4 κ (humanizált)	specifikusan az IL-5-re hat	forgalomban van
IL-5R α	eozinofil sejtek bazofil sejtek	benralizumab	afukozilált IgG1 κ (humanizált)	az IL-5R α -t expresszáló sejtekhez kötődik és antitest-mediált celluláris toxicitás révén azok deplécióját indukálja	forgalomban van

IgE: immunoglobulin E; IgG: immunoglobulin G; IL: interleukin; IL-4R α : interleukin-4 receptor alfa; IL-5R α : interleukin-5 receptor alfa.

Th9-sejtek fontos szerepet játszanak az allergiás asztmában, ezért fontos terápiás célpontot jelentenek⁸⁶.

IL-17

Az IL-17 egy proinflammatorikus citokin, a szekrécióját az IL-23 indukálja, és az IL-17R receptoron keresztül hat. Hatása az allergiás reakciókhoz kapcsolódik, indukálja az IL-6, a GM-CSF, az IL- β , a TGF- β és a TNF- α termelését⁸⁷. A Th17-sejteket, melyek többek között IL-17-et is szekretálnak, csak nemrég azonosították a T-limfociták alcsoportjaként súlyos asztmás betegektől nyert hörgőbiopsziás mintákban.

Az IL-17F az asztmás légutakban expresszálódik és mennyisége korrelál a betegség súlyosságával. Emelkedett IL-17 szintet találtak az allergiás asztmás betegek köpetében, hörgőmosó folyadékában és perifériás vérben is. Az emelkedett IL-17 szint légúti neutrofiliaival, bronchiális hiperreaktivitással, fokozott váladéktermeléssel társul, és mértéke korrelál a szteroid rezisztenciával, illetve a betegség súlyosságával. IL-17 deficiens egerekben csökkent a bronchiális hiperreaktivitás és a T-sejt dependens antitesttermelés. Az IL-17 *in vitro* fokozza a humán hörgőepitelsejtek neutrofil kemoattraktáns termelését és szekrécióját⁸⁸.

Az IL-17 indukálta szteroid-inszenzitivitás a légúti epitelsejtekben foszfatidil-inozitol-3-kináz közvetítésével jön létre, és összefügg a hiszton-deacetiláz-2 aktivitásának csökkenésével is⁸⁹. Az IL-17 különösen fontos szereplője lehet a neutrofil asztmának, és a szteroid-inszenzítív Th2-típusú asztmáknak⁹⁰.

HOL TARTUNK MA?

A randomizált klinikai vizsgálatok fő eredménye az asztma exacerbációk számának csökkenése és/vagy az orális szteroidmegtakarító hatások, valamint a kórházi felvételek számának csökkentése volt. Ezzel szemben más fontos klinikai paraméterek, például a tüdőfunkció javulása nem annyira meggyőző. Omalizumab esetén a légzésfunkció csak minimális vagy nem egyértelmű javulást mutatott⁹¹. Az anti-IL-5/5R α antitest családban a közelmúltban végzett Cochrane-áttekintő vizsgálat kicsi (0,08 és 0,11/L közötti), de szignifikáns javulást mutatott a hörgőtágító adása előtt mért FEV₁-ben⁶⁹. Egy dupilumabbal végzett fázis III vizsgálat során a kezelés 12. hetében a FEV₁ 0,32/L-t elérő emelkedését mutatták ki⁷⁵. Ezek a tanulmányok kiemelik, hogy további vizsgálatokra van szükség a biológiai hatóanyagok tüdőfunkcióra kifejtett hatásainak értékeléséhez. Az összes fent említett biológiai hatóanyag jó biztonsági profilú. Mivel azonban mindegyikük beavatkozik az immunrendszer működésébe, és a betegek rendszerint hosszú ideig kapják ezeket, az orvosoknak figyelniük kell az esetleges hosszú távú immunmoduláló hatásokra. A biológiai hatóanyagok közül anti-IgE kezeléssel van a legtöbb hosszú távú bizonyíték, és ezek semmilyen problémára nem utalnak. Még nincsenek hosszú távú adatok az anti-IL-5/5R α és az anti-IL-4-R α esetén. Itt nem szabad megfelekednünk ezeknek a célpontoknak a biológiai funkciójáról: az eozinofil sejteknek például sokféle feladatuk van⁶⁵, nemcsak effektor sejtek, hanem a szövetek homeosztázisában is részt vesznek, ezért sokkal szélesebb szerepük van az allergiás gyulladásban és fégfertőzések esetén, mint az eddig feltételezték^{65,92}.

HOGYAN VÁLASSZUNK BIOLÓGIAI HATÓANYAGOT?

A legmegfelelőbb biológiai terápia kiválasztása komoly kihívást jelent^{91,93,94}. A kezelés megkezdése előtt újra meg kell határoznunk az asztma súlyosságát, az asztma diagnózisát, a társbetegségeket és a beteg terápiás együttműködését. A rendelkezésre álló biológiai hatóanyagok: az anti-IgE, az anti-IL-5/5R α és az anti-IL-4R α – ezek közül kell választanunk.

Mivel nincsenek olyan randomizált klinikai vizsgálatok, amelyek közvetlenül összehasonlíthatják ezeket a biológiai terápiákat, ezért a lehető legpontosabban meg kell határozni a beteg fenotípusát és endotípusát, hogy a lehető leghatékonyabb és legbiztonságosabb kezelést tudjuk kiválasztani³⁹.

Első lépésként el kell dönteni, hogy 2. típusú vagy nem 2. típusú asztmáról van szó, majd meg kell határozni a szub-endotípust: allergia túlsúlyos, eozinofil túlsúlyos, bronchiális hiperreaktív, vagy váladék túltermelődéses asztmát kell-e kezelnünk.

Az allergia túlsúlyos fenotípus, azaz korai életkorban kezdődő asztma, allergiás tünetek a kórelőzményben és/vagy klinikailag jelentős prick-teszt pozitívitás, 100 IU/mL feletti IgE, allergiás nátha egyidejű fennállása, közepes vagy magas FeNO érték és alacsonyabb eozinofil sejtszám (<300 sejt/ μ L) esetén omalizumab lehet az elsőként választandó kezelés, aminek a hatásossága és biztonságossága igazolt³⁹.

Eozinofil túlsúlyos fenotípus, azaz későbbi életkorban induló asztma, allergiás kórelőzmény hiánya, normál IgE és magas eozinofil sejtszám (\geq 300/ μ L) esetén az anti-IL-5/5R α csoportból érdemes elsőként hatóanyagot választani³⁹.

Az allergiás/eozinofil overlap csoportba sorolt, mindkét szubendotípus jellemző paramétereit mutató betegeknél az anti-IgE vagy az anti-IL-5/5R α hatóanyagok egyaránt választhatók. Az anti-IgE hatékony még azoknál a betegeknél is, akiknél a vér eozinofil sejtszáma a 16. héten \geq 300/ μ L⁹⁵, és hosszú távon is biztonságosnak bizonyult, még terhesség alatt is⁹⁶.

A 16 hetes anti-IgE terápia hatékonyságának értékelésére jól dokumentált stratégia van, az anti-IL-5/5R α kezelés esetére viszont ez még nincs kidolgozva⁹⁷. Mivel az anti-IL-5 kezelés azoknál a betegeknél is hatékony lehet, akiket korábban anti-IgE-vel kezeltek, észszerűnek tűnik az anti-IgE terápiás hatékonyságának értékelése 16 hét után annak eldöntésére, hogy ezt folytassa-e tovább a beteg, vagy váltsunk az anti-IL-5/ IL-5R α kezelésre⁹⁸.

Még nem állnak rendelkezésre az anti-IgE, az anti-IL-5/5R α vagy az anti-IL-4R α közötti váltások eredményességét alátámasztó klinikai vizsgálati adatok. A magas vér eozinofil sejtszám és a kórelőzményben szereplő gyakori exacerbációk arra utalnak, hogy a beteg jól fog reagálni az anti-IL5/5R α monoklonális antitestekre, melyek mind hasonló mértékben képesek csökkenteni az exacerbációk gyakoriságát. 7A terápiaválasztáskor így a vér eozinofil sejtszám, az orrpolipózis megléte vagy hiánya, valamint a testsúly alapján kell meghozni a döntést⁹⁹. Azoknál a betegeknél, akiknek több olyan klinikai tünete és a panasza van, ami az IL-4 és IL-13 hatásának tudható be (pl. kehelysejt hiperplázia, fokozott váladéktermelés, simaizomkontrakció és hiperreaktivitás eozinofil sejtek beáramlásával), különösen jó hatású lehet a dupilumab kezelés^{75,91}.

A SZEMÉLYRE SZABOTT KEZELÉS JÖVŐJE

Komoly kutatói érdeklődés van a 2. típusú gyulladással járó (T2 high) asztma célzott kezelése iránt. Ezen belül is kiemelt figyelmet kaptak az alarminok. Bár ezeknek a hámsejt eredetű citokineknek a termelését számos inger kiválthatja, ideértve a környezeti és a mikrobiális eredetű triggereket is, a Th2 és az ILC2 sejtek aktiválásában betöltött kulcsfontosságú szerepük ígéretes célponttá tette őket a 2. típusú gyulladás kezelésében³⁹.

A **tezepelumab**, ami a TSLP-re (thymic stromal lymphopoiectin) hat, az eozinofil sejtszámtól és a FeNO-tól függetlenül csökkentette az asztma exacerbációk gyakoriságát közepesen

3. táblázat: A biológiai hatóanyagok hatása az exacerbációk előfordulási gyakoriságára¹⁶

Hatóanyag	IRR	95% CI
omalizumab	0,56	0,40–0,77
benralizumab	0,53	0,39–0,72
reslizumab	0,46	0,37–0,58
mepolizumab	0,49	0,38–0,66
dupilumab	0,44	0,32–0,59

IRR: incidence rate ratio; CI: konfidencia intervallum

sen súlyos asztmás betegeknél¹⁰⁰. Az IL-33-ra közvetlenül vagy a receptorán keresztül ható (anti-ST2) kezelés ugyancsak klinikai fejlesztés alatt áll.

Érdekes új megközelítés a monoklonális antitestek légúti bejuttatásának optimalizálása. Jelenleg állatkísérletekben vizsgálják az IL-13-ra ható porlasztott biológiai hatóanyag hatásosságát¹⁰¹.

Ígéretesnek látszik a kis molekulájú antagonisták fejlesztése is. A prosztaglandin D2 receptor antagonist **fevipiprant** csökkenti az eozinofilsejtes gyulladást¹⁰² és a simaizomtömeget közepesen súlyos és súlyos asztmás betegekben¹⁰³. Legalább ilyen fontos a biomarkerek fejlesztése az egyes kezelési módokhoz legalkalmasabb betegek azonosítására, illetve a terápiás válasz monitorozására¹⁰⁴.

— \diamond —

A súlyos asztma kezelésére öt biológiai anyagot hagytak jóvá. Az új EAACI guideline összeállításakor szisztematikus összefoglaló közlemények alapján értékelték az omalizumab, a benralizumab, a reslizumab, a mepolizumab és a dupilumab hatékonyságát és biztonságosságát a súlyos eozinofil asztma standard kezeléséhez viszonyítva¹⁶. A PubMed, az Embase és a Cochrane Könyvtár adatbázisaiban felkuttatták a témához kapcsolódó, angol nyelven megjelent randomizált klinikai vizsgálatokat és egészség-gazdasági elemzéseket, és mindegyik biológiai hatóanyag esetében a GRADE (Grading of Recommendations, Assessment,

Development and Evaluations) segítségével kiértékeltek az asztmával kapcsolatos eredményeket.

17 randomizált klinikai vizsgálatot (három az omalizumabra^{97,108,109}, három a benralizumabra^{62,64,105}, három a dupilumabra^{75,76,106}, három a mepolizumabra^{44,70,107} és öt a reslizumabra^{66,67,110,111}) elemezték. A vizsgálatokat 12–75 éves betegeken (illetve az omalizumab esetén emellett még a 6–11 éves betegeken) végezték 12–56 hét alatt.

Az összes biológiai hatóanyag egyértelműen csökkenti az exacerbációk előfordulási gyakoriságát (3. táblázat). A benralizumab, a dupilumab és a mepolizumab esetén egyértelműen csökkent az orális kortikoszteroidok napi adagja. Az összes vizsgált biológiai hatóanyag valószínűleg javítja az asztma kontrollt, az életminőséget és a légzésfunkciót (FEV₁), de csak mérsékelt bizonyossággal (a vizsgálatokban a teljes bizonyosság kimondásához szükséges minimális különbséget nem érik el)¹⁶.

Mindegyik biológiai hatóanyag drága, a lehetséges megtakarítások a kórházi kezelések, valamint a sürgősségi és az alapellátási vizitek csökkenése révén érhetők el¹⁶. ■

IRODALOM

1. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy* 2015; 70(7): 727-754.
2. Global Burden of Disease 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1211-1259.
3. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 896-902.
4. Tay TR, Hew M. Comorbid "treatable traits" in difficult asthma: current evidence and clinical evaluation. *Allergy* 2018; 73: 1369-82.
5. Bender BG. Sorting out nonadherence and airway inflammation in treatment escalation for severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 400-402.
6. Settipane RA, Kreindler JL, Chung Y, Tkacz J. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123(6): 564-57.
7. Ortega H, Hahn B, Tran JN, et al. Disease burden in patients with asthma before initiating biologics: A retrospective cohort database study. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40(3): 146-153.
8. Chen S, Golam S, Myers J, et al. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(12): 2075-2088.
9. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al. SANI Network. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmaco-economic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J* 2019; 12(1): 100007.
10. Ahmed H, Turner S. Severe asthma in children - a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatric Pulmonol* 2019; 54(6): 778-787.
11. Fleming L, Murray C, Bansal AT, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J* 2015; 46: 1322-33.
12. 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: 343-373.
13. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55(1): 1900588
14. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. A GINA pocket guide for health professionals (2018). Elérés: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/11/GINA-SA-FINALwms.pdf>
15. <https://ginasthma.org/>
16. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologics in severe asthma. *Allergy* 2020; 75: 1023-1042.
17. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372(9643): 1107-1119.
18. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(2): 355-360.
19. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int* 2016; 65(3): 243-52.
20. Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes,

- endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest* 2019; 130: 1493-1503.
21. Gibson PG, McDonald VM. Management of severe asthma: targeting the airways, comorbidities and risk factors. *Intern Med J* 2017; 47(6): 623-63.
 22. Chung KF, Adcock IM. Precision medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe asthma. *Allergy* 2019; 74(9): 1649-1659.
 23. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol* 2019; 46: 101301
 24. Agache I, Sugita K, Morita H, et al. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15(6): 29.
 25. Liu AH, Babineau DC, Krouse RZ, et al. Pathways through which asthma risk factors contribute to asthma severity in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(4): 1042-1050.
 26. Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(4): 1030-1041.
 27. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 974-978.
 28. Saglani S. Childhood severe asthma: New insights on remodeling and biomarkers. *Paediatr Respir Rev* 2017; 24: 11-13.
 29. Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, et al. Baseline features of the severe asthma research program (SARP III) cohort: differences with age. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 545-554.
 30. Nayeem SS, Bush A, Silveira LP, et al. Clinical and pathological characteristics of severely asthmatic children with persistent airflow limitation. *Thorax* 2017; 72: A45-6
 31. Saglani S, Lui S, Ullmann N, et al. IL-33 promotes airway remodeling in pediatric patients with severe steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 676-85.
 32. Nagakumar P, Denney L, Fleming L, et al. Type 2 innate lymphoid cells in induced sputum from children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:624-626.
 33. Papadopoulos NG, Barnes P, Canonica GW, et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma. *Allergy* 2020; 75: 1555-1563.
 34. Seys SF, Quirce S, Agache I, et al. Severe asthma: Entering an era of new concepts and emerging therapies: Highlights of the 4th international severe asthma forum, Madrid, 2018. *Allergy* 2019; 74(11): 2244-2248.
 35. Agache I, Cojanu C, Laculiceanu A, Rogozea L. Critical points on the use of biologicals in allergic diseases and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2020; 12(1): 24-41.
 36. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Towards clinically applicable biomarkers for asthma - An EAACI position paper. *Allergy* 2019; 74(10): 1835-1851.
 37. Meyer EH, DeKruyff RH, Umetsu DT. T cells and NKT cells in the pathogenesis of asthma. *Annu Rev Med* 2008; 59: 281-292.
 38. Korn T, Bettelli E, Oukk M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485-517.
 39. Eyerich S, Metz M, Bossios A, et al. New biological treatments for asthma and skin allergies. *Allergy* 2020; 75: 546-560.
 40. Eyerich S, Eyerich K, Cavani A, et al. IL-17 and IL-22: siblings, not twins. *Trends Immunol* 2010; 31(9): 354-361.
 41. Jabeen R, Kaplan MH. The symphony of the ninth: the development and function of Th9 cells. *Curr Opin Immunol* 2012; 24(3): 303-307.
 42. Gibeon D, Menzies-Gow AN. Targeting interleukins to treat severe asthma. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6(4): 423-429.
 43. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003559.
 44. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1189-1197.
 45. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, et al. „Real-life“ effectiveness studies of Omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(5): 1362-1370.
 46. Demarche S, Schleich F, Henket M, et al. Detailed analysis of sputum and systemic inflammation in asthma phenotypes: are paucigranulocytic asthmatics really non-inflammatory? *BMC Pulm Med* 2016; 16: 46.
 47. Godar M, Blanchetota C, de Haarda H, et al. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects. *MABS* 2018; 10(1): 34-45.
 48. Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(6): 1476-1485.
 49. Gill MA, Liu AH, Calatroni A, et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(5): 1735-1743.
 50. Corren J, Casale TB, Lanier B, et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(6): 788-797.
 51. Suda T, Hashizume H, Aoshima Y, et al. Management of interleukin-2-induced severe bronchoconstriction. *Eur Respir J* 2007; 29(3): 612-613.
 52. Waldmann TA. The IL-2/IL-2 receptor system: a target for rational immune intervention. *Immunol Today* 1993; 14(6): 264-270.
 53. Romagnoli M, Vachier I, de la Fuente PT, et al. Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled asthmatics. *Eur Respir J* 2002; 20(6): 1370-1377.
 54. Antoniu SA. Daclizumab a novel corticosteroid-sparing therapy for asthma? *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 369-371.

55. Busse WW, et al. Daclizumab Asthma Study Group. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(10): 1002-1008.
56. Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2011; 87(8): 463-485.
57. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human IL-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(12): 1655-59.
58. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6): 1344-1353.
59. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1086-1096.
60. FASENRA® (benralizumab) Summary of product characteristics. AstraZeneca plc, 2019.
61. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(1): 46-59.
62. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376(25): 2448-2458.
63. ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine (US). Identifier NCT00783289, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-563 in Adults With Uncontrolled Asthma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00783289> Elérés: 2020. június 20.
64. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115-2127.
65. Samitas K, Radinger M, Bossios A. Current update on eosinophilic lung diseases and anti-IL-5 treatment. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2011; 6(3): 189-205.
66. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest* 2016; 150(4): 789-798.
67. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, 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. *Lancet Respir Med* 2015; 3(5): 355-366.
68. Alkalmazási előírás: Nucala 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban és Nucala 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 2019.11.19.; Nucala 100 mg por oldatos injekcióhoz, 2019.11.19.
69. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD010834.
70. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1189-1197.
71. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: The COSMEX Study. *Clinical Therapeutics* 2019; 41(10): 2041-2056.
72. Townley RG, Gendapodi PR, Qutna N, et al. Effect of interleukin 13 on bronchial hyperresponsiveness and the bronchoprotective effect of α -adrenergic bronchodilators and corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102(3): 190-197.
73. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A Phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 1816-1823.
74. Borish LC, et al.; IL-4R Asthma Study Group. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(6): 963-970.
75. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2486-2496.
76. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2475-2485.
77. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365(12): 1088-1098.
78. Hart TK, Blackburn MN, Brighman-Burke M, et al. Preclinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. *Clin Exp Immunol* 2002; 130:93-100
79. Steinke JW. Anti-interleukin-4 therapy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2004; 24(4): 599-614.
80. Antoniou SA, Cojocar I. Pitrakinra for asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10(11): 1609-1615.
81. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, et al. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two Phase IIa studies. *Lancet* 2007; 370(9596): 1422-1431.
82. Otulana BA, Wenzel SE, Ind PW, et al. A Phase IIb study of inhaled pitrakinra, an IL-4/IL-13 antagonist, successfully identified responder subpopulations of patients with uncontrolled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: A6179.
83. Xing J, Wu Y, Ni B. Th9: a new player in asthma pathogenesis? *J Asthma* 2011; 48(2): 115-125.
84. McLane MP, Haczku A, van de Rijn M, et al. Interleukin-9 promotes allergen-induced eosinophilic inflammation and airway hyperresponsiveness in transgenic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19(5): 713-720.

85. White B, et al. Two first-in-human, open-label, Phase I dose-escalation safety trials of MEDI-528, a monoclonal antibody against interleukin-9, in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2009; 31(4): 728-740.
86. Oh CK, Leigh R, McLaurin KK, et al. A randomized, controlled trial to evaluate the effect of an anti-interleukin-9 monoclonal antibody in adults with uncontrolled asthma. *Respir Res* 2013 Sep 19;14(1):93.
87. Al-Ramli W, et al. Th17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(5): 1185-1187.
88. Schnyder-Candrian S, et al. Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma. *J Exp Med* 2006; 203(12): 2715-2725.
89. McKinley L, et al. Th17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *J Immunol* 2008; 181(6): 4089-4097.
90. Zijlstra GJ, et al. Interleukin-17A induces glucocorticoid insensitivity in human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 2012; 39(2): 439-445.
91. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of biologics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(4):433-445.
92. Marichal T, Mesnil C, Bureau F. Homeostatic eosinophils: characteristics and functions. *Front Med* 2017;4:101.
93. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, et al. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12(9): 733-743.
94. Zervas E, Samitas K, Papaioannou AI, et al. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. *ERJ Open Res* 2018;4(1).
95. Casale TB, Chipps BE, Rosen K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy* 2018; 73(2): 490-497.
96. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The xolair pregnancy registry (EXPECT): The safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(2): 407-412.
97. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J* 2017; 50(6): 1701782.
98. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy* 2016; 71(9): 1335-1344.
99. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6(1): 51-64.
100. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017;377(10):936-946.
101. Lightwood D, Tservistas M, Zehentleitner M, et al. Efficacy of an inhaled IL-13 antibody fragment in a model of chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(5): 610-619.
102. Gonem S, Berair R, Singapuri A, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): 699-707.
103. Saunders R, Kaul H, Berair R, et al. DP2 antagonism reduces airway smooth muscle mass in asthma by decreasing eosinophilia and myofibroblast recruitment. *Sci Transl Med* 2019; 11(479): 1-11.
104. Dahlén S-E. Asthma phenotyping: noninvasive biomarkers suitable for bedside science are the next step to implement precision medicine. *J Intern Med* 2016; 279(2): 205-207.
105. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056): 2128-2141.
106. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium- to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388(10039): 31-44.
107. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1198-1207.
108. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8): 804-811.
109. Busse W, Spector S, Rosén K, et al. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(2): 485-486.
110. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(10): 1125-1132.
111. Corren J, Weinstein S, Janka L, et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest* 2016;150(4): 799-810.