doi • 10.5578/tt.69416

Tuberk Toraks 2020;68(2):148-159

Geliş Tarihi/Received: 08.02.2020 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 27.04.2020

DERLEME
REVIEW

Ağır eozinofilik astımda anti-IL-5 tedaviler: gerçek yaşam verileri

Betül ÖZDEL
ÖZTÜRK¹(ID)
Sevim BAVBEK¹(ID)

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹ Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

ÖZ

Ağır eozinofilik astımda anti-IL-5 tedaviler: gerçek yaşam verileri

Randomize kontrollü çalışmalar; anti-IL-5 tedavilerin eozinofilik ağır astımlı hastalarda oral kortikosteroid ihtiyacını, yıllık astım atak ve hastane yatış sayısını, kan eozinofil sayısını azalttığını; FEV₁ değerlerini, astım kontrolünü ve yaşam kalitesini arttırdığını göstermiştir. Anti-IL-5'lerin kullanıma girmesiyle birlikte gerçek yaşam çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Literatürde mepolizumab ile 10, benralizumab ve reslizumab ile yapılmış birer adet ilgili gerçek yaşam çalışması bulunmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalara benzer şekilde gerçek yaşam çalışmalarında da mepolizumabın; oral kortikosteroid ihtiyacını, yıllık astım atak ve atak nedenli hastaneye yatışları, kan eozinofil sayısını azalttığı; FEV₁ değerlerini, astım kontrol testi skorlarını ve yaşam kalitesini arttırdığı bulunmuştur. Gerçek yaşam çalışmalarının bir kısmında yanıt-lik kriterleri belirlenmiş ve bu kriterlere göre yanıt oranları farklı olsa da ağır eozinofilik astımlı hastalarda anti-IL-5 tedavilerine yanıtın yüksek olduğu gösterilmiştir. Anti-IL-5 tedavilerinin güvenilirliğinin değerlendirildiği gerçek yaşam çalışmalarında ise en sık yan etki, tedavi gerektirmeyen hafif lokal enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Sonuç olarak şu ana kadar bildirilmiş gerçek yaşam çalışmaları kullanımda olan her üç anti-IL-5 tedavisinin etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Ağır eozinofilik astım; mepolizumab; benralizumab; reslizumab; gerçek yaşam verileri

ABSTRACT

Anti-IL-5 treatments in severe eosinophilic asthma: real life datas

Randomized controlled studies have shown that anti-IL-5 treatments reduce the need for oral corticosteroids, annual asthma exacerbation and hospitalization rates, blood eosinophil count and increase FEV₁ values, asthma control,

Makale atfı: Özdel Öztürk B, Bavbek S. Ağır eozinofilik astımda anti-IL-5 tedaviler: gerçek yaşam verileri. Tuberk Toraks 2020;68(2):148-159.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Betül ÖZDEL ÖZTÜRK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
ANKARA - TÜRKİYE
e-mail: betulozdel84@gmail.com

©Telif Hakkı 2020 Tüberküloz ve Toraks. Makale metnine
www.tuberktoraks.org web adresinden ulaşılabilir.

and quality of life in patients with eosinophilic severe asthma. Although the number of real-life studies with anti-IL-5 is limited, there are 10 real life studies with mepolizumab, one real life study with benralizumab and one real life study with reslizumab in the current literature. Similar to randomized controlled trials, real-life studies reported that a reduction in the need for oral corticosteroids, annual asthma exacerbation and hospitalization rates, and blood eosinophil counts and increase FEV₁ values, asthma control test and quality of life scores, Response criteria were defined in some of the real-life studies and although different response rates were given according to these criteria, most of the patients with severe eosinophilic asthma showed high response rates to anti-IL-5 treatments. In real-life studies evaluating the safety of anti-IL-5 treatments, the most common adverse effect is mild local injection site reaction that does not require treatment, in conclusion, real-life studies suggest that all three anti-IL-5 treatments in clinical practice are effective and well tolerated.

Key words: Eosinophilic severe asthma; mepolizumab; benralizumab; reslizumab; real-life studies

GİRİŞ

Astım; farklı patofizyolojik mekanizmalara, klinik semptomlara ve klinik gidişe sahip, kronik, değişken hava yolu inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle inhale kortikosteroid (İKS) ve uzun etkili beta-2 agonistlerle hastalık kontrol edilebilir. Yüksek doz İKS-uzun etkili beta-2 agonist ± diğer kontrol edicilere rağmen hastalığı kontrol altına alınamayan veya kontrolün ancak yüksek doz tedavi ile sağlandığı ve bu tedavide basamak inildiğinde kontrolü bozulan astım, ağır astım olarak tanımlanır. Ağır astım hastaları biyolojik tedaviler için aday hastalardır (1).

Biyolojikler hastalığın patogeneziindeki bir molekülü hedef almış ve pahalı bir teknoloji ile üretilen pahalı ilaçlardır. Biyolojikler sadece havayolu inflamasyonu ve bronkospazmı değil, astımda immünpatogenezi de değiştirirler. Bu grup ilaçları doğru konumlandırmak için önce hastalığın patobiyojisini iyi anlamak gereklidir. Bu da endotip ve bununla ilişkili fenotip kavramlarını kullanıma sokmuştur (2,3).

Fenotipik/endotipik tedavi yaklaşımlarına yol göstermesi açısından, inflamatuvar hücre profiline göre en uygun sınıflama; “Tip 2 (T2) yüksek” ve “Tip 2 (T2) düşük” şeklinde yapılan sınıflamadır. T helper 2 (Th2) lenfosit, doğal lenfoid hücre (ILC2), natural killer (NK) hücre kaynaklı sitokinlerin (IL-5, IL-4, IL-13) ön planında olduğu endotip “Th2 yüksek” olarak adlandırılmaktadır. T2 yüksek endotipte hava yollarında eozinofilik, T2 düşük grupta ise nötrofilik veya paucigranülositik inflamasyon vardır. Ağır astım olgularının yaklaşık %50’sinde T2 yüksek endotip varlığı yani eozinofilik hava yolu inflamasyonu olduğu gösterilmiştir (4).

IL-5, eozinofillerin kemik iliğinde diferansiasyonundan dokuya göçü, dokuda aktivasyonu ve azalmış apoptozisinde çok temel rolü olan bir sitokindir. Ağır eozinofilik astımda doku ve kandaki eozinofilin azal-

tilması ile atak riski azaltılabilir. Bu nedenle ağır eozinofilik astımda IL-5 ve onun reseptörünü (IL-5R) hedefleyen biyolojik ajanlar geliştirilmiştir. Bunlar IL-5’i hedefleyen mepolizumab ve reslizumab ve IL-5 reseptörünü hedefleyen benralizumabdır ve üçü de ağır eozinofilik astımda kullanım için FDA ve EMA onayı almışlardır (1,5).

Bu biyolojik ajanlarla yapılan randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) ağır eozinofilik astımın çeşitli parametreleri üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Mepolizumab ile yapılan ve DREAM, MENSA ve SIRIUS olarak bilinen RKÇ’lerde eozinofilik inflamasyonu göstermede bazı cut-off değerler alınmıştır. Bu değerler DREAM çalışmasında balgam eozinofili $\geq$ %3 ya da kan eozinofil sayısı $\geq$ 300 hücre/ μ L, MENSA çalışmasında tarama sırasında kan eozinofil sayısı $\geq$ 150 hücre/ μ L ya da bir önceki yıl herhangi bir dönemde kan eozinofil sayısı $\geq$ 300 hücre/ μ L ve SIRIUS çalışmasında ise kan eozinofilleri $\geq$ 300 hücre/ μ L ya da astım kontrolünü sağlayan en düşük dozda oral kortikosteroid alırken bakılan kan eozinofil değeri $\geq$ 150 hücre/ μ L olarak belirtilmiştir. Her üç çalışmada da ağır eozinofilik astımlılarda, mepolizumabın astım kontrolünü sağlayıcı ve oral steroid-dozunu azaltıcı etkisi gösterilmiştir (6-8).

DREAM ve MENSA çalışmalarının post-hoc analizi, temel kan eozinofil sayısının etkinliği öngörücü bir biyobelirteç olarak uygun olduğunu doğrulamıştır (9). Bununla birlikte, başlangıçta 150 hücre/ μ L veya daha fazla olan hastalarda da atak oranında klinik olarak anlamlı bir azalma vurgulanmıştır. Tüm bu RKÇ’lerin sonucunda mepolizumab, ağır eozinofilik astımda dört haftada bir 100 mg subkütan (SC) kullanım onayı almıştır (10). Benzer şekilde diğer IL-5 antagonisti reslizumabın ile yapılan RKÇ’lerde kontrolsüz eozinofilik astımı ve kan eozinofil düzeyi $>$ 400 hücre/ μ L olan hastalarda FEV₁ ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde de belirgin bir iyileşme, balgam eozinofil sayı-

sında ve atak sayısında azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (11,12). Açık etiketli uzatma çalışması, intravenöz (IV) 3.0 mg/kg reslizumab ile iki yıla kadar tedavi edilen 1051 hastada bu tedavinin uzun süreli klinik etkinliğini ve güvenliğini doğrulamıştır (13,14).

IL-5 reseptörünü hedefleyen benralizumab ise Faz II ve III RKC'lerde ağır eozinofilik astımı ve kan eozinofilleri > 300 hücre/ μ L olan hastalarda, kan eozinofil sayısını, yıllık atak sayısını ve sistemik steroid ihtiyacını anlamlı olarak azaltıcı bulunmuştur (15-18). Başlangıçta SIROCCO veya CALIMA çalışmalarına kayıtlı olan hastalar üzerinde 56 haftalık bir uzatma çalışmasında hiçbir olumsuz olay kaydedilmemiştir ve ilacın güvenliği doğrulanmıştır (19).

RKC'ler ile sınırlı sayıda hasta ve seçilmiş koşullarda yapılan ve daha sınırlı zaman dilimlerinde elde edilen verilerin, klinik pratiğin çeşitlilik ve farklılıklarında ne kadar geçerli olduğunun görülmesi yani gerçek yaşam verileri ile desteklenmesi gereklidir. Bu derlemede ağır eozinofilik astımda klinik pratikte kullanıma girmiş IL-5'i hedefleyen biyolojik ajanlarla yapılmış gerçek yaşam çalışmalarının etkinlik ve güvenlik verileri tartışılacaktır.

ANTI-IL-5 TEDAVİLERİN GERÇEK YAŞAMDA ETKİNLİĞİ

Literatürde mepolizumaba ait 10 gerçek yaşam çalışması olmakla birlikte bunların dördü kongre bildirisi şeklindedir (Tablo 1). Ayrıca, benralizumaba ait bir, reslizumaba ait bir gerçek yaşam çalışması mevcuttur (Tablo 2).

Mepolizumab

Ağır eozinofilik astımlı hastalarda mepolizumabın etkinliğini ve tedaviye yanıtıllık kriterlerini belirlemeye çalışan ilk gerçek yaşam çalışması Almanya'da yapılmıştır. Çalışmaya yaşları 45-59 yıl, kan eozinofil sayısı 600 hücre/ μ L (min-maks: 400-800 hücre/ μ L) olan 19'u kadın 42 ağır astımlı hasta alınmıştır. Tedaviye yanıt kriterleri olarak FEV₁'de $\geq$ %12 veya $\geq$ 200 mL artış, kan eozinofil sayısının < 150/ μ L olması veya bazalden $\geq$ %80 azalması, subjektif bulgulara iyileşme olarak belirlenmiştir. Tedavinin altıncı ayında $\geq$ 2 kriteri karşılayan "tedaviye yanıtı" olarak değerlendirilmiştir. Altıncı ayda yanıtızsız kabul edilmelerinin nedeni, atak veya akciğer enfeksiyonu ise veya hasta sadece yavaş bir iyileşme tanımlamışsa bu hastalar üç ay daha izlenmiştir. Tüm bu kriterler temelinde 32 hasta (%76) "tedaviye yanıtı" olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta 42 hasta-

nın 23'ünün sürekli oral kortikosteroid (OKS) kullandığı ve bu hastaların ortalama OKS dozlarının 5 mg/gün olduğu saptanmıştır. Yanıt veren grupta günlük OKS dozunda azalma olduğu (4.5 mg), yanıtızsız grupta artış eğilimi gösterdiği (10 mg/gün) saptanmış ancak istatistiksel anlamlı farklılığa ulaşmamıştır (p= 0.080). Hastaların FEV₁ değerlerinde, oksijenizasyonunda, yaşam kalitesinde, astım kontrol testi (AKT) skorlarında anlamlı artış (p= 0.003; p= 0.001; p= 0.004; p= 0.002), yıllık atak sayısında anlamlı olarak azalma (p= 0.002) görülmüştür. Solunum fonksiyonları, subjektif bulguların değerlendirmesi ve kan eozinofil sayıları ile tedavi kriterlerinin belirlenerek yapıldığı bu kohort çalışmasında yüksek tedavi yanıtı, ağır eozinofilik astımda mepolizumabın iyi bir seçenek olduğunu düşündürmüştür (20).

İsrail'de, eozinofilik ağır astım tanısıyla Mart 2016-Mayıs 2018 tarihleri arasında en az üç ay 100 mg/ay SC mepolizumab almış, 18 yaşından büyük 61 hasta üzerinde yapılan prospektif gözlemsel tek merkezli bir çalışmanın sonucu bildirilmiştir (21). Bu çalışmada yanıtıllık ölçütleri olarak; FEV₁'de tedavinin son üç ayında $\geq$ 200 mL artış, tedaviden önceki yıl iki ya da daha fazla atağı olan hastalar için yıllık atak hızında $\geq$ %50 azalma, günlük OKS dozunda $\geq$ %50 azalma olması kabul edilmiştir. Primer yanıtıllık kriterlerinden en az birini karşılayan hasta "tedaviye yanıtı" olarak kabul edilmiş ve bu kriterler eşliğinde yanıtıllık oranı %82 olarak bulunmuş, sadece bir kriteri karşılayan 22 (%36.1), iki kriteri karşılayan 24 (%39.3), üç kriterin tümünü karşılayan 4 (%6.6) hasta tespit edilmiştir. Mepolizumab öncesi 32 (%52.5) hasta sürekli OKS kullanmaktayken bunların 22 (%68)'sinin $\geq$ %50 günlük OKS dozu azalmış veya kesilmiştir (p< 0.001). Mepolizumab tedavisinin başlanmasından altı ay sonra atak oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (p< 0.001) ve bu anlamda zaman içinde değişmeyen kalıcı bir etki göstermiştir. FEV₁'de anlamlı düzeyde yükselme (p= 0.043), kan eozinofil sayısında tedavinin üçüncü ayında anlamlı düzeyde azalma (p< 0.001) saptanmıştır. Toplam 49 (%80) hastanın yaşam kalitesinde iyileşme bildirilmiştir. Bu gerçek yaşam çalışmasında da mepolizumabın hastaların yıllık atak sayısını ve OKS ihtiyacını önemli ölçüde azalttığı, tedaviye yanıtın altı ay içinde gerçekleştiği ve tedavi etkisinin de zaman içinde devam ettiği sonucuna ulaşılmıştır (21).

İtalya'da ağır eozinofilik astımlı ve OKS bağımlı 14 hasta ile tek merkezli yapılan çalışmada hastalara

Tablo 1. Mepolizumabın etkinlik üzerine gerçek yaşam çalışmaları

Kaynak no	Merkez/hafta sayısı	İzlem	Hasta özellikleri	Yanıtılık kriterleri	Sonuçlar
20	Tek merkez /Almanya /42	6 ay (yanıt yoksa ek 3 ay)	-Yaş: 51 (45-59) yıl -Kadın/erkek: 19/23 -Atopi: 24 -FEV ₁ : %56 (41-71) -Kan eozinofil sayısı: 600/µL -OKS bağımlı hasta: 23 (%57) -Günlük OKS dozu: 5 mg (5-10) -Yıllık atak sayısı: 1.60 ± 1.70	-Astımla ilişkili semptomlar, yaşam kalitesi, atak sayısı ve fiziksel durumu iyileştirilmesi -FEV ₁ 'de ≥ %12 veya ≥ 200 mL artış -Kan eozinofil sayısı: < 150/µL olması veya bazalden ≥ %80 düşmesi	-Yanıt: 32 hasta (%76) -FEV ₁ 'de artış: 26 hasta (%62) -Kan eozinofil sayısında azalma: 39 hasta (%93) -Subjektif iyileşme: 32 hasta (%76) -Atak sayısında azalma
21	Tek merkez /İsrail /61	Mart 2016-2019, en az 3 ay mepolizumab alan hastalar	-Yaş: 57.46 ± 13.23 yıl -Kadın/erkek: 35/26 -İzlem süresi: 13.5 (8.0-18.5) ay -FEV ₁ : 1.72 ± 0.78 L -Kan eozinofil sayısı: 630/µL (400-900) -OKS bağımlı hasta: 32 (%52.5) -Günlük OKS dozu: 20 mg -Yıllık atak sayısı: 3.14 ± 2.28	-FEV ₁ 'de ≥ 200 mL artış -Yıllık atak sayısının ≥ %50 azalması -OKS dozunda ≥ %50 azalma veya bırakılma	-Yanıt: 50 hasta (%82) -OKS dozu ≥ %50 azalan: 22 hasta (%68) -FEV ₁ 'de anlamlı olmayan artış -Sık atak geçiren hasta sayısında azalma -Yıllık atak hızında azalma -Eozinofil sayısında azalma -Yaşam kalitesinde artış
22	Tek merkez /İtalya /14	4. ve 24.hafta	-Yaş: 56.79 ± 9.68 yıl -Kadın/erkek: 3/11 -Atopi: 8 -Kan eozinofil: 647.1 ± 274.7/µL -OKS bağımlı hasta: 14 -Günlük OKS dozu: 24.11 ± 10.36 mg -Yıllık atak sayısı: 3.64 ± 1.86 -FEV ₁ : %57.73 ± 12.50 -AKT: 13.64 ± 3.00	Belirtilmemiş	-24. haftada OKS kesilen: 11 hasta (%78.5) -24. haftada günlük OKS dozu: 1.78 ± 3.82 mg -Atak sayısında 24. haftada azalma -FEV ₁ 'de 4. ve 24. haftada artma -AKT'de 4. ve 24. haftada artma -Kan eozinofil sayısında 4. ve 24. haftada azalma
23	Tek merkez /Japonya /27	18 ay	-Yaş: 56.3 ± 11.8 yıl -Kadın/erkek: 19/8 -Atopi: 21 -Öncesinde omalizumab kullanan: 8 hasta (%80) -OKS kullanan hasta: 16 (%59) -OKS günlük dozu: 8.4 ± 5.6 mg -Yıllık atak sayısı: 5.6 ± 4.9 -Kronik rinosinüzit: 16	-AKT'de bazale göre son takipte 3 skorluk artış -Yıllık astım atak sayısında azalma -Günlük OKS dozunun azalması	-Yanıt: 19 hasta (%70) -18. ayda günlük OKS dozu: 5 mg -Yıllık atak sayısında azalma -AKT skorlarında anlamlı artma -Kan eozinofil sayısında anlamlı azalma -Kronik rinosinüzit mepolizumab yanıtı için prediktif faktör

Tablo 1. Mepolizumabın etkinlik üzerine gerçek yaşam çalışmaları (devamı)

Kaynak no	Merkez/hasta sayısı	İzlem	Hasta özellikleri	Yanıtılık kriterleri	Sonuçlar
24	Tek merkez /Türkiye /15	4 ay	-Yaş: 46.4 ± 12.3 yıl -Kadın/Erkek: 10/5 -Astım tanı süresi: 13.9 ± 8.6 yıl -Öncesinde omalizumab kullanan: 14 hasta (%93.3) -Günlük OKS dozu: 8.00 mg (8-16) -FEV ₁ : 1.73 L (1.40-2.53) -AKT: 18 (9-19) -AQLQ totali: 2.93 (2.43-4.75) -Kan eozinofil sayısı: 780/μL (380-1360)	Belirtilmemiş	-4. ayda OKS kesilen veya ≥ %50 azalan hasta: 10 (%66.6) -4. ayda günlük OKS dozu: 4 mg -FEV ₁ 'de anlamlı değişiklik yok -Yaşam kalitesinde artış -Astım kontrolünde artış -Eozinofil sayılarında azalma
25	11 merkez /İtalya /138	12 ay (Mayıs 2017-Aralık 2018)	-Yaş: 58 ± 10 yıl -Astım başlama yaşı: 34 ± 16 -Astım tanı süresi: 30 ± 21 yıl -Kan eozinofil sayısı: 822 ± 491/μL -OKS bağımlı hasta: 111 (%80) -Günlük OKS dozu: 10.1 ± 9.4 mg -FeNO: 75 ± 53 -Yıllık atak sayısı: 3.8 ± 2.5 -Yıllık hastane yatışı: 0.4 ± 0.7 -FEV ₁ : 2.03 ± 0.78 L -AKT: 17 ± 5 - Öncesinde omalizumab kullanan: 18 hasta (%13.04)	Belirtilmemiş	-12. ayda OKS kesilen hasta: 73 (%66) -12. aydaki günlük OKS dozu: 2.0 mg -FEV ₁ 'de anlamlı artış -AKT skorunda artış -FeNO düzeyinde azalma -Atak sayısında azalma -Hastanede yatışta azalma -Eozinofil sayısında azalma
26	6 merkez /İtalya /27	12 ay	-Hepsi daha önce omalizumab alan ve yanıt alınamayan hastalar -Yaş: 57 ± 11.7 yıl -Kadın/erkek: 14/13 -OKS bağımlı hasta: 26 (96%) -Günlük OKS dozu: 16.9 ± 11.6 mg -Yıllık atak sayısı: 3.1 ± 2.4 -Yıllık hastane yatışı: 0.4 ± 0.8 -FEV ₁ : 2.18 ± 0.98 L -Kan eozinofil sayısı: 785 ± 397/μL -AKT: 16 ± 5	Belirtilmemiş	-12. ayda OKS kesilen hasta: 21 (%8.76) -12. ayda günlük OKS dozu: 1.7 ± 4.4 mg -Atak sayısında anlamlı azalma -Hastaneye yatışta anlamlı azalma -FEV ₁ 'de anlamlı artma -AKT skorlarında anlamlı artma -Kan eozinofil sayısında anlamlı azalma

Tablo 1. Mepolizumabın etkinlik üzerine gerçek yaşam çalışmaları (devamı)

Kaynak no	Merkez/hasta sayısı	İzlem	Hasta özellikleri	Yanıtılık kriterleri	Sonuçlar
27	17 merkez /Avustralya /212	-2-5., 6-8. ve 12. ay (Ocak 2017- Temmuz 2018)	-Yaş: 59.5 yıl -Kadın/erkek: 114/98 -Astım başlangıç yaşı: 27 (6-43) -Hastane başvurusu olan: 60 hasta (%28.3) -Yıllık şiddetli atak sayısı: 0.42 ± 0.1 -OKS bağımlı hasta: 101 (%47.6) -Günlük OKS dozu: 10 ± 5 mg -FEV ₁ : $\%55.00 \pm 17.86$ -ACQ-5 skoru: 3.54 ± 0.90 -Kan eozinofil: $600/\mu\text{L}$ (400-840)	-ACQ5 skorunda ≥ 0.5 veya -İdame OKS dozunda mepolizumab tedavisinde 6 ay sonra bazal değerinden $\geq \%2.5$ azalma	-Yanıt: 106/120 hasta (%88) -Astım kontrolü, yaşam kalitesi ve FEV ₁ değerlerinde artış -Yıllık şiddetli atak sayısında azalma -OKS gereksinimi olan hasta sayısında azalma -2-5. aydan itibaren kan eozinofillerinde azalma
28	51 Merkez /7 ülke (Belçika, Almanya, İtalya, İspanya, İngiltere, Kanada, ABD) /368	24 ay	-Yaş: 53.1 ± 13.7 yıl -Kadın/Erkek: 226/142 -Astım tanı süresi: 20.0 ± 15.1 yıl -Öncesinde omalizumab kullanan: 71 hasta (%19) -Yıllık atak sayısı: 4.7 ± 4.1 -Son 1 yılda atak: 340 hasta (%93) -Hastane yatışı: 142 hasta (%39) -OKS kullanımı: geçmişte 83 hasta (%23), şu anda 174 hasta (%48) -OKS ortalama dozu: 10.0 mg/gün -Kan eozinofil sayısı: $370 \pm 130/\mu\text{L}$	-Belirlenmemiş	-12. ayda atak sayısında azalma: %69 -12. ayda hastane yatışında azalma: %77 -17-20 haftalar arası OKS dozunda %50 azalma -53-54. haftalar OKS kesilen hasta oranı: %34 -Kan eozinofil sayısında anlamlı azalma
29	20 merkez /Fransa /146	Maksimum 24 ay (en az 1 doz alan)	-Yaş: 58.2 ± 13.6 yıl -Kadın/Erkek: 66/80 -AKT: 10.2 ± 4.5 -FEV ₁ : $\%62.0 \pm 19.4$ -Kan eozinofil sayısı: $721.7 \pm 500/\mu\text{L}$ -OKS bağımlı hasta: %92.8 -Günlük OKS dozu: 20.6 ± 16.5 mg -Öncesinde omalizumab kullanan: 91 hasta (%65.9) -Yıllık atak sayısı: 5.8	Belirlenmemiş	-Günlük OKS dozu 12. ayda: 8.3 ± 1.59 24. ayda: 7.8 ± 17.0 -Günlük OKS dozunun azalma: 6. ayda %30, 12. ayda %59, 24. ayda %65 -Yıllık atak sayısında azalma 12. ve 24. ayda: %86 -24. ayda AKT skorunda artış -24. ayda FEV ₁ 'de artış -24. ayda kan eozinofil sayısında maksimum azalma

Tablo 2. Reslizumab ve benralizumab etkinliği ile yapılan gerçek yaşam çalışmaları

Kaynak no	Merkez sayısı	İzlem süresi	Hasta sayısı	Hasta özellikleri	Yanıtılık kriterleri	Sonuçlar
30	Tek merkez /İrlanda /26	3. ay, 1. yıl ve 2. yıl	26	-Yaş: 52 ± 13.5 yıl - Kadın/Erkek: 16/10 -OKS bağımlı hasta: 14 (%54) -Günlük OKS dozu 9,3 ± 4.3 mg -ACQ-6 skoru: 3.5 ± 1.1 -Pre-bronkodilatör FEV ₁ : %62 ± 19.9 -Yıllık atak sayısı: 8.3 ± 4.7 -Kan eozinofil sayısı: 780 ± 510/μL	Belirtilmemiş	-OKS kesilen hasta: 5 (%35.7) -1. yılda günlük OKS dozu: 4.1 mg -2. yılda günlük OKS dozu: 4.7 mg (%50 azalma) -Yıllık atak sayısında azalma oranı 1. yılda: %79, 2. yılda: %88 -3. ay, 1. yıl ve 2. yılda ACQ-6 skorlarında azalma -1. yıl ve 2. yılda FEV ₁ 'de artış -3. ay, 1. yıl ve 2. yılda kan eozinofil sayısında azalma
31	Tek merkez /İtalya /13	4 hafta	13	-Yaş: 56.85 ± 10.05 yıl -Kadın/Erkek: 9/4 -FEV ₁ : 1.441 ± 0.757 L -OKS bağımlı hasta sayısı: 13 -Günlük OKS dozu: 15.58 ± 8.30 mg -Nazal polip: 9 hasta -Kan eozinofil sayısı: 814.7 ± 292.3/μL	Belirtilmemiş	-OKS bırakan: 13 hasta (%100) -AKT skorunda anlamlı artış -FEV ₁ 'de artış: 446 mL -Sabah PEF değerinde anlamlı artış -Kan eozinofil sayısında anlamlı azalma

dört hafta arayla 24 hafta boyunca mepolizumab uygulanmış ve AKT skorları, FEV₁ değerleri, yıllık atak sayıları, OKS dozundaki değişiklikler değerlendirilmiştir. Çalışmada hem dört haftalık hem de 24 haftalık tedavi sonrası AKT skorlarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0.0001$). Yine kan eozinofil düzeyinde hem dört haftalık hem de 24 haftalık tedavi sonrası belirgin bir azalma elde edilmiştir ($p < 0.0001$). Hastaların FEV₁ değerlerinde dördüncü haftada ($p < 0.01$) ve 24. haftada ($p < 0.001$) anlamlı artış bulunmuştur. Hastaların tedavi öncesi atak sayılarında 24 haftalık mepolizumab tedavisi sonrasında azalma tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Mepolizumab tedavisi sonrası 14 hastanın 11'inde OKS dozu kesilirken, geri kalan üç hastanın OKS dozu ise dramatik şekilde azalmıştır ($p < 0.0001$). Çalışma her ne kadar küçük bir hasta grubunda yapılmış olsa da mepolizumabın OKS bağımlı hastalarda AKT skorları, hematolojik ve solunumsal parametreler üzerine olumlu etkisini göstermesi açısından önemli olmuştur (22).

Yine 2019 yılında Japonya'da tek merkezde yapılan bir gerçek yaşam çalışmaya, ağır eozinofilik astım tanısıyla mepolizumab verilmiş 27 hasta alınmıştır. Yirmi yedi hastanın 16'sında eozinofilik kronik rinosinüzit (EKRS), EKRS olanların da dördünde EGPA saptanmıştır. EKRS olan ve olmayan iki grubun yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, astım tanısı süreleri, sürekli OKS kullanan hasta sayısı, günlük OKS dozları açısından farklılık saptanmamıştır. Çalışmada mepolizumab tedavisine yanıt kriterleri olarak; AKT'de bazal değerinden son takibe kadar üç puanlık bir artış, yıllık astım atak sayısında değişiklik ve günlük OKS dozunun azalması olarak belirlenmiş ve bu kriterlere göre yanıtlanabilir oranı %70 olarak bulunmuştur. EKRS olan 16 hastada EKRS olmayan hasta grubuna göre mepolizumabın steroid azaltıcı etkisi, semptomlarda düzelme ve bazale göre FeNO değişimi daha fazla görülmüştür ($p = 0.006$; $p = 0.033$; $p = 0.023$). On sekiz aylık izlem sürecinde her iki hasta grubunda da günlük ortalama OKS dozlarında ($p = 0.0032$), yıllık ortalama atak sayılarında ($p = 0.002$), kan eozinofil sayısında ($p < 0.0001$), FeNO (ppb) değerlerinde ($p < 0.0001$) azalma, AKT skorlarında artış saptanmış olup ($p = 0.0005$); FEV₁ değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p = 0.62$). Sonuç olarak mepolizumab, EKRS ile komplike olan eozinofilik astımı olan hastaların klinik değişkenlerini iyileştirmede önemli ölçüde başarılıdır ve kronik rinosinüzit ağır eozinofilik astımda mepolizumab tedavisine yanıtı öngörücü olabilir (23).

Kliniğimizde Ağustos 2018-Eylül 2019 tarihleri arasında eozinofilik ağır astım tanısı ile mepolizumab tedavisi başlanmış ve en az dört ay bu tedaviyi alan 10'u kadın toplam 15 hastamızın verilerini değerlendirdiğimizde mepolizumab tedavisi öncesi günlük kullanılan OKS dozu ortanca değeri 8 mg iken (min-maks: 4-32 mg) dördüncü ayda 4 mg (min-maks: 4-32 mg) olarak saptanmıştır ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Hastaların dördüncü aydaki FEV₁ değerinde bazale göre 0.82 L'lik bir artış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.639$). Hastaların dördüncü ay AKT ve "Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)" skorlarında ilk aya göre anlamlı artış saptanmıştır ($p = 0.004$; $p < 0.001$). Kan eozinofil sayıları dördüncü ayda bazale göre karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.001$). Ülkemizde mepolizumab daha yeni kullanım onayı ve geri ödeme aldığı için gerçek yaşam sonuçlarımız az sayıda hasta ile gerçekleştirilmiş olmakla birlikte seçilmiş hastalarda mepolizumab tedavisinin etkili olacağı düşünülmektedir (24).

Mepolizumab ile çok merkezli gerçek yaşam çalışmaları da yapılmıştır ve böylece daha çok sayıda hastanın sonucu elde edilmiştir. İtalya'da 11 merkezin (Genoa, Pietra Ligure, Milan, Cuneo, Turin, Reggio Emilia, Verona, Rome, Arenzano, Brescia) verileriyle yapılan retrospektif gerçek yaşam çalışmasında 1 Mayıs 2017-31 Aralık 2018 tarihleri arasında, en az 12 ay 100 mg/ay mepolizumab tedavisi alan 138 hasta çalışmaya alınmıştır. On iki aylık takipte FEV₁'de ortalama 340 mL artış ($p = 0.0001$) kan eozinofil sayılarında anlamlı azalma ($p < 0.0001$) saptanmıştır. Başlangıçtaki yıllık atak sayısı %81 oranında, hastane yatış sayısı %89 azalmıştır. Tedavi sonrası OKS dozu ($p < 0.0001$) ve FeNO düzeyinde ($p < 0.0001$) azalma saptanırken, AKT ortalama skorunda anlamlı olarak artış ($p < 0.0001$) saptanmıştır. Kan eozinofil $< 500/\mu\text{L}$ veya $\geq 500/\mu\text{L}$ olan hastaların verileri (atak hızları, günlük OKS dozları, AKT, hastane kalış süreleri) karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Bu gerçek yaşam çalışması da mepolizumabın ağır eozinofilik astımda etkin olduğunu göstermesi açısından önemlidir (25).

İtalya'dan altı merkezli bir diğer çalışmada, daha önce omalizumab ile tedavi edilen ve yanıt alınamayan 27 ağır astımlı hastada mepolizumab tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Omalizumab tedavisinden önce 27 hastadan 25'i OKS'ye bağımlı olup ve ortalama atak sayısı $4.3 \pm 2.6/\text{yıl}$ olarak tespit edilmiştir. Omalizumab öncesi ortalama eozinofil sayısı 1078 ± 672 hücre/ μL ,

ortalama omalizumab tedavisi süresi ortalama 20 ay (6-60 ay) olarak bulunmuştur. Omalizumab kesilip mepolizumab tedavisi başlamadan önce, kan eozinofil sayısı $785 \pm 397 \mu\text{L}$ olup, bir yıllık mepolizumab sonrası $96 \pm 43 \mu\text{L}$ 'ye düşmüştü ($p < 0.0001$). Mepolizumab tedavisine geçmeden önce, 27 hastadan 26 (%96)'sı OKS bağımlı iken, bir yıllık mepolizumab tedavisi sonrası 5 (%18) hasta OKS bağımlı olarak bulunmuş olup ortalama günlük prednizon dozu, mepolizumab sonrası anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.0001$). Bir yıllık mepolizumab sonrasında ortalama ataklar %81 azalmış ($p < 0.0001$) ve hastaneye yatışlar da anlamlı derecede düşmüştür ($p = 0.044$). Mepolizumab sonrası, FEV₁'de ve AKT'de anlamlı artışlar tespit edilmiştir ($p = 0.022$; $p < 0.0001$). Mevcut sonuçlar, omalizumab tedavisi başarısız olduğunda ve astım kontrol edilemediğinde, IL-5 antagonistlerine geçişin uygun bir yaklaşım olduğunu göstermektedir (26).

Avustralya'da çok merkezli bir çalışmada, ciddi eozinofilik astımı olan 212 hastada mepolizumaba yanıt bazal, 2-5 ay arası, 6-8 aylar arası ve 12. ayda değerlendirilmiştir. ACQ5 skorunda ≥ 0.5 artış veya idame OKS dozunda mepolizumab tedavisinin altıncı ayında bazal değerinden $\geq \%25$ azalma tedaviye yanıt olarak değerlendirilmiş ve yanıtlılık oranı %88 bulunmuştur. Bir yıllık takipte OKS gereksinimi olan hasta oranlarında ($p < 0.0001$), şiddetli atakların oranında ($p < 0.0001$) periferik kan eozinofil sayılarında ($p < 0.0001$) anlamlı azalma; astım kontrolü, yaşam kalitesi ve FEV1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artma ($p < 0.0001$) saptanmıştır. Kongre bildirisi olarak sunulan bu çalışmada ağır eozinofilik astımı olan hastaların önemli oranda semptom ve hastalık yüküne sahip olduğu; anti-IL-5 tedavisinin bu yükü etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (27).

Elli bir merkez ve yedi ülkenin katılımı ile 2016-2019 tarihleri arasında ciddi eozinofilik astımı olan 368 hastada mepolizumabın etkinliği araştırılmış ve sonuçlar kongre bildirisi olarak yayınlanmıştır. Bir yıllık 100 mg/ay mepolizumab tedavisi ile atak sayısında %69 azalma ($p < 0.001$); hastane yatışında %77 azalma ($p < 0.001$) tespit edilmiştir. Hastaların 17-20 hafta arası takiplerinde OKS kullanım ihtiyacında %50 azalma saptanmış olup bu azalma bir yıl boyunca devam etmiş, bir yılın sonunda hastaların %34'ünde OKS tedavisi kesilebilmiştir. Çok sayıda merkez ile şu ana kadar en çok hasta üzerinde yapılan bu çalışmada mepolizumabın özellikle OKS gereksinimini, atakları ve hastane yatışlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (28).

Son olarak Fransa'da 20 merkezde yapılan diğer bir çalışmada en az bir doz mepolizumab olan 146 hasta maksimum 24 hafta izlenmiştir. Tedavi başlangıcında hastaların %92.8'i OKS bağımlıyken, 12. ayda %59, 18. ayda %67 ve 24. ayda %65 oranında hasta OKS kullanmıyor duruma gelmiştir. OKS ortalama dozu $20.6 \pm 16.5 \text{ mg'dan}$ 12. ayda $8.3 \pm 15.9 \text{ mg'a}$ ve 24 ayda $7.8 \pm 17.0 \text{ mg'a}$ düşmüştür. Ortalama günlük OKS dozunda 6. ayda %30; 12. ayda %59 ve 24. ayda %65 azalma tespit edilmiştir. Mepolizumab tedavisi sonrasında yıllık atak sayısında tedavinin 12. ve 24. ayında %86 azalma; 24 aylık takip sonrası AKT skoru ve FEV₁ değerinde artış; kan eozinofil sayısında belirgin azalma saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu çalışma mepolizumabın OKS ihtiyacında, atak ve eozinofil sayısında azalmaya ve semptom kontrolünde ve fonksiyonel parametrelerde artışa yol açtığını göstermekle birlikte etkilerin her takipte artması tedavisinin uzun süreli kullanılmasının gerekliliğini düşündürmüştür (29).

Reslizumab ve Benralizumab

Reslizumab ve benralizumab daha geç kullanım onayı aldığı için sadece birer gerçek yaşam çalışması yayınlanmıştır. Bunlardan tek merkezli reslizumab çalışması İrlanda'da yapılmıştır. Çalışmaya periferik kan eozinofil sayısı $> 400 \text{ hücre}/\mu\text{L}$, yüksek doz İKS ve ikinci kontrol edici bir tedavi kullanan ve en az dört atak öyküsü (sistemik steroid gereksinimi veya idame steroid dozunda artış), bir önceki yıl en az bir hastaneye yatış veya altı aydan daha fazla OKS gereksinimi olan 26 hasta alınmıştır. Hastalara reslizumab 3 mg/kg IV/ay uygulanarak 12. hafta, birinci yıl ve ikinci yılda ACQ-6 skoru, FEV₁ değeri, ortalama steroid dozu, atak sayıları ve periferik kan eozinofil sayısı açısından tedavinin etkinliği değerlendirilmiştir. Üçüncü aydaki değerlendirme 24 hastayla; birinci yıldaki değerlendirme 22 hastayla ve ikinci yıldaki değerlendirme ise 11 hastayla yapılmıştır. Hastaların bazal ACQ-6 değerlerinde üçüncü ayda, birinci yılda ve ikinci yıldaki değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0.0001$; $p = 0.0001$; $p = 0.0001$). Hastaların % FEV₁ değeri anlamlı değişiklik olmamış ancak hem birinci yıldaki hem de ikinci yıldaki mutlak FEV₁ değerlerinde bazal mutlak FEV₁'e göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir. Sürekli OKS kullanan 14 hastanın 5 (%35.7)'inde reslizumab tedavisinin birinci yılında OKS tedavileri tamamen kesilmiştir. OKS almaya devam edenlerde ise günlük OKS dozunda ortalama anlamlı bir azalma görülmüştür ($p = 0.0239$). Periferik

kan eozinofil sayısı da anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.0001$; $p < 0.0001$; $p = 0.0057$). Yıllık ortalama atak sayısı reslizumab öncesi 8.32 ± 4.68 iken tedavinin birinci yılında 1.74 ± 2.13 ; ikinci yılında 0.91 ± 0.70 'e gerilemiştir ($p < 0.0001$). Sonuç olarak bu veriler, eozinofilik hava yolu inflamasyonu bulgusu olan ağır astım fenotipinde reslizumabın kullanımını desteklemektedir (30).

Benralizumab çalışması da 2019 yılında tek merkez olarak İtalya'dan bildirilmiştir. Ağır eozinofilik astımı olan ve hepsi düzenli OKS kullanan, bazal kan eozinofil sayısı 814.7 ± 292.3 hücre/ μ L olan 13 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların dokuzunda nazal polip saptanmıştır. 30 mg benralizumab, ilk üç seferinde dört hafta aralıklarla, sonrasında sekiz haftada SC uygulanmıştır. Ancak hastalarda, ilk doz uygulandıktan dört hafta sonra yani benralizumabın erken dönem hızlı etkileri değerlendirilmiştir. Kan eozinofil sayısının 51.3 ± 97.5 hücre/ μ L'ye düştüğü ($p < 0.0001$); AKT'nin 15.31 ± 2.78 'den 21.15 ± 3.58 'e arttığı ($p < 0.0001$); FEV₁ düzeyinde sabahki PEF'de anlamlı artışlar olduğu ($p < 0.001$ ve $p < 0.01$) ve tüm hastalarda OKS'nin kesildiği bildirilmiştir ($p < 0.0001$). Sonuç olarak ağır eozinofilik astımı olan hastalarda benralizumab, gerçek yaşamda, ilk dozdan dört hafta sonra bile tespit edilebilen çok hızlı ve yüksek etkinliğe sahiptir ve terapötik etkilerinin toplam büyüklüğü, plasebo kontrollü çalışmalarda bildirilenden çok daha fazla görünmektedir (31).

ANTI-IL-5 TEDAVİLERİN GERÇEK YAŞAM ÇALIŞMALARINDA GÜVENLİĞİ

Etkinlik verilerine ek olarak gerçek yaşam çalışmalarında daha uzun ve çok hasta üzerindeki veriler o ilacın güvenliğini değerlendirme adına da çok önemlidir. Güvenirlilik çalışması çok fazla olmamakla birlikte altı mepolizumab ve bir reslizumab çalışmasında ilaçların yan etki profilinden bahsedilmiştir. Benralizumabın güvenliği üzerine gerçek yaşam verisi bulunmamaktadır.

Mepolizumab genellikle iyi tolere edilebilen, hafif yan etkiler yapmıştır. Bir çalışmada en sık görülen yan etkiler hafif baş ağrısı (%7), ardından enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (%5), artralji (%5) ve bulantı (%2) olarak bulunmuştur (20). Bir diğer çalışmada, çalışma sırasında önemli bir yan etki bildirilmemiş, 11 (%18) hastada enjeksiyon bölgesinde ağrı, kaşıntı, döküntü, ateş, kas ağrısı ve baş ağrısı gibi hafif yan etkiler bildirilmiştir (21). Mepolizumabın güvenliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, advers olayların görülme

sıklığı düşük ve en sık olanı lokal bölge enjeksiyon reaksiyonu (%4.3) olarak saptanmıştır. İkinci mepolizumab uygulamasından birkaç gün sonra başlayan paroksizmal supraventriküler taşikardi nedeniyle sadece bir olguda hastaneye yatış gerekmiş ancak bu durum tedaviyle ilişkilendirilemediği için ilaç uygulamasına devam edilmiştir (25). İtalya'da yapılan tek merkezli gerçek yaşam çalışmasında, bir hastada enjeksiyon bölgesinde hafif lokal reaksiyon tespit edilmiş ve bu reaksiyon herhangi bir tedavi gerektirmeden kısa bir süre içinde kendiliğinden kaybolmuştur (22).

Üç yüz altmış sekiz hastanın dahil edildiği bir çalışmada, ciddi advers olay olarak bir hastada hipersensitivite ($< \%1$) görülmüştür. Hastaların hiçbirinde ölümcül yan etkiye rastlanmamıştır (28). Yüz kırk sekiz olgunun dahil edildiği başka bir çalışmada mepolizumab tedavisi sırasında GSK farmakovijilans servisine 138 bildirim yapılmıştır. Yüz (%68) hastayı içeren ve bir gebelik dahil toplam 276 olayı kapsayan bu bildirimde en sık görülen ciddi olmayan advers olaylar baş ağrısı, asteni olarak tespit edilmiş olup, 14 ciddi ancak mepolizumab ile ilişkili olmayan advers olay bildirilmiştir (29). Kliniğimizin mepolizumab gerçek yaşam çalışmasında sadece bir hastada olan lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gözlenmiştir (24).

Reslizumab hastalar arasında genellikle iyi tolere edilmiş ve bildirilen en yaygın yan etki yorgunluk olmuştur. Reslizumabın kesilmesinden sonra kaybolan allerjik deri döküntüsü olan bir hasta tedaviyi bırakmıştır. Bir hastanın gebelik planlaması, dört hastanın ise tedaviden fayda görmemesi nedeniyle beş hastada çalışmacılar tarafından tedavi kesilmiştir (30).

Gerçek yaşam çalışmalarında yan etki sorgulama RKÇ'deki kadar standardize olmayıp hekimin sorgulaması ve hasta ifadelerine dayanmaktadır. Bununla birlikte anti-IL-5 tedavilerinin güvenirliliğinin değerlendirildiği gerçek yaşam çalışmalarında en sık yan etki, tedavi gerektirmeyen hafif lokal enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Sonuç olarak anti-IL-5 tedavilerin RKÇ sonuçlarını destekler şekilde gerçek yaşamda da güvenli olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak ağır eozinofilik astımlı hastalarda anti-IL-5 biyolojiklerle yapılan gerçek yaşam çalışmalarında; RKÇ'lerde gösterilene benzer etkinlik ve güvenlik sonuçları elde edilmiştir. Şu anda sınırlı sayıda olan gerçek yaşam çalışmaları ilaçların klinik pratikte kullanımının artmasını takiben artacaktır ve o zaman uzun süre ve geniş hasta gruplarında kullanımları ile ilgili olarak daha ayrıntılı veriler elde edilecektir.

KAYNAKLAR

1. Menzella F, Bertolini F, Biava M, Galeone C, Scelfo C, Caminati M. Severe refractory asthma: current treatment options and ongoing research. *Drugs Context* 2018;7:212561.
2. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet (London, England)* 2008;372(9643):1107-19.
3. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Med* 2012;18(5):716-25.
4. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nature reviews Immunology* 2015;15(1):57-65.
5. Caminati M, Menzella F, Guidolin L, Senna G. Targeting eosinophils: severe asthma and beyond. *Drugs in Context* 2019;8:212587.
6. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371(13):1198-207.
7. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9842):651-9.
8. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371(13):1189-97.
9. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016;4(7):549-56.
10. European Medicines Agency-European Public Assessment Report (EPAR) for Nucala (mepolizumab). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>. Accessed March, 2019.
11. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(10):1125-32.
12. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3(5):355-66.
13. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(6):1572-81.e3.
14. US Food and Drug Administration. Reslizumab (Cinqair) prescribing information. <http://www.cinqair.com/pdf/PrescribingInformation.pdf> (Accessed on March 28, 2016).
15. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014;2(11):879-90.
16. Fitz Gerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha 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):2128-41.
17. Bleecker ER, Fitz Gerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10056):2115-27.
18. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376(25):2448-58.
19. Busse WW, Bleecker ER, Fitz Gerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, 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.
20. Drick N, Seeliger B, Welte T, Fuge J, Suhling H. Anti-IL-5 therapy in patients with severe eosinophilic asthma-clinical efficacy and possible criteria for treatment response. *BMC Pulmonary Med* 2018;18:119.
21. Pertzov B, Unterman A, Shtraichman O, Shitenberg D, Rosengarten D, Kramer MR. Efficacy and safety of mepolizumab in a real-world cohort of patients with severe eosinophilic asthma. *J Asthma* 2019;1658208.
22. Pelaia C, Busceti MT, Solinas S, Terracciano R, Pelaia G. Real-life evaluation of the clinical, functional, and hematological effects of T mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: Results of a single-centre observational study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2018;53:1-5.
23. Numata T, Nakayama K, Utsumi H, Kobayashi K, Yanagisawa H, Hashimoto M, et al. Efficacy of mepolizumab for patients with severe asthma and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *BMC Pulmonary Medicine* 2019;19:176.
24. Öztürk BÖ, Erdoğan BD, Eraslan D, Aydın Ö, Demirel Y, Mungan D ve ark. Eozinofilik ağır astımlı olgularda mepolizumab? Gerçek yaşam verileri. 26. Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, Antalya, Türkiye 09-13 Kasım 2019.
25. Bagnasco D, Caminati M, Menzella F, Milanese M, Rolla G, Carlo Lombardi C, et al. One year of mepolizumab efficacy and safety in real-life in Italy. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2019;58:101836.

26. Bagnasco D, Menzella F, Caminati M, Caruso C, Guida G, Bonavia M, et al. Efficacy of mepolizumab in patients with previous omalizumab treatment failure: Real life observation. *Allergy* 2019;00:1–3.
27. Harvey E, Langton DL, Powell H, Gibson PG. Clinical response to mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma. *Eur Respir J* 2019;54:PA541.
28. Harrison T, Canonica GW, Gemzoe K, Maxwell A, Yang S, Joksaite S, et al. Effectiveness and safety of mepolizumab in real-world clinical practice: the REALITI-A study. *ERS International Congress, Madrid, Spain, 28 September-2 October 2019*.
29. Taille C, Chanez P, Devouassoux G, Didier A, Pison C, Garcia G, et al. Real-life experience with mepolizumab in the French early access program for severe eosinophilic asthma. *Eur Respir J* 2019;54:PA1654.
30. Ibrahim H, O'Sullivan R, Casey D, Murphy J, MacSharry J, Plant BJ, et al. The effectiveness of reslizumab in severe asthma treatment: a real-world experience. *Respir Res* 2019;20(1):289.
31. Pelaia C, Busceti MT, Vatrella A, Rago GF, Crimi C, Terracciano R, et al. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic T eosinophilic asthma: assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2019;58:101830.