

# BÖLÜM 19

## AĞIR ASTIMLI OLGULARDA BİYOLOJİK AJANLARLA TEDAVİ

Eylem YILDIRIM<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Astım öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışıklık hissi, hışıltı gibi semptomlarla seyreden hava akımı kısıtlaması ile karakterize kronik hava yolu hastalığıdır. Klinik olarak semptomların ve ölçümlerde ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının değişken olması astımın tipik ve tanımlayıcı bir özelliğidir. Birçok astımlı hastada standart inhale tedavilerle iyi kontrol sağlanabilmektedir. Ancak hastalarda %3-10 oranında ağır astım kliniği görüldüğü tahmin edilmektedir (1).

Son yıllarda fizyopatolojik mekanizmalarının anlaşılması sonucunda astımın tek tip bir hastalıktan ziyade heterojen yapıda olduğu, altta yatan patofizyolojinin (endotipin) farklılığından kaynaklanan farklı fenotipler şeklinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Astımdaki bu heterojenite nedeniyle "tüm hastalara aynı tedavi" kavramından uzaklaşmış ve "kişiselleştirilmiş tedavi" kavramı benimsenmiştir (2). Günümüzde astımda kişiselleştirilmiş tedavide biyolojik ajanlar ön plandadır.

### AĞIR ASTIM

#### Tanım

Ağır astım tanısı sanılanın aksine zor olabilmektedir. Öncelikle "tedavisi zor astım" ve "ağır astım"ın ayırımı yapılmalıdır.

Tedavisi zor astım; Global Initiative for Asthma (GINA)'nın tanımladığı basamak 4 veya 5 tedavisine rağmen kontrolsüz astım olarak ifade edilir. Basamak 4 ve 5 tedavi; orta ya da yüksek doz inhale kortikosteroid (İKS) ek olarak en az bir kontrol edici ilaç kullanımını içermektedir. Tedavisi zor astım "zor hasta" anlamında değildir (3). Bu hastalarda tedavi uyumsuzluğu ve/veya inhaler tekniğin yanlış olması yanı sıra kısa etkili beta agonistlerin aşırı kullanımı ve tetikleyicilere maruz kalma atakların sebebi olmaktadır. Bu faktörlerin tümü düzeltildiğinde "tedavisi zor astım" hastalarının çoğunda astım kontrolü sağlanabilmektedir (4).

Uygun tedavinin uygun teknikle alınmasına, hasta uyumunun tam olmasına, komorbiditelerin

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., İmmünoloji ve Alerji BD., dreylemyildirim@yahoo.com



Onaylanmış tüm biyolojiklerin alerjik eozinofilik astımlı hastaların tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle biyobelirteçler, alerjik eozinofilik astımda biyolojik tedavi seçimine rehberlik etmek için kullanılabilir. Bu biyobelirteçlerden en önemlisi serum eosinofil derecesi ve total IgE seviyesidir (51,92). Mepolizumab ve dupilumab tedavisi için kan eosinofil düzeyi en az 150 hücre/µl olması gerekirken benralizumab ve reslizumab için sırasıyla en az 300 ve 400 hücre/µl düzeyleri önerilmektedir (93). Bununla birlikte, belirgin kan eozinofilleri olan vakalarda, dupilumab ile hipereozinofili gelişme riski göz önüne alındığında, anti-IL-5 tedavi tercih edilebilir (75). Omalizumab için ise kan eosinofil düzeyi tedavi başlama kriterlerinden değildir. Total IgE düzeyi ile alerjik eozinofilik astım hastalarında tedaviye başlama kararı verilmektedir (92). Mepolizumab, reslizumab, benralizumab ve dupilumab eozinofilik inflamasyonu azaltmaları nedeniyle tüm eozinofilik astım endotipleri için uygun biyolojiklerdir. Buna karşılık, şu anda mevcut olan veriler alerjik olmayan eozinofilik astımda anti-IgE tedavinin kullanımını desteklememektedir (37).

T2-yüksek astımla ilişkili komorbiditeler [kronik ürtiker, atopik dermatit, eozinofilik granülomatoz polianjit (EGPA), nazal polipozisin eşlik ettiği kronik sinüzit] biyolojik tedavi seçimini etkileyebilir. Omalizumab kronik ürtiker için, mepolizumab EGPA için, dupilumab ise nazal polipozisin eşlik ettiği kronik sinüzit ve atopik dermatit için onaylanmıştır (1,5,91).

Biyolojik tedaviye yanıtı tanımlamak için herhangi bir fikir birliği veya onaylanmış kriterler bulunmamaktadır. Alevlenme olmaması ve OKS'nin kesilmesi ideal hedef olmakla birlikte, çoğu biyolojik ajanın alevlenme oranını ve steroid dozunu %50 oranında azalttığı gösterilmiştir. Şimdilik bu yanıt oranları makul olarak tanımlanmaktadır (1,91). Biyolojikler arasında geçiş yapılması yanıt yeterliliğinde ya da ciddi advers etkiler görüldüğünde önerilmektedir (59).

## SONUÇ

Ağır astımda biyolojik tedavi başlanmasından önce ayırıcı tanının ve daha sonra fenotiplemenin yapılması, komorbiditelerin değerlendirilmesi, hastanın tedaviye uyumu ve inhaler tekniğinin düzeltilmesi zorunludur. Biyolojik tedavi endikasyonlarının karşılandığından emin olmak için gerekli tüm fenotipik bilgiler (örneğin kan eosinofil seviyeleri, total IgE, spesifik IgE duyarlılıkları, FeNO) mevcut olmalıdır. Bu basamaklardan sonra yapılması önerilen hastayla beraber tedavi hedeflerinin belirlenmesi ve iyi bir izleme planının oluşturulmasıdır. Biyolojik ajan seçiminde hastanın ilgili tedaviye ulaşım şartları, maliyet, eşlik eden komorbiditeler ve ayrıca hastanın tedaviyle ilgili tercihleri göz önüne alınmalıdır. Hangi hastaların biyolojik tedaviye yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğunu ve bu hastaları saptamak için hangi biyobelirteçlerin spesifik olacağını belirlemeye yönelik çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir. Ayrıca ağır astım tedavisindeki biyolojiklerin iyi düzenlenmiş çalışmalar ile karşılaştırılması uygun hasta seçiminde yol gösterici olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14-44. doi: 10.1111/all.14425.
2. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-233.
3. GINA (2021) *Difficult-to-treat & Severe Asthma in Adolescents and Adults Patients. Diagnosis and Management*. A GINA pocket guide for health professionals. V3.0 April 2021 (13.02.2022 tarihinde <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SCREEN-WMS.pdf> adresinden ulaşılmıştır.)
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal*. 2014;43(2):343-373.
5. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol*. 2020;30;11:603312. doi: 10.3389/fimmu.2020.603312.



6. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper Type 2–driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388-395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
7. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68(2):158-166. doi: 10.1016/j.alit.2019.01.004.
8. Nelson RK, Bush A, Stokes J, et al. Eozinofilik astım. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;8 :465–473. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.024
9. Lambrecht BN, Hammad H. The immünology of asthma. *Nat Immunol* 2015;16:45–54. doi: 10.1038/ni.3049
10. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity*. 2019;16;50(4):975-991. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.018.
11. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*. 2013;19(8):977-979. doi: 10.1038/nm.3300.
12. Tan R, Liew MF, Lim HF, et al. Promises and challenges of biologics for severe asthma. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:114012. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114012.
13. Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol*. 2020;66:123-128. doi: 10.1016/j.coi.2020.10.002.
14. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immünity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134-147. doi: 10.1038/nri.2017.105.
15. Lachowicz-Scroggins ME, Dunican EM, Charbit AR, et al. Extracellular DNA, Neutrophil Extracellular Traps, and Inflammasome Activation in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199 :1076–1085
16. AİD-Türk Toraks Derneği (2020). *Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 güncellemesi* (13.02.2022 tarihinde <https://www.aid.org.tr/wp-content/uploads/2020/12/astim-rehberi-2020.pdf> adresinden ulaşılmıştır.)
17. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? *Respir Res*. 2020;15;21(1):268. doi: 10.1186/s12931-020-01505-x.
18. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J*. 2020;12;56(5):2000260. doi: 10.1183/13993003.00260-2020.
19. Oppenheim JJ, Tewary P, de la Rosa G, et al. Alarmins initiate host defense. *Adv Exp Med Biol* 2007;601:185–194. doi:10.1007/978-0-387-72005-0\_19
20. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-Derived Cytokines in Asthma. *Chest*. 2017;151(6):1338-1344. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.042.
21. FDA (2021). *Prescribing Information*. (19.01.2022 tarihinde [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/761224s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761224s000lbl.pdf) adresinden ulaşılmıştır.)
22. Gounni AS, Lamkhioed B, Ochiai K, et al. High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature*. 1994; 367:183-186.
23. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, et al. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618810192. doi: 10.1177/1753466618810192.
24. Okayama Y, Matsumoto H, Odajima H, et al. Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergol Int*. 2020;69(2):167-177. doi: 10.1016/j.alit.2020.01.004.
25. Hochhaus G, Brookman L, Fox H, et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategy and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:491–498.
26. MacGlashan D Jr, Mckenzie-White J, Chichester K, et al. In vitro regulation of FcεR1α expression on human basophils by IgE antibody. *Blood*. 1998;91:1633-1643
27. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *The Journal of allergy and clinical immünology*. 2001;108(2):184-190.
28. Milgrom H, Fick RB, Su JQ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAb-E25 Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:1966-1973.
29. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18:254-261.
30. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, et al. A review of omalizumab for the management of severe asthma. *JAMA*. 2017;18;318(3):279-290. doi: 10.1001/jama.2017.8372.
31. Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):156-164. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.043.
32. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2702-2714. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.011.
33. Garcia G, Magnan A, Chiron R, et al. A Proof-of-Concept, Randomized, Controlled Trial of Omalizumab in Patients With Severe, Difficult-to-Control, Nonatopic Asthma. *Chest*. 2013;144(2):411-419. doi: 10.1378/chest.12-1961.
34. Campo P, Soto-Campos JG, Blanco Aparicio M, et al. Severe asthma phenotypes in patients controlled with omalizumab: a real-world study. *Respir Med*. 2019;159:105804. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105804.
35. Çelebi Sözen Z, Aydın Ö, Mısırlıgil Z, et al. Omalizumab in non-allergic Asthma: A report of 13 cases. *J Asthma*. 2018;55(7):756-763. doi: 10.1080/02770903.2017.1362427.
36. Lowe PJ, Georgiou P, Canvin J. Revision of omalizumab dosing table for dosing every 4 instead of 2 weeks for specific ranges of bodyweight and baseline IgE. *Regul*



- Toxicol Pharmacol. 2015;71(1):68-77. doi: 10.1016/j.yrt-ph.2014.12.002.
37. McGregor MC, Krings JG, Nair P, et al. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):433-445. doi: 10.1164/rccm.201810-1944CI.
  38. Corren J, Casale TB, Lanier B, et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:788-797. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03214.x.
  39. Cox L, Lieberman P, Wallace D, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology omalizumab-associated anaphylaxis joint task force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:210-212. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.010.
  40. Timmermann H, Mailander C. Home self-administration of biologics- a German survey among omalizumab-treated patients with severe asthma and their treating physicians. *Pneumologie*. 2020;74(2):103-111. doi: 10.1055/a-1069-0900.
  41. Menzella F, Ferrari E, Ferrucci SM, et al. Self-administration of omalizumab: why not? A literature review and expert opinion. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(4):499-507. doi: 10.1080/14712598.2021.1882990.
  42. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, et al. Long-term "real-life" safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respir Med*. 2017;130:55-60. doi: 10.1016/j.rmed.2017.07.013.
  43. Yorgancıoğlu A, Öner Erkekol F, Mungan D, et al. Long-Term Omalizumab Treatment: A Multicenter, Real-Life, 5-Year Trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(3-4):225-233. doi: 10.1159/000488349.
  44. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:162-169. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.054.
  45. 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. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.025.
  46. Oykhman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11:31. doi: 10.1186/s13223-015-0096-7.
  47. Kwah JH, Stevens WW. Asthma and allergies in pregnancy. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):414-417. doi: 10.2500/aap.2019.40.4260.
  48. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, Cooper PJ. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(2):197-207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02650.x.
  49. Dougan M, Dranoff G, Dougan SK. GM-CSF, IL-3, and IL-5 Family of Cytokines: Regulators of Inflammation. *Immunity*. 2019;50(4):796-811. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.022.
  50. Struß N, Hohlfeld JM. Biologics in asthma management- Are we out of breath yet? *Allergol Select*. 2021;5:96-102. doi: 10.5414/ALX02192E.
  51. Doroudchi A, Pathria M, Modena BD. Asthma biologics: Comparing trial designs, patient cohorts and study results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):44-56. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.016.
  52. Richards LB, van Bragt JJMH, Aarab R, et al. Treatment Eligibility of Real-Life Mepolizumab-Treated Severe Asthma Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):2999-3008.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.029.
  53. Özdel Öztürk B, Bavbek S. Anti-IL-5 treatments in severe eosinophilic asthma: real life datas. *Tuberk Toraks*. 2020;68(2):148-159. doi: 10.5578/tt.69416.
  54. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1742-1751.
  55. 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.
  56. Varricchi G, Senna G, Loffredo S, et al. Reslizumab and Eosinophilic Asthma: One Step Closer to Precision Medicine? *Front Immunol*. 2017;8:242. doi: 10.3389/fimmu.2017.00242.
  57. 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. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
  58. Maspero J, Bjermer L, Lemiere C, et al. A randomized phase 3 study assessing patient-reported outcomes and safety of reslizumab in patients with asthma with elevated eosinophils. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(5):A21.
  59. Deeks ED, Brusselle G. Reslizumab in Eosinophilic Asthma: A Review. *Drugs*. 2017;77(7):777-784. doi: 10.1007/s40265-017-0740-2.
  60. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, et al. Biologics for Severe Asthma: Treatment-Specific Effects Are Important in Choosing a Specific Agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1379-1392. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.008.
  61. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 9 (2017), p. CD010834
  62. Matucci A, Maggi E, Vultaggio A. Eosinophils, the IL-5/IL-5R $\alpha$  axis, and the biologic effects of benralizumab in severe asthma. *Respir Med*. 2019;160:105819. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105819.
  63. Pellaia C, Paoletti G, Puggioni F, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol*. 2019;10:1514. doi: 10.3389/fphys.2019.01514.
  64. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled eosi-



- nophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128–2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8
65. 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  $\beta$ 2-agonists (SIROCCO): a randomized, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-2127 doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1
  66. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. ZONDA Trial Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(25):2448–2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501
  67. Busse E., Bleecker R., FitzGerald J. M., 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;7:46–59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5
  68. Caminati M, Bagnasco D, Rosenwasser LJ, et al. Biologics for the Treatments of Allergic Conditions: Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(4):549-564. doi: 10.1016/j.iac.2020.07.003.
  69. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(1):5-14. doi: 10.1111/cea.13491.
  70. Deeks ED. Dupilumab: A Review in Moderate to Severe Asthma. *Drugs.* 2019;79(17):1885-1895. doi: 10.1007/s40265-019-01221-x.
  71. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
  72. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
  73. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 ve LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394:1638-1650
  74. 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 beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;388(10039):31-44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5.
  75. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, et al. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int.* 2020;69(2):187-196. doi: 10.1016/j.alit.2020.01.002.
  76. Bansal A, Simpson EL, Paller AS, et al. Conjunctivitis in Dupilumab Clinical Trials for Adolescents with Atopic Dermatitis or Asthma. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(1):101-115. doi: 10.1007/s40257-020-00577-1.
  77. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2017;377(10):936-946. doi: 10.1056/NEJMoa1704064.
  78. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020;21(1):266. doi: 10.1186/s12931-020-01526-6.
  79. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Res.* 2020;21(1):264. doi: 10.1186/s12931-020-01503-z.
  80. Salvati L, Maggi L, Annunziato F, et al. Thymic stromal lymphopoietin and alarmins as possible therapeutic targets for asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(6):590-596. doi: 10.1097/ACI.0000000000000793.
  81. Dorey-Stein ZL, Shenoy KV. Tezepelumab as an Emerging Therapeutic Option for the Treatment of Severe Asthma: Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:331-338. doi: 10.2147/DDDT.S250825.
  82. Salter B, Lacy P, Mukherjee M. Biologics in Asthma: A Molecular Perspective to Precision Medicine. *Front Pharmacol.* 2022;12:793409. doi: 10.3389/fphar.2021.793409
  83. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2016;4(10):781-796. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30265-X
  84. Panettieri RA Jr, Sjöbring U, Péterffy A, Wessman P, Bowen K, Piper E, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(7):511–25.
  85. Wollenberg A, Weidinger S, Worm M, et al. Tralokinumab in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(10):1435-1442. doi: 10.1111/ddg.14545.



86. Borish, LC, Nelson, HS, Corren, J, et al. Efficacy of Soluble IL-4 Receptor for the Treatment of Adults with Asthma. *J Allergy Clin. Immunol.* 2001;107:963–970. doi:10.1067/mai.2001.115624
87. Hart TK, Blackburn MN, Brigham-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. doi:10.1046/j.1365-2249.2002.01973.x
88. Gong F, Pan YH, Huang X, Zhu HY, Jiang DL. From bench to bedside: Therapeutic potential of interleukin-9 in the treatment of asthma. *Exp Ther Med.* 2017 Feb;13(2):389-394. doi: 10.3892/etm.2017.4024
89. Zak M, Dengler HS, Rajapaksa NS. Inhaled Janus Kinase (JAK) inhibitors for the treatment of asthma. *Bioorg Med Chem Lett.* 2019;29(20):126658. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.126658
90. Georas SN, Donohue P, Connolly M, Wechsler ME. JAK inhibitors for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Oct;148(4):953-963. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.013
91. Papadopoulos NG, Barnes P, Canonica GW et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(7):1555-1563. doi: 10.1111/all.14256.
92. Wangberg H, Woessner K. Choice of biologics in asthma endotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(1):79-85. doi: 10.1097/ACI.0000000000000708.
93. Eger KA, Bel EH. The emergence of new biologics for severe asthma. *Curr Opin Pharmacol.* 2019;46:108-115. doi: 10.1016/j.coph.2019.05.005.