

# Sunkios eozinofilinės astmos biologinė terapija interleukino 5 monokloniniu antikūnu mepolizumabu, sergant gretutinėmis ligomis

BIOLOGIC THERAPY WITH INTERLEUKIN-5 MONOCLONIC ANTIBODY  
MEPOLIZUMAB IN SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA PATIENTS WITH  
UNDERLYING DISEASES

IEVA DIMIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Pagrindinis sunkios astmos gydymo tikslas – paūmėjimų ir skubios hospitalizacijos prevencija. Pastaruoju metu atsiranda duomenų, jog sunkios eozinofilinės astmos gydymo papildymas biologine terapija interleukino 5 antikūnu mepolizumabu gali padėti pasiekti klinikinę remisiją. Be to, šis vaistas padeda sėkmingai gydyti sunkią astmą netgi sergant įvairiomis gretutinėmis ligomis. Atkreiptinas dėmesys, kad mepolizumabas gali būti skiriamas kaip papildomas gydymas ir kai kurių kitų eozinofilinių ligų atveju.

**Reikšminiai žodžiai:** sunki eozinofilinė astma, interleukino 5 antikūnas, mepolizumabas, remisija, eozinofilinis granuliozozinis poliangitas, gretutinės ligos.

**Summary.** The main goal of severe asthma treatment is to prevent exacerbations and hospitalization. However, recent data show that biologic therapy with anti-interleukin-5 monoclonal antibody mepolizumab may even help to achieve clinical remission in patients with severe eosinophilic asthma. It has been observed that treatment with mepolizumab is effective in managing severe asthma in patients with various underlying diseases. Moreover, mepolizumab is a choice of additive treatment in certain other eosinophilic diseases.

**Keywords:** severe eosinophilic asthma, anti-interleukin-5 antibody, mepolizumab, remission, eosinophilic granulomatous polyangiitis, underlying diseases.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1431>

## IVADAS

Iš 262 milijonų astma sergančių pasaulio gyventojų 5–10 proc. nustatyta sunki ligos forma [1, 2]. Sunkiai astmai būdinga bloga simptomų kontrolė, kvėpavimo takų obstrukcija ir dažni paūmėjimai, nepaisant gydymo didelėmis įkvėpiamųjų gliukokortikoidų (IGK) dozėmis ir ilgo veikimo  $\beta_2$  agonistais (IVBA) arba sisteminiais gliukokortikoidais (SGK) [2]. Pagrindinis tikslas, gydant sunkią astmą – paūmėjimų ir skubios hospitalizacijos prevencija, o ne visiška simptomų kontrolė [3]. Svarbu paminėti, kad netgi skiriant optimalų gydymą, įvairios gretutinės ligos gali trukdyti pasiekti šį tikslą. Remiantis moksliniais duomenimis, biologinės terapijos skyrimas žymiai pagerina sunkios astmos kontrolę, sergant gretutinėmis ligomis [4]. Nėgana to, pastebėta, jog šis gydymas gali padėti pasiekti ilgalaikę astmos simptomų remisiją [5]. Mepolizumabas – tai humanizuotas monokloninis antikūnas, turintis didelį afinitetą ir specifiškumą žmogaus interleukinui

5 (IL-5) bei savo gebėjimu jungtis prie šio citokino mažinantis eozinofilų gamybą ir gyvavimą. Kartu tai vienintelis biologinis vaistas, papildomai skiriamas gydant pacientus, ne tik sergančius sunkia eozinofiline astma, bet ir kitomis su eozinofilija susijusiomis ligomis, tokiomis kaip lėtinis rinosinusitas su nosies polipais, eozinofilinė granuliozozė su poliangitu (EGPA) bei hipereozinofilinis sindromas [6, 7].

## SUNKI ASTMA IR GRETUTINĖS LIGOS

Pacientai, sergantys sunkia astma, dažnai serga ir gretutinėmis ligomis, įskaitant atopiją. Dažniausia gretutinė atopinė liga – alerginis rinitas (49–68 proc.) [8–11], tačiau galimos ir kitos atopinės ligos, pvz., konjunktyvitas (3–18 proc.), atopinis dermatitas (4–14 proc.), eozinofilinis ezofagitas (2 proc.), alergija maistui (0,5 proc.) bei padidėjusi anafilaksijos rizika [11–14]. Dažnai pasitaiko ir su kvėpavimo sistema susijusių gretutinių ligų, pvz., sinusitas (ūmi-

# Farmakoterapija

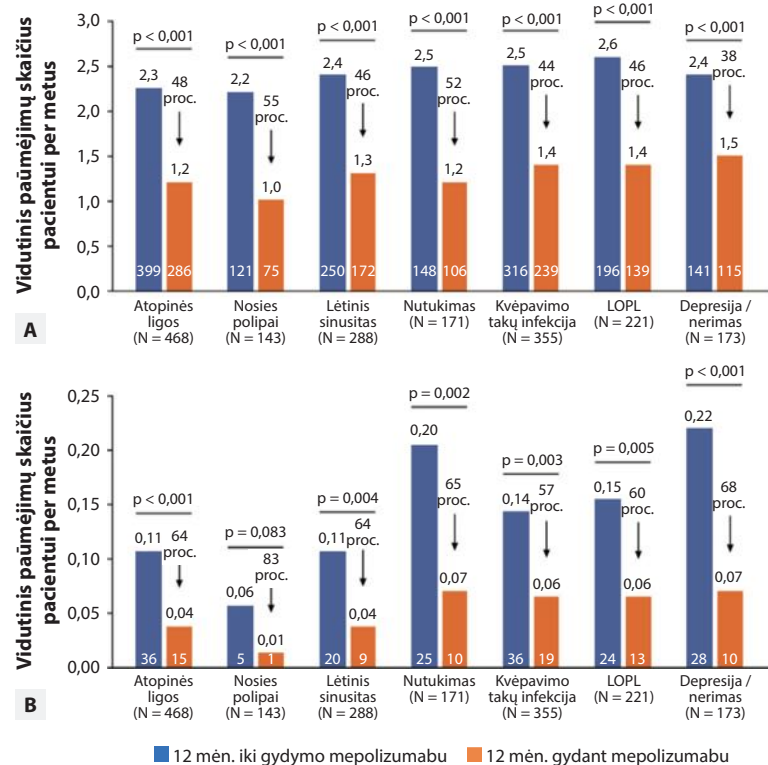
nis – 34 proc., lėtinis – 21–43 proc.), nosies polipai (7–22 proc.), lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) (15–32 proc.) ir respiracinės infekcijos (45 proc.) Sunkia astma sergantys pacientai dažnai kenčia nuo nutukimo (21–48 proc.), nerimo (81 proc.) ir depresijos (31 proc.) [8–10]. Nenuostabu, kad gretutinės ligos gali pabloginti sunkios astmos eigą ir holistinę gydymo sampratą yra būtina, siekiant suvaldyti šią ligą [15, 16]. Nustatyta, jog alerginis rinitas, nosies polipai ir lėtinis rinosinusitas yra susiję su dažniau pasireiškiančiais astmos simptomais bei blogesne gyvenimo kokybe [17–20]. Be to, alerginis rinitas yra nepriklausomas ilgai ilgainiui blogėjančios kvėpavimo funkcijos rizikos veiksnys, o lėtinis rinosinusitas susijęs su astmos paūmėjimais [17, 21].

Pacientams, kuriems nustatyta astma ir LOPL, būdinga blogesnė kvėpavimo funkcija, dažnesni simptomai bei paūmėjimai, lyginant su pacientais, kuriems nėra LOPL [22]. Respiracinės infekcijos, ypač virusinės, taip pat gali padidinti paūmėjimų riziką [23]. Astma sergančių pacientų nutukimas yra susijęs su kitomis gretutinėmis ligomis: metaboliiniu sindromu, arterine hipertenzija, cukriniu diabetu, taip pat hipoventiliacija ir fizinio pajėgumo sumažėjimu, kurie lemia didesnių kvėpavimo pastangų poreikį [24–27]. Svarbu paminėti, kad SGK gali būti nepakankamai veiksmingi pacientams, sergantiems astma ir nutukimu. Pastebėta, jog kai kurie biologiniai vaistai šiems pacientams nepadedą gerai kontroliuoti astmos [28–30]. Nerimas ir depresija gali mažinti motyvą vartoti astmai skirtus vaistus ir taip pabloginti simptomų kontrolę [31, 32]. Negana to, gretutinės ligos, sergant astma, yra susijusios su didesnėmis sveikatos priežiūros resursų sąnaudomis, o nutukimas, depresija ir nerimas – su žymiai didesnėmis gydymo išlaidomis [33–37]. Ne tik astmos gydymas, bet ir tinkama gretutinių ligų kontrolė gali suteikti pacientams reikšmingą klinikinę naudą.

## SUNKIOS ASTMOS GYDYMAS MEPOLIZUMABU, SERGANT GRETUTINĖMIS LIGOMIS

Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad mepolizumabas žymiai sumažino pacientų, sergančių sunkia eozinofiline astma, paūmėjimų (įskaitant ir tokių, kuriems prireikė hospitalizacijos) skaičių, palaikomąją SGK dozę bei pagerino astmos kontrolę, su sveikata susijusią gyvenimo kokybę ir kvėpavimo funkciją [38–42]. Be to, keturių IIB ir III fazių klinikinių tyrimų metaanalizė įrodė reikšmingą mepolizumabo naudą, gydant sunkią eozinofilinę astmą, sergant

įvairiomis gretutinėmis ligomis [43]. Atlikta keletas realaus gyvenimo tyrimų, kurie įrodė mepolizumabo naudą sunkios astmos pacientams bendrojoje populiacijoje [8, 44, 45]. Pastraiais metais publikuotas Casale ir kt. tyrimas, kuriame vertintas mepolizumabo veiksmingumas, gydant sunkia eozinofiline astma sergančius ir įvairių gretutinių ligų turinčius pacientus [4]. Į tyrimą įtraukti 639 pacientai, kuriems nustatyta bent viena gretutinė liga: atopija, nosies polipai, lėtinis sinusitas, nutukimas, kvėpavimo takų infekcija, LOPL ir (arba) nerimas, depresija. Daugiausia tiriamųjų diagnozuota atopija (73,2 proc.), kvėpavimo takų infekcija (55,6 proc.) bei lėtinis sinusitas (45,1 proc.) Visuose anksčiau paminėtų ligų pogrupiuose nustatytas statistiškai reikšmingas vidutinio paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas – nuo 2,2–2,6 iki 1,0–1,5 per metus, didžiausią teigiamą pokytį stebint nosies polipų, o mažiausiai reikšmingą – nerimo ir depresijos pogrupiuose. Be to, statistiškai reikšmingas vidutinio paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas nustatytas ir pacientams, kuriems iki gydymo mepolizumabu pasireiškė bent vienas ligos paūmėjimas per metus. Šie skaičiai po 12 mėn. gydymo mepolizumabu sumažėjo nuo 82–89 proc. iki 52–67 proc. Vidutinis paūmėjimų, kuriems prireikė hospitalizacijos, skaičius reikšmingai sumažėjo nuo 0,06–0,22 iki 0,01–0,07 paūmėjimų per metus, išskyrus pacientų, kuriems diagnozuoti nosies



1 pav. Vidutinis paūmėjimų skaičius per metus

Modifikuota pagal [4]

A – vidutinis paūmėjimų skaičius per metus prieš skiriant gydymą mepolizumabu ir gydymo metu; B – vidutinis paūmėjimų, kuriems prireikė hospitalizacijos, skaičius per metus prieš skiriant gydymą mepolizumabu ir gydymo metu. LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

polipai, pogrupį, kurių sudarė tik penki pacientai. Paūmėjimų skaičiaus pokyčiai, gydant mepolizumabu, pateikiami 1 pav. Taip pat nustatyta, kad gydymas šiuo biologiniu vaistu statistiškai reikšmingai 29–38 proc. sumažino SGK poreikį. Be to, net 39–47 proc. pacientų, gydytų mepolizumabu, sumažino SGK dozę 50 proc. ir daugiau. Iki gydymo mepolizumabu pradžios, pacientai, kuriems diagnozuotas nutukimas, kvėpavimo takų infekcija, LOPL bei nerimas, depresija, lyginant su kitomis grupėmis, buvo dažniau hospitalizuojami arba siunčiami į skubiosios pagalbos skyrių. Nustatyta, kad gydymas mepolizumabu visų gretutinių ligų pogrupiuose (išskyrus nosies polipų) 50 proc. sumažino hospitalizacijų ir kreipimosi į skubiosios pagalbos skyrių dėl astmos paūmėjimų skaičių ( $p < 0,05$ ), todėl žymiai sumažėjo ir su paūmėjimų gydymu susijusių išlaidų [4].

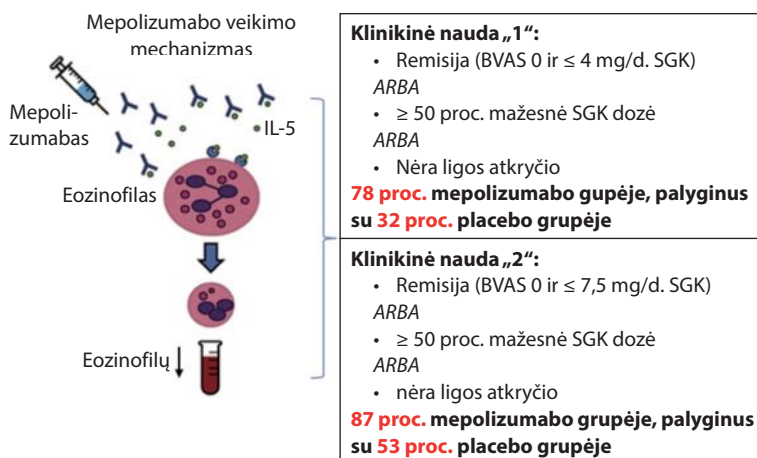
## SUNKIOS ASTMOS REMISIJA, SKIRIANT MEPOLIZUMABĄ

Šiomis dienomis dažnai aptariamas sunkios astmos kontrolės tikslas – pasiekti klinikinę remisiją. Brussels ir kt. atliko dvejų metų trukmės prospektyvų stebėsenos tyrimą, kurio tikslas – nustatyti, kokiai daliai sunkios eozinofilinės astmos pacientų, gydomų mepolizumabu, pasireiškė klinikinė remisija, apibūdinama trimis toliau nurodytais kriterijais: 1) nereikia palaikomojo gydymo SGK; 2) nėra paūmėjimų prieš gydymą ir gydymo mepolizumabu metu; 3) Astmos kontrolės klausimyno 5 (angl. *Asthma Control Questionnaire*, ACQ-5) rezultatas yra mažesnis nei 1,5 balo. Pacientai, kurie nustojo vartoti mepolizumabą anksčiau nustatyto laiko arba kuriems nepavyko pateikti visų duomenų remisijos kriterijams vertinti, laikomi nepasiekusiais klinikinės remisijos. Į tyrimą įtraukti 822 pacientai, iš jų reikalingus duomenis 52

tyrimo savaitę pateikė 214 tiriamųjų, o 104 tyrimo savaitę – 184 (kiti pacientai ekskluduoti dėl neįvertintų ACQ-5 klausimynų). Pastebėta, kad 52 gydymo savaitę 29 proc. pacientų ( $n = 61$ ) atitiko visus tris klinikinės remisijos kriterijus, nors tik 2 proc. ( $n = 4$ ) iš jų atitiko šiuos kriterijus, prieš pradėdant gydymą mepolizumabu. Be to, iki gydymo pradžios 39 proc. ( $n = 83$ ) pacientų neatitiko nė vieno klinikinės remisijos kriterijaus, o 52 sav. tokių tiriamųjų sumažėjo iki 17 proc. ( $n = 37$ ). Žymiai padidėjęs klinikinę remisiją pasiekusių tiriamųjų skaičius stebėtas 104 gydymo savaitę – jų dalis padidėjo nuo 1 proc. ( $n = 2$ ) iki 33 proc. ( $n = 60$ ). Pacientų, kurie neatitiko nė vieno klinikinės remisijos kriterijaus, skaičius 104 tyrimo savaitę sumažėjo nuo 35 proc. ( $n = 64$ , prieš gydymą mepolizumabu) iki 13 proc. ( $n = 24$ ). Taigi, apibendrinant šio tyrimo duomenis, apytiksliai trečdaliui pacientų pavyko užtikrinti gerą simptomų kontrolę po 1–2 metų sunkios astmos gydymo mepolizumabu, kai nėra SGK poreikio [5].

## MEPOLIZUMABAS IR EOZINOFILINĖ GRANULIOMATOZĖ SU POLIANGITU

Kaip minėta, mepolizumabas skirtas ne tik sunkiai eozinofilinei astmai, bet ir kai kurioms kitoms su eozinofilija susijusioms ligoms gydyti. Viena jų – eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu (EGPA). EGPA – tai reta daugiasistemė liga, anksčiau vadinta Churg-Strauss sindromu, pasireiškianti astma, sinusitu, kraujo ir audinių eozinofilija bei sisteminiu nekrozuojančiu vaskulitu [46, 47]. III fazės klinikinio tyrimo metu ( $n = 136$ ) nustatyta, kad gydant šią ligą 53 proc. pacientų pasiekė klinikinę remisiją, kai placebo grupėje tokių pacientų buvo tik 19 proc. [48]. Vėliau atlikta poeksperimentinė analizė, kurios metu vertinta mepolizumabo klinikinė nauda pacientams, kuriems nustatyta ref-



2 pav. Mepolizumabas eozinofiliniam granuliomatoziniam poliangitui gydyti. Poeksperimentinė (angl. *post-hoc*) analizė

Modifikuota pagal [49].

EGPA – eozinofilinis granuliomatozinis poliangitas, BVAS – Birmingamo vaskulito aktyvumo skalė, SGK – sisteminiai gliukokortikoidai.

rakterinė EGPA ir kurie bent 4 sav. gydyti SGK. Pacientams 52 sav. skirtas gydymas mepolizumabu arba placebo. Klinikinė nauda pasiekta, jeigu pacientas atitiko bent vieną iš trijų kriterijų bet kuriuo gydymo metu: 1) pasiekė remisiją; 2) sumažino SGK dozę bent 50 proc.; 3) nepatyrė EGPA atkryčio. Ji tinkama visiems tyrimo pacientams, kurių kraujo eozinofilų skaičius mažesnis nei 150 ląstelių/ml, SGK dozė prieš intervenciją didesnė nei 20 mg arba svoris didesnis nei 85 kg. Taikant du skirtingus klinikinės naudos apibrėžimus, pastebėta, kad gydant mepolizumabu, ją pasiekė 78–87 proc. pacientų (reikšmingai daugiau nei placebo grupėje,  $p < 0,001$ ) (2 pav.) [49]. Tokie rezultatai parodė žymią mepolizumabo naudą, gydant pacientus, kuriems nustatyta EGPA.

## APIBENDRINIMAS

Sunkios eozinofilinės astmos gydymas mepolizumabu gali padėti pasiekti gerų ligos kontrolės rezultatų ir pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis. Be to, šios biologinės terapijos skyrimas gali padėti pasiekti sunkios astmos klinikinę remisiją. Atkreiptinas dėmesys, jog mepolizumabas gali būti skiriamas kaip papildomas vaistas ir tokioms eozinofilinėms ligoms, kaip lėtinis rinosinusitas su nosies polipais, EGPA bei hipereozinofilinis sindromas, gydyti.

## LITERATŪRA

1. **GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators.** Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
2. **Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al.** International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–73.
3. **Malakauskas K, Danila E, Bagdonas A, Biekšienė K, Grauskienė B, Hoppenot D, ir kt.** Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, Lietuvos pulmonologų draugija. Kaunas, 2023.
4. **Casale T, Molfino NA, Silver J, Bogart M, Packnett E, Mc Morrow D, et al.** Real-world effectiveness of mepolizumab in patients with severe asthma and associated comorbidities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(3):354–362.e2.
5. **Bruselle G, Loughheed M, Canonica G, Munoz-Esquerre M, Heaney L, Price R, et al.** Clinical remission achievement in severe asthma following mepolizumab treatment: results from the REALITI-A study at 2 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207:A5985.
6. **European Medicines Agency.** Nucala (mepolizumab). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>. Date last updated: 13 Oct 2022. Date last accessed: 04 Apr 2024.
7. **Terrier B, Jayne DRW, Hellmich B, Bentley JH, Steinfeld J, Yancey SW, et al.** Clinical benefit of mepolizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis for patients with and without a vasculitic phenotype. *ACR Open Rheumatol*. 2023;5(7):354–63.
8. **Llanos JP, Ortega H, Bogart M, Packnett ER, Manjelienskaia J, Bell CF, Hahn B.** Real-world effectiveness of mepolizumab in patients with severe asthma: an examination of exacerbations and costs. *J Asthma Allergy*. 2020;13:77–87.
9. **Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN, et al.** Characterization of severe asthma world wide: data from the international severe asthma registry. *Chest*. 2020;157(4):790–804.
10. **Bardin PG, Ranganwamy J, Yo SW.** Managing comorbid conditions in severe asthma. *Med J Aust*. 2018;209(S2):S11–17.
11. **Ortega H, Hahn B, Bogart M, Bell CF, Bancroft T, Chastek B, Llanos JP.** Impact of mepolizumab on exacerbations in severe asthma: Results from a U.S. insurance claims data base. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(5):341–7.
12. **Heck S, Al-Shobash S, Rapp D, Le DD, Omlor A, Bekhit A, et al.** High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):28.
13. **Lee JH, Haselkorn T, Chipps BE, Miller DP, Wenzel SE.** Tenor Study Group. Gender differences in IgE-mediated allergic asthma in the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Asthma*. 2006;43(3):179–84.
14. **Yu JE, Lin RY.** The epidemiology of anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):366–74.
15. **Brussino L, Solidoro P, Rolla G.** Is it severe asthma or asthma with severe comorbidities? *J Asthma Allergy*. 2017;10:303–5.
16. **Egan M, Bunyavanich S.** Allergic rhinitis: the “Ghost Diagnosis” in patients with asthma. *Asthma Res Pract*. 2015;1:8.
17. **Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade**

- DM, Irvin CG.** Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest*. 2006;130(2):429–35.
18. **Langdon C, Mullol J.** Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016;9:45–53.
  19. **Rosati MG, Peters AT.** Relationships among allergic rhinitis, asthma, and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(1):44–7.
  20. **Valovirta E, Pawankar R.** Survey on the impact of comorbid allergic rhinitis in patients with asthma. *BMC Pulm Med*. 2006;6(1):S3.
  21. **Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, Lowe AJ, Perret J, Bui MQ, et al.** Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):535–44.
  22. **Maselli DJ, Hanania NA.** Asthma COPD overlap: impact of associated comorbidities. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;52:27–31.
  23. **Guilbert TW, Denlinger LC.** Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(1):71–83.
  24. **Brumpton BM, Camargo Jr CA, Romundstad PR, Langhammer A, Chen Y, Mai XM.** Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1495–502.
  25. **Thuesen BH, Husemoen LL, Hersoug LG, Pisinger C, Linneberg A.** Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(5):700–7.
  26. **Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, et al.** Evaluation and management of obesity hypo ventilation syndrome. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):e6–24.
  27. **Shim YM, Burnette A, Lucas S, Herring RC, Weltman J, Patrie JT, et al.** Physical deconditioning as a cause of breathlessness among obese adolescents with a diagnosis of asthma. *PLoS One*. 2013;8(4):e61022.
  28. **Goleva E, Covar R, Martin RJ, Leung DY.** Corticosteroid pharmacokinetic abnormalities in overweight and obese corticosteroid resistant asthmatics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):357–60.e2.
  29. **Peters U, Dixon AE, Forno E.** Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1169–79.
  30. **Sposato B, Scalese M, Milanese M, Masieri S, Cavaliere C, Latorre M, et al.** Factors reducing omalizumab response in severe asthma. *Eur J Intern Med*. 2018;52:78–85.
  31. **Vieira AA, Santoro IL, Dracoulakis S, Caetano LB, Fernandes AL.** Anxiety and depression in asthma patients: impact on asthma control. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):13–8.
  32. **McQuaid EL.** Barriers to medication adherence in asthma: the importance of culture and context. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):37–42.
  33. **Biener A, Cawley J, Meyerhoefer C.** The high and rising costs of obesity to the US health care system. *J Gen Intern Med*. 2017;32(1):6–8.
  34. **Chen W, Lynd LD, FitzGerald JM, Marra CA, Balshaw R, To T, et al.** Excess medical costs in patients with asthma and the role of comorbidity. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1584–92.
  35. **Chen W, Safari A, FitzGerald JM, Sin DD, Tavakoli H, Sاداتsafavi M.** Economic burden of multimorbidity in patients with severe asthma: a 20-year population-based study. *Thorax*. 2019;74(12):1113–9.
  36. **Trautmann S, Rehm J, Wittchen HU.** The economic costs of mental disorders: do our societies react appropriately to the burden of mental disorders? *EMBO Rep*. 2016;17(9):1245–9.
  37. **Tan NC, Nguyen HV, Lye WK, Sankari U, Nadkarni NV.** Trends and predictors of asthma costs: results from a 10-year longitudinal study. *Eur Respir J*. 2016;47(3):801–9.
  38. **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.
  39. **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.
  40. **Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker 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.
41. **Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al.** Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):390–400.
42. **Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, Mayer B, Gunsoy NB, Brightling CE, et al.** Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1167–75.e2.
43. **Prazma CM, Albers F, Mallett S, Llanos-Ackert J-P, Yancey SW.** Mepolizumab improves patient outcomes and reduces exacerbations in severe asthma patients with comorbid upper airways disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):AB94.
44. **Harrison T, Canonica GW, Gemzoe K, Maxwell A, Yang S, Joksaite S, et al.** Late Breaking Abstract- effectiveness and safety of mepolizumab in real-world clinical practice: the REALITI-A study. *Eur Respir J*. 2019;54:OA2104.
45. **Taillé C, Chanez P, Devouassoux G, Didier A, Pison C, Garcia G, et al.** Mepolizumab in a population with severe eosinophilic asthma and corticosteroid dependence: results from a French early access programme. *Eur Respir J*. 2020;55(6) 1902345.
46. **Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, Buzio C.** Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol*. 2014;5:549.
47. **Khoury P, Grayson PC, Klion AD.** Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:474–83.
48. **Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al.** Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921–32.
49. **Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, Mallett S, Yancey SW, Akuthota P, et al.** Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2170–7.