

IV 중증 천식의 새로운 치료방법

허규영

고려대학교 의과대학 내과학교실

Asthma is a heterogeneous disease with complex pathological mechanisms. Currently, asthma treatment is based on inhaled corticosteroid (ICS) and long-acting β 2 agonists (LABA), but some asthmatics have poor response to high dose ICS treatment. Several new treatments have been approved for severe asthma. Tiotropium has been approved as an additional therapeutic option despite of high dose ICS and/or LABA treatment. Bronchial thermoplasty has also a suggested therapy in severe asthma. New humanized antibodies to Th2 targets, including IgE, IL-4, IL-5, and IL-13 antibodies, have revealed promising results in some asthmatics. To identify appropriate patients for newer treatment, specific biomarkers including sputum and/or blood eosinophilia can be used. They can be used to predict the outcome of clinical and inflammatory responses. Therefore, distinguishing specific phenotypes of asthma patients using various inflammatory biomarkers may be a prerequisite for selecting appropriate treatment modalities for severe asthma.

Key Words: Severe asthma, Asthma phenotype, Biologic treatment

Corresponding author: Gyu-Young Hur, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea

Tel: +82-2-2626-3034, Fax: +82-2-2626-1166, E-mail: gyhur@korea.ac.kr

1. 서론

대부분의 기관지 천식 환자들은 적절하게 약물치료를 하면 효과적으로 치료될 수 있다. 그러나 일부 환자들은 적절한 치료에도 불구하고 천식이 잘 조절되지 않으며, 약 5~10%에 달한다^{1,2}. 이러한 환자들을 중증 천식으로 분류하며, 유럽호흡기학회 및 미국 흉부학회(European respiratory society/American thoracic society, ERS/ATS) 가이드라인에 따르면, GINA (Global initiative for asthma) 4~5단계로 치료를 하면서도, 조절되지 않는(uncontrolled) 상태로 유지되는 경우를 말한다¹. 즉, 고용량 흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS) 및 지속성 베타항진제(long-acting β agonist, LABA), 혹은 기타 조절제(항류코트리엔제, leukotriene receptor antagonist, LTRA/테오필린, theophylline)를 사용하면서도 조절되지 않는 경우이다.

중증 천식은, 1) 증상조절이 안되고: ACQ (asthma control questionnaire) >1.5, ACT (asthma control test) <20, 2) 반복적인 중증 악화: 지난 1년간 전신 스테로이드를 2회 이상 사용, 3) 심각한 중증 악화: 지난 1년간 1번 이상의 입원, 중환자실 입원 혹은 기계환기, 4) 기류제한: 적절한 기관지 확장제를 사용하고도 forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) <80%인 경우로 정의된다.

천식의 병인기전은, 기도내의 T helper 2 (Th2) 염증반응을 근간으로 하고 있으나, 표준 천식 치료에 효과적으로 반응을 보이지 않는 일부 환자들에 대해서 천식 표현형(phenotype)의 중요성이 대두되고 있다³. 최근에 Th2 염증반응

경로를 차단하는 다양한 새로운 생물학적 치료제가 개발되었고, 임상시험 결과가 발표되고 있다. 이에 따라, 천식의 표현형에 대한 관심이 증가하고 있고, 특정 Th2 사이토카인에 대한 표적치료제가 어떤 환자군에서 최적의 치료효과가 있는지 연구들이 발표되고 있다. 또한 특정 표적치료제의 효과가 극대화할 수 있는 환자군을 선별하기 위한 바이오마커의 중요성이 강조되고 있다.

따라서, 중증 천식에서 병인 기전에 따른 새로운 치료법을 분류하고, 각 치료법에 적절한 환자를 선별하기 위한 방법을 살펴보고자 한다(Table 1).

2. 본론

1) 기도 평활근

(1) 지속성 항무스카린 제제(long acting anti-muscarinic agent, LAMA)

기관지 수축 혹은 이완은, 부교감신경이 무스카린 수용체에서 아세틸콜린을 분비하도록 하여, 기도 평활근을 수축시켜 조절된다. 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 등 기도의 만성질환에서는 기도 수축력이 증가되어 있으며, 천식에서는 이를 완화하기 위하여 베타2 항진제가 치료에 사용되어 왔다. 지속성 항무스카린 제제(long acting anti-muscarinic agent, LAMA)는, 3형 무스카린 수용체(M3)에서 아세틸콜린의 결합을

Table 1. Summary of studies on the treatment for severe asthma

Target	Treatment	Indications or Biomarker	Main responses	Study/Year
Smooth muscle	Tiotropium	GINA step 4 or 5	↑ FEV ₁ , ↓ exacerbations, ↑ A-QOL	Kerstjens/2012 ⁷ , 2015 ⁸ Castro/2010 ¹⁰
	Bronchial Thermoplasty	AQLQ ≤ 6.25, FEV ₁ ≥ 60%, PC ₂₀ < 8 mg/mL	↓ exacerbations	
IgE	Omalizumab	Serum IgE 30~700 IU/mL	↓ exacerbations, ↓ ICS dose ↓ rescue medications, ↑ A-QOL	Busse/2001 ¹² Holgate/2004 ¹³ Hanania/2011 ¹⁴
IL-5	Mepolizumab	↑ 12 years old Blood eosinophil ≥ 150	↓ exacerbations, ↓ blood/sputum eosinophils, ↓ OCS dose, ↑ A-QOL, ↑ FEV ₁	Haldar/2009 ²⁰ Bel/2014 ²¹ Ortega/2014 ²²
	Reslizumab	Blood eosinophil ≥ 400 Sputum eosinophil ≥ 3%	↑ ACQ, ↑ FEV ₁ , ↓ exacerbations	Castro/2011 ²³ , 2015 ²⁴
IL-5R α	Benralizumab	Blood eosinophil ≥ 300	↓ sputum eosinophils ↓ exacerbations, ↑ FEV ₁ , ↑ ACQ-6	Lavolette/2013 ²⁵ Castro/2014 ²⁶ FitzGerald/2016 ²⁸ Bleecker/2016 ²⁷
IL-4	Pitrakinra		↑ FEV ₁	Wenzel/2007 ²⁹
	Lebrikizumab	High periostin (≥ 50ng/mL)	↓ exacerbations, ↑ FEV ₁ But, failed in large phase 3 trial	Corren/2011 ³⁰ Hanania/2015 ³¹ , 2016 ³²
IL-4R α	Tralokinumab	High DPP-4 (over median)	↑ FEV ₁	Brightling/2015 ³³
	Dupilumab	Uncontrolled asthma (irrespective of eosinophil count)	↓ exacerbations, ↑ FEV ₁	Wenzel/2013 ³⁴ , 2016 ³⁵
CRTH2	Anti-CRTH2 (Fevipirant)	Uncontrolled asthma (elevated sputum eosinophil ≥ 2%)	↓ sputum eosinophil ↑ FEV ₁ (in FEV ₁ < 70% at baseline), ↑ ACQ	Gonem/2016 ⁴¹ Erpenbeck/2016 ⁴⁰
	IL-17	Brodalumab	Moderate to severe asthma	No treatment difference in FEV ₁ and ACQ

ACQ, asthma control questionnaire; AQLQ, asthma quality of life questionnaire; A-QOL, asthma-specific quality of life; CRTH2, chemo-attractant receptor-homologous molecule on Th2 cells; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; FEV₁, forced expiratory volume in one second; GINA, global initiative for asthma; ICS, inhaled corticosteroid; IgE, immunoglobulin E; IL-4, interleukin-4; IL-4R α, interleukin-4 receptor α; IL-5, interleukin-5; IL-5R α, interleukin-5 receptor α; OCS, oral corticosteroid; PC20, the provocative concentration that causes a 20% fall in FEV₁.

억제하여 기도확장 효과가 탁월하다⁴. LAMA는 지금까지 주로 COPD 환자에서 기도확장 목적으로 사용되었다. 그러나 최근에는 천식환자에서도 LAMA가 효과적으로 기도를 확장시키며, ICS 사용량을 줄일 수 있는 치료법으로 제시되고 있다⁵.

조절되지 않는 천식 환자에서, ICS를 2배 증량한 군과, salmeterol 추가한 군과 비교하여 tiotropium을 추가하였을 때, peak expiratory flow rate (PEF) 및 증상조절 정도는 LABA 추가와 비슷한 효과를 보였다⁶. Kerstjens 등⁷이 912명의 중증 천식 환자를 대상으로 무작위 이중맹검 위약대조군 연구(randomized double-blind placebo controlled trial, RDBPC)를 시행하였고, 고용량 ICS 및 LABA 치료에도 잘 조절되지 않는 환자들에서, 하루 한번 흡입 tiotropium을 추가하였을 때 FEV₁의 호전 및 천식 악화 위험이 감소하는 것을 증명하였다(Hazard ratio, HR=0.79, p=0.03). 또한 2,103명의 중등도 천식 환자를 대상으로 한 RDBPC 연구에서도, 중간용량 ICS를 사용함에도 조절되지 않는 천식 환자에서, tiotropium을 추가하였을 때 FEV₁이 호전되는 것을 보였다(p<0.001)⁸. 이러한 결과를 바탕으로 GINA 진료지침에서도 최근 1년 이내 악화 경험이 있는 12세 이상 성인에서, 4단계 및 5단계에서 tiotropium을 추가할 수 있도록 제시하고 있다⁹.

(2) 기관지 열성형술(bronchial thermoplasty, BT)

기관지 열성형술(bronchial thermoplasty, BT)은 천식 치료의 새로운 시술로서, 열 에너지를 기관지내시경을 이용하여 기도 벽에 전달하여, 기도평활근의 부피를 줄이는 방법이다. Castro 등¹⁰은 288명의 고용량 ICS 및 LABA를 사용 중이나 증상이 있는 천식환자에서, BT 시행군(n=190)과 sham 군(n=98)을 비교하였다. 각 환자들은 시술을 받고 12개월간 추적관찰하였으며, BT 군에서 중증 악화(전신 스테로이드 치료가 필요하거나, ICS를 2배 증량해야 하는 악화) 및 응급실 방문이 유의하게 감소하였다.

2013년 Wechsler 등¹¹은 BT 시행 이후 5년간 추적관찰 결과를 발표하였고, 모든 환자들은 시술 시행 직후부터 중증 악화 횟수 및 응급실 방문 수가 감소하였으나, 통계적으로는 의미가 없었다. 5년 이후 약 28%는 ICS 용량을 50% 이상 감량하였으며, 약 12%는 LABA를 끊었고, 9%는 ICS, LABA, 7%는 모든 천식약제를 끊을 수 있었다. 따라서, BT는 효과적이고, 안전한 천식치료 방법이며, 또한 치료 효과는 시술 이후 첫 1년부터 5년간 지속됨을 보여주었다.

2) Th2 표적치료

(1) IgE

항 IgE 제제인 omalizumab은 천식치료제로서 첫번째로 개발된 단클론항체이다. Omalizumab은 free IgE에 결합하여 IgE가 FcεRI과 결합하는 것을 억제한다. 따라서, 비만세포(mast cell) 및 호염기구(basophil)의 활성을 억제하여 천식 치료에 활용될 수 있다. 2001년 Busse 등¹²은, 525명의 중증 천식환자에서, 12주간 omalizumab 치료를 하였고, 치료군에서 천식 악화 감소(p=0.009), ICS 감량(p<0.001), 및 구제약물 사용 횟수 감소를 확인하였다. 또한 Holgate 등¹³은 고용량 ICS를 사용하는, 중증 천식 환자 246명을 대상으로 omalizumab을 32주간 2~4주 간격으로 투약하였고, omalizumab 군에서 증상악화 없이, 효과적으로 ICS를 감량할 수 있음을 확인하였다. 조절되지 않는 중증 천식 850명에서, omalizumab을 48주간 투약하였고, 치료군에서 급성악화를 25% 줄였으며, 삶의 질 및 증상점수를 모두 호전시켰다¹⁴. 이러한 대규모 연구결과를 토대로, omalizumab은 잘 조절되지 않는 중증천식 환자에서 전신 스테로이드 사용 및 ICS 용량을 줄일 수 있는 치료약제로 제시되고 있으며¹⁵, GINA 진료지침에서도 5단계 치료약제로 제시되어 있다⁹.

(2) IL-5 길항제 및 IL-5Rα

천식의 병인기전인 Th2 염증반응에서 호산구가 중요한 역할을 하며, 질환의 중증도를 반영하는 지표로 사용될 수 있다¹⁶. 또한 천식의 분류에서도, 호산구성 천식 여부가 중요한 표현형으로 제시되고 있다^{17,18}. 강력한 친호산구성 사이토카인인 IL-5 및 그 수용체인 IL-5R에 대한 단클론성 항체가 개발되어 천식 치료에 적용되고 있다¹⁹.

Mepolizumab은 IL-5에 대한 단클론 항체이다. Haldar 등²⁰은 2009년 61명의 난치성 천식 환자에서 RDBPC를 시행하였다. 1년간 1개월 간격 mepolizumab 치료를 유지하였을 때, 치료군에서 급성 악화가 감소하고, 천식 관련 삶의 질이 향상되었으며, 말초혈액 호산구수 및 객담 호산구수 모두 유의하게 감소하였다(p<0.001, and p=0.002). 또다른

RDBPC에서도, 호산구성 천식에서 mepolizumab 사용군이 경구 스테로이드제 감량, 급성악화 감소, 천식 증상의 호전(AQ-5 호전)이 있었다²¹. 투여방법에 따라서, 정맥, 혹은 피하주사 모두 악화 빈도를 감소시키고, FEV₁을 향상시켰다²². Mepolizumab은 2015년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 12세 이상 중증 천식 환자에서 승인되었고, 조만간 국내에서도 출시될 예정이다.

Reslizumab 역시 IL-5 단클론 항체로서, 중증 호산구성 천식 환자에서 연구되어 왔다. 초기 연구에서²³, 잘 조절되지 않는 호산구성 천식(객담 호산구 $\geq 3\%$) 환자에서 치료군에서 천식조절 점수 및 FEV₁이 향상되었고, 2015년 다기관 3상 연구에서도 reslizumab이 급성 악화 감소($p=0.0001$), FEV₁ 및 천식관련 삶의 질을 호전시켰다²⁴. Reslizumab 역시 2016년 미국 식품의약국에서 18세 이상 중증 천식 환자에서 사용 승인을 받은 상태이다.

Benralizumab은 호산구 표면의 IL-5가 결합하는 수용체, IL-5R α 에 대한 단클론 항체이다. 초기 연구에서 benralizumab 치료를 통해 객담 호산구수가 95.8% 감소한 것이 보고되었다²⁵. 324명의 중증 호산구성 천식 환자를 대상으로 한 2상 임상연구에서, 기저 말초 호산구수 $\geq 300/\mu\text{L}$ 인 경우, benralizumab 20 mg 및 100 mg 모두 천식 악화를 방지하고, 폐기능 및 천식 증상이 호전되었다²⁶. 최근 2건의 3상 임상시험이 완료되었으며, 기저 말초 호산구 $\geq 300/\mu\text{L}$ 인 benralizumab 치료군에서 연간 천식 악화 횟수가 감소하고, 폐기능의 증가, 천식 증상점수가 호전됨을 보고하였다^{27,28}.

(3) IL-4, IL-13, and IL-4R α

IL-4와 IL-13은 Th2 염증반응에서, 가장 중요하고, 잘 알려진 사이토카인으로서, STAT6 pathway를 활성화시켜 Th2 염증반응을 일으킨다고 알려져있다. IL-4에 대한 단클론 항체인, pitrakinra에 대한 임상연구가 진행되었고, 2007년 2상 연구에서, pitrakinra 치료군에서 FEV₁이 향상되는 것을 보고한 바 있으나²⁹, 더 이상의 연구는 진행되지 않았다.

Lebrikizumab은 IL-13 단클론 항체로서, 첫 임상 연구에서 혈중 periostin 수치가 높은 군에서 폐기능이 향상된 것을 보여주었다³⁰. 이후 2상 임상시험을 통해 중등도-중증 천식 환자 중에서, 혈중 periostin 수치가 높은 경우(≥ 50 ng/mL), 급성 악화횟수 감소 및 폐기능 호전 효과를 보였다³¹. 그러나 최근 2016년 2회의 반복된 3상 임상시험 결과 (LAVOLTA I, II), 총 2,148명 환자에서, lebrikizumab이 천식 급성 악화에 대해 긍정적인 수치를 보여주지 못해, 실패하였다³². 또다른 항 IL-13로서, 개발된 tralokinumab은, 중증 천식환자에 대한 2상 임상연구 결과, 혈중 DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)가 중간값 이상으로 높은 경우, FEV₁이 향상되었다³³.

Dupilumab은 IL-4R α 에 대한 단클론 항체이며, 이는 IL-4 및 IL-13에 대한 공통수용체로서, 동시에 IL-4와 IL-13을 억제하여 STAT6 pathway를 비활성화할 수 있다. 초기 연구에서, 지속성 중증 천식 환자에서 말초혈액($> 300/\mu\text{L}$) 혹은 객담 호산구($> 3\%$) 수치가 증가한 경우, dupilumab 치료가 천식 악화를 줄이고, 폐기능을 호전시키는 것을 보고하였다³⁴. 최근 대규모 2상 임상연구 결과가 발표되었으며, 말초혈액 호산구 수치와 상관없이, 중증 천식 환자에서 dupilumab 치료가 폐기능 개선 및 천식 악화 감소에 효과적이었다³⁵. 모든 중증 천식 환자에서 적용할 수 있다는 점에서, 앞으로의 3상 임상연구 결과가 기대된다.

(4) CRTH2

Prostaglandin D2 (PGD2)는 PGD2 receptor 2 (DP2 receptor, CRTH2)에 의해 활성화 되며, 천식에서 호산구성 기도 염증을 매개하는 중요한 역할을 한다³⁶. CRTH2는 Th2 림프구, 호산구, 호염기구 등을 활성화시켜 염증 반응을 일으킨다. 2012년 Barnes 등³⁷은, 경구 항 CRTH2인 OC000459를 중등도 지속성 천식 환자에서 치료효과를 비교한 첫 임상 연구를 시행하였고, 폐기능($p=0.037$) 및 삶의 질 점수($p=0.0022$), 야간증상 점수($p=0.022$), 객담 호산구 수 ($p=0.03$) 등을 호전시키는 결과를 보여주었다. 또다른 CRTH2 antagonist인 BI 671800의 효과를 비교한 연구도 있었으며, 잘 조절되지 않는 천식 환자에서 BI 671800 치료군에서 FEV₁의 호전과 관련이 있음을 보고하였다³⁸. 그러나 최근 2상 임상시험 결과에 따르면, 12주간 잘 조절되지 않는 천식 환자에서 ICS에 추가하여 BI 671800을 투약하였을 때, FEV₁ 및 천식조절 점수에서 유의한 효과를 증명하지 못했다³⁹. Fevipirant는 또다른 경구 CRTH2 antagonist 이며, 2016년 157명의 천식 환자에서 2상 임상시험 결과가 발표되었고, 전반적인 폐기능 호전을 보여주지는 못했으나, 중증 기도폐쇄가 있는 경우(FEV₁ $< 70\%$)에는 폐기능 및 천식조절 점수가 호전되는 결과를 보여주었다⁴⁰. 또한 지속적인 호산구성 천식 환자 61명을 대상으로 한 다른 2상 연구에서도, 객담 호산구 수 감소 효과를 보여주었다 ($p=0.0014$)⁴¹. 앞으로 추가적인 대규모 연구가 필요하겠지만, 조절되지 않는, 호산구성 천식 환자에서 호산구 염증

감소 목적으로 ICS 외에 추가적인 치료 옵션으로 고려될 수 있겠다.

(5) 기타, IL-17

지금까지 소개한 IgE, IL-4, IL-5, IL-13 등에 대한 단클론 항체들은, Th2 염증반응을 억제하는 치료약제들이다. 그러나 일부 중증 천식 환자들은, Th2 염증반응 보다는 호중구(neutrophil) 성 염증반응을 주로 갖는 Th1 염증반응이 주인 경우도 있다⁴². 객담내 호중구 분율이 높고, ICS 치료에 반응이 좋지 않은 경우이다.

Th17은 호중구성 염증반응과 관련이 있으며, 중증 천식에서 표현이 증가하기도 한다⁴³. Brodalumab은 항 IL-17RA 단클론 항체이며, 잘 조절되지 않는 중등도 천식 환자 302명에서, 위약군에 비해 치료군에서 유의한 효과를 보이지 못했다⁴⁴.

3. 결론

ICS를 사용하는 표준치료에 반응이 좋지 않은 중증천식은, 심각한 국민 건강의 문제점이 될 수 있다. 따라서, 천식의 다양한 표현형을 이해하고, 각각의 표현형에 따라 적절한 치료 약제를 선택하는 것이 필요하다.

최근의 분자학적, 유전자 연구 결과에 따라, 다양한 단클론 항체들이 개발되었고, 특정 바이오마커를 활용하여 임상 및 염증반응의 결과를 예측할 수 있다. 따라서 다양한 염증반응의 바이오마커를 잘 이용하여 천식환자의 특정 표현형을 구별해내는 것이 중증 천식의 적절한 치료방법을 선택하는데 선행조건이 될 수 있겠다.

References

1. 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;43:343-73.
2. Siddiqui S, Gonem S, Wardlaw AJ. Advances in the management of severe asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:666-84.
3. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving concepts of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:660-8.
4. Lee AM, Jacoby DB, Fryer AD. Selective muscarinic receptor antagonists for airway diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:223-9.
5. Lipworth BJ. Emerging role of long acting muscarinic antagonists for asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:55-62.
6. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-26.
7. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
8. Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:367-76.
9. GINA report, Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2015 May 19 [cited 2015 May 19]. Available from <http://www.ginasthma.com>.
10. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
11. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1295-302.
12. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
13. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-8.
14. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma

- inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-82.
15. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:299-310; quiz 311.
 16. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2014;44:97-108.
 17. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218-24.
 18. Kim TB, Jang AS, Kwon HS, Park JS, Chang YS, Cho SH, et al. Identification of asthma clusters in two independent Korean adult asthma cohorts. *Eur Respir J* 2013;41:1308-14.
 19. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet* 2015;386:1086-96.
 20. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
 21. 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;371:1189-97.
 22. 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;371:1198-207.
 23. 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;184:1125-32.
 24. 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;3:355-66.
 25. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1086-96.e5.
 26. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014;2:879-90.
 27. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker 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;388:2115-27.
 28. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, 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;388:2128-41.
 29. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007;370:1422-31.
 30. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
 31. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax* 2015;70:748-56.
 32. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, 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;4:781-96.
 33. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:692-701.
 34. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
 35. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, 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;388:31-44.

36. Townley RG, Agrawal S. CRTH2 antagonists in the treatment of allergic responses involving TH2 cells, basophils, and eosinophils. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:365-74.
37. Barnes N, Pavord I, Chuchalin A, Bell J, Hunter M, Lewis T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42:38-48.
38. Hall IP, Fowler AV, Gupta A, Tetzlaff K, Nivens MC, Sarno M, et al. Efficacy of BI 671800, an oral CRTH2 antagonist, in poorly controlled asthma as sole controller and in the presence of inhaled corticosteroid treatment. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;32:37-44.
39. Miller D, Wood C, Bateman E, LaForce C, Blatchford J, Hilbert J, et al. A randomized study of BI 671800, a CRTH2 antagonist, as add-on therapy in poorly controlled asthma. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:157-64.
40. Erpenbeck VJ, Popov TA, Miller D, Weinstein SF, Spector S, Magnusson B, et al. The oral CRTh2 antagonist QAW039 (fevipiprant): A phase II study in uncontrolled allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;39:54-63.
41. Gonen S, Berair R, Singapuri A, Hartley R, Laurencin MF, Bacher G, 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;4:699-707.
42. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med* 2016;279:192-204.
43. Al-Ramli W, Préfontaine D, Chouiali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemièrre C, et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1185-7.
44. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1294-302.