

Kronik Rinosinüzit/Nazal Polipozis ve Eozinofilik Astım

Chronic Rhinosinusitis/Nasal Polyposis and Eosinophilic Asthma

Dr. Şadan SOYYIĞİT

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Nazal poliple birlikte olan kronik rinosinüzit, üst hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Oniki haftadan daha uzun süren yüzde ağrı veya basınç hissi, pürülan nazal akıntı, burun tıkanıklığı ve koku alamama semptomlarından iki veya daha fazlasını içeren bir durumdur. Astım alt hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olup nefes darlığı, hırıltı ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile karakterizedir. Astımlı hastalarda astım olmayanlara göre rinosinüzit daha ağır seyretmekte, atopik durumdan bağımsız olarak nazal polip de daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Astıma eşlik eden nazal poliple birlikte olan kronik rinosinüzit tek hava yolu hastalığını gösteren bir astım fenotipi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak astım ve kronik sinüzit birlikteliğinin ortak patofizyolojisi ve tedavisi ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Ağır ve tedavisi zor astım fenotiplerinden birisi olan geç-erişkin başlangıçlı eozinofilik astıma kronik rinosinüzit ve/veya nazal polip sıklıkla eşlik etmektedir. Bu derlemede eozinofilik astım ve buna eşlik eden nazal poliple birlikte olan kronik rinosinüzit tanı ve tedavi yaklaşımından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kronik rinosinüzit, nazal polip, eozinofilik astım.

SUMMARY

Chronic rhinosinusitis, accompanied by the nasal polyp, is a chronic inflammatory disease of the upper airways. It is a condition that involves 2 or more symptoms of pain or pressure sensation, purulent nasal discharge, nasal congestion and no smell for more than 12 weeks. Asthma is a chronic inflammatory disease of the lower airways, characterized by shortness of breath, wheezing, and bronchial hyperreactivity. In patients with asthma, rhinosinusitis is more severe compared to those without asthma, and nasal polyp is seen more frequently, regardless of the atopic condition. Chronic rhinosinusitis, accompanying the nasal polyp and asthma, appears as an asthma phenotype showing single airway disease. However, data on the common pathophysiology and treatment of asthma and chronic sinusitis coexistence are quite limited. Chronic rhinosinusitis and/or nasal polyp often accompany late-adult onset eosinophilic asthma, one of the severe and difficult-to-treat asthma phenotypes. In this review, the diagnosis and treatment approach of eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis accompanying nasal polyps will be discussed.

Keywords: Chronic rhinosinusitis, nasal polyp, eosinophilic asthma.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Şadan SOYYIĞİT
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Ankara
e-posta: sadansoyyigit@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2020.020

GİRİŞ

Astım, değişken hava akımı kısıtlaması ve bronş aşırı duyarlılığı ile karakterize hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Astım patofizyolojisi ile ilgili mekanizmalar anlaşıldıkça hava yolu inflamasyonunun tipi, ağırlığı ve tedavi cevabına dayanan klinik fenotip ve endotiplerin tanımlanma gerekliliği doğmuştur⁽¹⁾. Günümüzde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar hızla artmaktadır. Bugüne kadar intrinsik ve ekstrinsik astım gibi basit sınıflamadan klinik, laboratuvar, fonksiyonel ve hastalığın inflamatuvar özellikleri ve tedavi cevabını kapsayan çok çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. Tetikleyiciler (alerjenler veya aspirin duyarlılığı), inflamatuvar hücreler (eozinofilik, nötrofilik, paucigranülositik) ve komorbid nazal polipozis (NP) varlığı bunlara örnek gösterilebilir^(2,3). Astım fenotip ve endotiplerinin iyi anlaşılması hedefe yönelik biyolojik ajanların tedavide kullanılmasında önem arz etmektedir⁽³⁾. Astım fenotiplerinin içerisinde en iyi tanımlanan ve astım popülasyonun %50-60'ını oluşturan fenotip eozinofilik astımdır. Ağır eozinofilik non-alerjik astım ise sıklıkla kronik rinosinüzit ve NP ile bazen de aspirin veya diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİ) duyarlılığı ile ilişkilidir⁽³⁾.

Kronik Rinosinüzit/Nazal Polip

Kronik rinosinüzit (KRS), 12 hafta veya daha uzun süreli burun ve paranazal sinüsleri etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. Belirti ve bulguları, burun tıkanıklığı (%81-95), yüzde ağrı, dolgunluk veya basınç hissi (%70-85), mukopürülan akıntı (%51-83), ve koku alamama (%61-69) ile karakterizedir. Tanı, iki veya daha fazla semptomun birlikteliği, rinoskopi veya paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi ile paranazal sinüslerden kaynaklanan mukopürülan akıntının ve mukozal ödemin gösterilmesi ile konur. Ek olarak poliplerin varlığı da mukozal inflamasyonun bir göstergesidir⁽⁴⁾.

KRS ile ilgili bilgilerimiz giderek artmasına rağmen, patogenezi henüz net anlaşılamamış olup, farklı fenotip ve endotipler içermektedir. Ancak temel olarak NP birlikte olan KRS (KRSvNP) ve NP eşlik etmeyen KRS olarak iki ana fenotipe ayrılabilir. Bu geniş fenotiplerin içerisinde çeşitli endotipler de yer alır. Örneğin; KRSvNP'li hasta popülasyonu içinde alerjik fungal rinosinüzit (AFRS) ve önceden Samter triadı olarak adlandırılan aspirinin tetiklediği solunumsal hastalık (ATSH) gibi farklı klinik tablolar görülebilmektedir^(5,6).

KRS, genetik, çevresel, bakteriyel ve immünolojik faktörler gibi birçok etyolojinin rol aldığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Ek olarak, özellikle IgE aracılı reaksiyonunun rol aldığı alerjik rinit gibi hastalıklar KRS gelişimi ve progresyonunu etkileyebilirler⁽⁶⁾. Alerjinin indüklediği mukozal inflamasyon sinüslerin ostiumlarını kapatarak sekonder obstrüksiyona yol açabilir. Bununla beraber KRS için komorbidite olarak alerjinin rolü tam olarak anlaşılamamıştır⁽⁵⁾.

Nazal Polip ve Astım

Tek hava yolu hastalığı tanımlandığından bu yana yapılan epidemiyolojik, patofizyolojik, histolojik ve tedavi sonuçları ile ilgili çalışmalar astım ve KRSvNP'in birbiri ile korele olduğunu göstermektedir. Astım ve KRSvNP sıklıkla birarada bulunan hastalıklar olup benzer inflamasyon ve remodeling paterni göstermektedir. Astımın tipik histopatolojik bulguları; hava yolu remodelingi, eozinofilik infiltrasyon, T helper 2 (Th2) hücre hakimiyeti, IL-5 ekspresyonunda artış gibi özellikler hem astımda hem de KRSvNP de benzerlik göstermektedir⁽⁷⁾. Üst ve alt hava yollarının inflamasyonu arasındaki ilişkinin güçlü olduğu bilinmesine rağmen, altta yatan mekanizma halen araştırılmaktadır.

KRSvNP ve Atopi İlişkisi

KRSvNP, alerjik hastalıklar gibi sıklıkla Th2 inflamasyonla ilişkilidir. Sinonazal mukozada IgE seviyesi yüksekliği, mast hücre degranülasyonu, eozinofilik ve Th2 sitokin profili sıklıkla gözlenen patolojik bulgularıdır⁽⁸⁾. Ancak birçok atopik hasta NP geliştirmemektedir. Atopik hastaların yalnızca %0.5'de NP saptamıştır⁽⁵⁾. NP için bu prevalans genel toplumdaki kadardır. KRSvNP'li hastalarda alerji sıklığının daha fazla olup olmadığı konusunda da çelişkili veriler mevcuttur⁽⁵⁾. Birkaç çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında KRSvNP'li hastalarda pozitif deri testi oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir^(9,10). Bununla beraber diğer çalışmalarda alerji test pozitifliği ve NP arasında önemli bir ilişki gösterilememiştir⁽¹¹⁾. KRSvNP ve alerjik hastalıkların patofizyolojik özellikleri örtüşmesine rağmen alerji ve KRSvNP arasındaki ilişki hakkında yeterli veri yoktur.

Aspirinin Tetiklediği Solunumsal Hastalık

ATSH, erişkin başlangıçlı astım, KRSvNP ve aspirin veya NSAİ duyarlılığı ile karakterizedir. Hastalık genellikle üçüncü veya dördüncü dekatta görülür. Nazal konjesyon ve anosmi ile başlar, tekrarlayan cerrahiler gerektiren NP eşlik eden kronik sinüzite ilerler. Zaman içinde astım ve aspirin veya NSAİ duyarlılığı

tabloya eklenir. Hastalar aspirin veya NSAİ alımını takiben dakikalar veya bir-iki saat içinde akut astım atağına girer ve beraberinde nazal konjesyon, rinore ve gözde, baş ve boyunda kızarıklık semptomları sıklıkla eşlik eder, ancak hayatı tehdit eden laringospazm, giderek ağırlaşan bronkospazm, şok, bilinç kaybı ve respiratuar arrest gelişebilir. Astımı olan hastaların yaklaşık %7'de görülürken ağır astımlı hastaların ise %15'de rastlanmaktadır⁽¹²⁾.

ATSH'nin mekanizması tam olarak bilinmemektedir, ancak anormal araziidonik asit metabolizmasına eşlik eden eozinofilik infiltrasyon ile karakterizedir⁽¹³⁾. Birçok hasta atopik değildir ve patogenezi atopiden bağımsızdır. Hem solunum yolları hem de polipoid dokuda LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ gibi proinflatuvar sistenil lökotrien ve IL-4, IL-5 ve IL-13 mediatör salınımında artış ile karakterize Th2 inflamasyon hakimdir^(13,14). Ek olarak sinonazal pasajda PGE₂ gibi regülatuar prostaglandinler de azalmıştır^(15,16).

ATSH'ı olan hastaların acil başvuruları, hastane yatışları ve kortikosteroid kullanımı aspirini tolere eden astımlı hastalara göre daha fazladır⁽¹⁷⁾. ATSH eşlik eden KRSvNP'li hastalar daha ciddi sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) skorları, daha sık geçirilmiş sinüs cerrahisi ve prednizon kullanımına sahip hastalardır⁽¹⁸⁾. Berges-Gimeno ve ark. ATSH'ı olan 300 hastanın %94'de radyolojik olarak komple sinüs opasifikasyonu, sistemik kortikosteroid bağımlılığı, daha fazla atak sayısı ve düşük akciğer fonksiyonu olduğunu saptamışlardır⁽¹⁹⁾.

ATSH'ı olan hastalarda, KRS ve astım daha ağır seyretmektedir ve medikal tedaviye daha dirençlidir. NSAİ ilaç kullanılması gereken durumlarda siklo-oksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri veya parasetamol alerji uzmanları tarafından alternatif ilaçla testleri yapıldıktan sonra verilmelidir⁽¹²⁾. ATSH nazal salin solüsyonları ve topikal steroidlerle kontrol altına alınabilir, ancak bu tedavi başarısız olursa cerrahi tedavi gündeme gelmelidir. ATSH'ı olan hastalardaki NP'ler, sıklıkla cerrahi tedavi gerektirir ve aspirini tolere eden KRSvNP'li hastalara göre cerrahi sonrası nüks oranı daha fazladır⁽²⁰⁻²²⁾. Bu hastalarda COX-1 inhibitörlerinden kaçınılmasına rağmen inflamasyon progrese olur ve sıklıkla aspirin desensitizasyonu gerektirirler. Hastaların %80'i aspirin desensitizasyonu yapılmaz ise iki yıl içinde tekrar cerrahi operasyon geçirmek zorunda kalırlar⁽²³⁾. Cerrahiye takiben ise hastalarda topikal steroid ihtiyacı devam eder. Bununla beraber, aspirin desensitizasyonunu takiben sürekli aspirin alan hastalarda yaşam kalitesi, nazal ve astım

semptom skorlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu tedavi ile polip nüksü, sinüs enfeksiyonları ve sistemik steroid ihtiyacı da 6-12 ay içinde azalma göstermektedir⁽²⁴⁻²⁶⁾.

KRSvNP Epidemiyoloji ve Prevalans

KRSvNP erişkin popülasyonun %2-4'de görülür^(27,28). KRSvNP, astım, aspirin duyarlılığı ve idiyopatik bronşektazi gibi hastalıklarla yakından ilişkilidir⁽²⁹⁾. KRSvNP'li hastaların %20-60'da astım bildirilmiştir^(30,31). Astımlı hastalarda da KRS sıklığı astım olmayanlara göre daha fazladır. Jarvis ve ark., 18-75 yaş aralığında 52.000 hastanın taramasında astım ve KRS arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır. Bu ilişki hem KRS hem de alerjik riniti olanlarda daha güçlü bulunmuştur⁽²⁸⁾. Ayrıca, KRS'i olan hastaların ağır astım, kontrolsüz astım ve astım atakları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak, astımı olmayan birçok KRS'li hastada metakolin provokasyon testi pozitif saptanmıştır⁽³²⁾. Üstelik KRSvNP'li hastaların %45'de de astım gelişmektedir^(27,28). Astımlı hastaların genel popülasyona göre, KRSvNP sıklığı özellikle kadınlarda daha fazladır (%4-7)^(32,33). Ek olarak, non-atopik astım ve geç başlangıçlı astımda KRSvNP %15-26 varan oranlarda daha da sık gözlenmektedir⁽³⁴⁾.

KRSvNP astım birlikteliğinin tipik klinik yansımaları, geç başlangıçlı astım, uzun süreli nazal semptom öyküsü, alerjik rinit olasılığının yüksek olması, daha ağır bronş obstrüksiyonu, paranazal BT ve endoskopi skorlarının yüksekliği ve yüksek sayıda geçirilmiş sinonazal cerrahi öyküsüdür⁽³⁵⁻³⁷⁾. Ayrıca, KRSvNP'li olan astımlı hastalar ağır astımın bir alt fenotipi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Astım Eşlik Eden KRSvNP'li Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

KRSvNP tedavisi, polipin yerleşimi ve büyüklüğü ve yaşam kalitesinin etkilenip etkilenmemesine göre topikal nazal steroid, salin irrigasyonundan oluşan medikal tedavi ve sinüs cerrahisini kapsamaktadır⁽²⁷⁾. Medikal tedavi veya sinüs cerrahisinin astımın seyri üzerine çok farklı görüşler mevcuttur⁽³⁸⁾.

Medikal tedavi:

Kortikosteroidler: İntranasal kortikosteroidler (İNKs), KRS tedavisinde nazal semptomları azaltmada özellikle NP'li olan hastalarda oldukça etkilidir⁽⁴⁾. Ragab ve ark., oral makrolid, nazal irrigasyon ve İNKs ile tedavi edilen olgularda astım semptom skorlarında iyileşme, FEV₁'de artış, bronkodilatör ve sistemik steroid ihtiyacında ve hastane yatışlarında önemli derecede azalma sağlamışlardır⁽³⁹⁾. Bununla beraber,

tedavide İNKS'in tek başına kullanımının değerlendirildiği bir meta-analizde plasebo ile karşılaştırıldığında FEV₁'de, astım semptom skorlarında iyileşme, kurtarıcı ilaç kullanımında azalma saptamışlar ancak önceden inhaler steroid kullanan hastalarda İNKS'in tedaviye eklenmesinin klinik astım sonuçları üzerine herhangi bir etkisi olmadığını vurgulamışlardır⁽⁴⁰⁾.

Oral kortikosteroidlerin kısa süreli kullanımının polip hacmini azalttığı ve nazal semptomları ve nazal akımı iyileştirdiği bilinmektedir⁽⁴⁾. Oral kortikosteroidler cerrahi öncesinde veya topikal tedaviye dirençli ağır KRSvNP'li hastalarda kısa süreli kullanılabilir. Ancak ciddi sistemik yan etkileri nedeniyle flutikazon nazal damlaların kullanılması önerilebilir. Nazal damla nazal spreye göre orta meatusa daha iyi ulaşarak bu tür hastalarda cerrahi tedaviye olan ihtiyacı azaltırlar⁽⁴¹⁾.

Antibiyotikler: KRS tedavisinde oral antibiyotiklerin yararlı olduğuna dair kanıt yoktur. Antibiyotiklerin gereksiz yere reçetelenmesi istenmeyen yan etkilere, artmış maliyete ve antibiyotik direncine sebep olmaktadır. Ancak KRS'i olan ve akut bakteriyel sinüzit atağı olan hastalarda antibiyotik tedavisi verilmelidir. KRSvNP'li hastalarda da kronik ve intravenöz uzun süreli antibiyotik tedavisi önerilmez ancak antiinflamatuvar etkisi bilinen klaritromisin ve eritromisin uzun süreli düşük dozda verilmesi bu hastalarda denenmiş, nazal semptomları sinüs cerrahisine oranla önemli derecede iyileştirdiği saptanmıştır^(42,43).

Lökotrien reseptör antagonistleri: KRSvNP'li hastalarda sisteinil lökotrien seviyelerinin yüksek olması nedeniyle lökotrien reseptör antagonistlerinin faydalı olabileceği yönünde görüşler vardır. Lökotrien reseptör antagonistlerinin nazal konjesyon ve hiposmiye iyileşme sağladığı gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾. Bir sistematik derlemede, montelukastın nazal semptomları, nazal endoskopi ve radyolojik sonuçları önemli derecede iyileştirdiği ve astım semptomlarını ve kurtarıcı ilaç ihtiyacını azalttığı saptanırken solunum fonksiyon testleri üzerine herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür⁽⁴²⁾.

Cerrahi tedavi: Tıbbi tedaviye rağmen kalıcı semptomları olan hastalar için poliplerin cerrahi eksizyonu düşünülmelidir. Bununla birlikte, cerrahi, hastalığın altta yatan nedenini tedavi etmez ve poliplerin tekrarlanması maalesef sıktır. Endoskopik sinüs cerrahisi yapılmış ve NP için tıbbi tedaviye devam eden 363 hastayla yapılan prospektif bir çalışmada, hastaların yaklaşık %40'ında NP nüksü olduğunu göstermiştir⁽⁴⁵⁾.

Endoskopik sinüs cerrahisi (ESS) nazal semptomlar, nazal endoskopi ve yaşam kalitesi sonuçları üzerine önemli derecede iyileşme sağlamasına rağmen astım seyri üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalara bakıldığında değişken sonuçlar olduğu görülmektedir. KRS'i olan ve steroid bağımlı astımı olan hastaların %93'de ESS'nin postoperatif kortikosteroid ve antibiyotik ihtiyacını önemli derecede azalttığı bulunmuştur⁽⁴⁶⁾. Senior ve ark. da hastaların %90'da cerrahi sonrası 6.5 yıllık takipte astım atak sayısında ve kurtarıcı ilaç kullanımı ihtiyacında önemli derecede azalma saptamışlardır⁽⁴⁷⁾. Ragab ve ark., cerrahi tedavinin astım ilaç kullanımını hastane yatışlarını ve ekshale nitrik oksit seviyelerini azalttığını, FEV₁'i iyileştirdiğini fakat astım semptom skorlarında önemli bir değişikliğe sebep olmadığını bulmuşlardır⁽³⁹⁾. Diğer bir derlemede ESS'nin astım ataklarını, hastane yatışlarını ve sistemik ve inhale kortikosteroid kullanımını azaltarak astım kontrolünü iyileştirdiği bulunmuş ancak solunum fonksiyon testleri üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir⁽⁴⁸⁾. Chen ve ark. da astım semptom skorlarını iyileştirdiği, ancak kurtarıcı ilaç kullanımı ve solunum fonksiyon testleri üzerine herhangi bir etkisi olmadığını göstermişlerdir⁽⁴⁹⁾. Diğer bir sistematik derlemede ise, çalışmalardan birinde FEV₁'de önemli bir iyileşme saptanırken diğerinde bu iyileşme bulunamamıştır⁽⁴²⁾. Bu veriler ışığında ESS'nin astım kontrolü ve solunum fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendiren daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikârdır. Ancak astımın kontrolsüz olduğu hastalar KRS/NP açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Biyolojik tedaviler: KRSvNP'li hastalarda günümüzdeki mevcut tedavilere zayıf terapötik cevap ve yüksek oranda rekürrens görülmesi yeni tedavi modalitelerinin gündeme gelmesine neden olmuştur. KRSvNP için geleneksel tedavi, intranasal kortikosteroidleri (İNKS) ve polipektomi içerir, ancak İNKS'in uzun süreli etkisi kısıtlıdır ve ameliyat sonrası nüks sıktır. Bu nedenle, KRSvNP için etkili farmakolojik tedaviler aktif olarak araştırılmaktadır. Monoklonal antikorlar, kronik ürtiker ve astım gibi eozinofilik inflamasyonu içeren diğer kronik hastalıklarda başarılı olmuştur. NP tedavisinde biyolojik ajanlarla yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir. KRSvNP'i ve astımı olan ve omalizumabla (Anti-IgE) tedavi edilen hastalarda rinit ve astım semptom skorlarında ve sinüs BT skorlarında iyileşme gözlenirken FEV₁'de iyileşme bulunamamıştır⁽⁵⁰⁾. Omalizumabla yapılan daha büyük bir ça-

lışmada ise, NP'i olan hastalarda atopi durumundan bağımsız olarak, nazal endoskopik polip skorlarının azaldığı, BT bulgularının iyileştiği, nazal ve astım semptomlarının azaldığı, yaşam kalitesinin iyileştiği görülmüştür⁽⁵¹⁾. Mepolizumab (Anti-IL-5) eozinofilisi belirgin NP'i olan 20 hastada kullanılmış ve hastalarda semptom ve BT skorlarında iyileşme saptanmıştır⁽⁵²⁾.

Bu amaçla nazal NP tedavisinde araştırılan başlıca monoklonal antikorlar [omalizumab (anti IgE), dupilumab (anti IL-4/IL-13) ve reslizumab ve mepolizumab (her ikisi de anti IL-5), benralizumab (anti IL-5Ra) ve etokimab (anti IL-33)]'dir. Dupilumab, CRSwNP için faz III çalışmalarını olumlu sonuçlarla tamamlarken, omalizumab, mepolizumab ve benralizumab şu anda bu endikasyon için faz III çalışmalarındadır. Şu anda, NP'de kullanılmak üzere FDA onaylı biyolojik ajan olmamakla birlikte, araştırmalar IL-4, IL-5, IL-13 ve IgE'nin NP patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir. İNKS'in mevcut FDA onaylı tedavisi, birçok hasta için önemli bir rahatlama sağlamaz; bu nedenle, monoklonal antikorların bu faz III çalışmaları heyecan verici olup, yeni tedaviler için ümit vericidir⁽⁵³⁾.

Eozinofilik Astım

Erişkin başlangıçlı eozinofilik astım, astım fenotiplerinin %50-60'ını oluşturmaktadır ve bu fenotipin alt grubu olan KRSwNP eşlik eden eozinofilik astım ise, ağır astım fenotiplerinden birisidir. Bu hastaların çoğunluğu orta veya yüksek doz inhale kortikosteroidlerle kontrol altına alınmakta olup, %5-10'u ise, eozinofilik hava yolu inflamasyonu kontrol etmek için oral steroid tedavisine ihtiyaç duyarlar^(1,54).

Eozinofilik astımda hastalığın patofizyolojik değişikliklerden sorumlu ana hücresi eozinofillerdir ve eozinofiller persistan olarak kanda ve hava yollarında (balgam, bronkoalveolar lavaj, bronşiyal mukoza ve submukoza) aktive olup, arttığında astımın ağırlaşmasına neden olmaktadır. Bu nedenle tedavide ana amaç, eozinofil hücre sayısı ve aktivitesini azaltarak akciğer fonksiyonlarını iyileştirmek ve semptomları ve atakları azaltmaktır. Çeşitli vücut kompartımanlarında eozinofili persistan değerini tanımlayacak uygun bir cut-of değeri konusunda maalesef genel bir konsensus yoktur. Önerilen değer ise, özellikle atak anında absolu kan eozinofil içeriğinin $\geq 400/\mu\text{L}$ ve balgamda ise $\geq \%3$ 'ün üzerinde olmasıdır⁽¹⁾.

Patofizyoloji: Astımda inflamasyon tipleri önemli oranda değişkenlik göstermekte ve bu da tedavi yaklaşımlarını etkileyebilmektedir. Astımın en iyi bilinen

endotipi, hava yolu ve periferik kan eozinofilisine eşlik eden Th2 sitokinlerin varlığı ile karakterize Tip 2 astımdır. Tip 2 astımda hava yolu inflamasyonunda iki mekanizma rol oynar⁽⁵⁵⁾:

1. Alerjik eozinofilik hava yolu inflamasyonu,

2. Non-alerjik eozinofilik hava yolu inflamasyonu.

Alerjik eozinofilik inflamasyonda (atopik astım) IgE aracılı mast hücre degranülasyonu, non-alerjik eozinofilik inflamasyonda (non-atopik astım) ise alerjen spesifik IgE olmaksızın doğal immün hücreler, bazofiller, grup 2 doğal lenfosit hücreler (ILC2) ve eozinofiller yer alır⁽⁵⁶⁾.

Alerjik eozinofilik hava yolu inflamasyonu:

Alerjen hava yolu epitelinde dendritik hücreler tarafından tanınır. Alerjen, sekonder lenfoid organda dendritik hücreler aracılığıyla naif T hücrelerine sunulur. Antijeni tanıyan naif T hücreleri Th2 hücrelere veya foliküler T hücrelerine dönüşür. Foliküler T hücreleri IgE sentezi yapma üzere antijen spesifik B hücrelerini uyarır. Alerjen spesifik IgE, mast hücre yüzeyindeki yüksek affiniteli FcEpsilonR1 reseptörlerine bağlanır. Mast hücre yüzeyindeki IgE ve antijenlerin çapraz bağlanması sonucu mast hücrelerinden histamin, prostaglandin D2 (PGD2), lökotrien B4 (LTB4) gibi inflamatuvar mediatörler salgınır. Antijenle tekrar temas sonrası Th2 hücreler inflamasyon alanına hareket eder ve Th2 sitokinleri üretirler. IL-5 ve IL-9 doku eozinofilisi ve mast hücre hiperplazisine neden olurken, IL-13 ise goblet hücrelerinden mukus yapımı ve hava yolu aşırı duyarlılığından sorumludur.

Non-alerjik eozinofilik hava yolu inflamasyonu:

Proteaz aktivitesi bulunan alerjenler (örneğin; ev tozu akarı) epitel hücrelerinde bariyer bütünlüğünü bozar ve hasar ilişkili sitokinlerin salgınımını uyarır. Epitel hücrelerinden salınan IL-33 ve TSLP (tyhmic stromal lymphopoietin) bazofilleri ve ILC2 hücreleri uyarak Th2 sitokinlerin salgınmasına yol açar. IL-33 ve bazofil kaynaklı IL-4 ise sinerjistik olarak ILC2 hücreleri uyarak CCL11 gibi kemoatraktanların salgınımını artırarak akciğerde eozinofillerin toplanmasına neden olur. Aktive olan ILC2'den salınan IL-5 ve IL-13 eozinofiliye ve mukus yapımına yol açar. IL-33 ise, aktive mast hücrelerinden IL-2 salgınmasını uyarak Treg hücrelerinin aktive edilmesine neden olur. IL-33-ILC2-IL-5/IL-13 aksı proteazların indüklediği hava yolu inflamasyonundaki kritik yolaktır. Doğal immünite hücreleri direkt veya indirekt olarak Th2 sitokinleri uyarak Th2 aracılı inflamasyonda rol alırlar⁽⁵⁷⁾.

Eozinofilik alerjik astım: Eozinofilik alerjik astımın en belirgin özelliği klinik olarak belirti veren alerji/atopidir. Genellikle çocukluk çağında başlar ve atopik egzema ve diğer alerjik/atopik hastalıklar sıklıkla vardır ve astım sonrasında gelişir (atopik yürüyüş). Bronş duvarındaki eozinofiliyi hasta steroid tedavisi alıyorsa tesbit etmek zordur. Klinik olarak alerji belirtileri olan hastalarda astım tanısı için bronşial eozinofiliyi göstermek şart değildir. Eozinofilik alerjik astım astımın en sık, en klasik ve en iyi tedavi edebilen formudur. Daha ciddi ve ağır vakalar, mantar duyarlılığı olan hastalardır [Fungal duyarlılık ile beraber olan ağır astım (FDAA) veya alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA)]⁽⁵⁸⁾.

Eozinofilik non-alerjik astım: Erişkin başlanğıçlı, non-alerjik, eozinofilden zengin hastalık bu fenotipin en önemli özellikleridir. Eozinofilik non-alerjik astımlı hastalar genellikle yüksek doz inhale kortikosteroidlere tedavisine dirençli olup, sıklıkla sistemik steroid veya biyolojiklerle tedaviye ihtiyaç duyarlar⁽³⁾. Ağır eozinofilik astım çoğunlukla veya CRSvNP, ATSH veya otoimmün eozinofilik vaskülit (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) varlığı ile ilişkilidir.

Eozinofilik astım tanısı: Antiinflamatuvar tedavi başlanmadan önce eozinofilik hava yolu inflamasyonunun gösterilmesi eozinofilik astımın direkt kanıtıdır. Eozinofili varlığı, Th2 aracılı inflamasyonun ve kortikosteroidlere cevabın en iyi göstergesidir. Her astım düşünülen hastada tanı aşamasında hava yollarında eozinofili olup olmadığı gösterilmelidir (Tablo 1)⁽⁵⁸⁾.

Eğer mümkünse, eozinofiliyi gösteren üç markırdan en azından ikisinin varlığı araştırılmalıdır. Ağır olmayan astımda eozinofilinin sistemik bulguları [kan eozinofilisi ve eozinofil katyonik protein (ECP)] be-

lirgin olmayabilir. Bu durumda fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) ve eozinofilik enflamasyonun indirekt bulguları (örneğin; klinikle ilişkili alerji varlığı, NP, aspirin duyarlılığı) açısından hasta değerlendirilmelidir. Zor astımı olan olgularda ise, hastanın astım tanısı açısından tekrar değerlendirilmesi ve hava yoluna spesifik testlerin (balgam eozinofilisi, bronşiyal biyopsi, ve bronkoalveolar lavaj) kullanılması önerilmektedir⁽⁵⁸⁾.

Tanı aşamasında atopi varlığı ve diğer eşlik eden alerjik hastalıklar açısından ve astım kontrolü sağlanamayan hastalar alerji uzmanlarınca mutlaka değerlendirilmelidir. Alerji tanısı için alerjik semptom ve bulgular, alerjik hastalık varlığı öyküsü (alerjik rinit, besin alerjisi, atopik egzema, kedi alerjisi vb.) sorgulanmalıdır. Klinik olarak ilgili alerjenle pozitif deri prick test ve spesifik IgE varlığı tanıyı desteklerken total IgE seviyeleri direkt olarak alerjiyi göstermez. Ağır astımı olan hastalarda mutlaka funguslarla (alternaria ve aspergillus) deri testleri ve/veya spesifik IgE testleri planlanmalıdır⁽⁵⁸⁾.

Astım kontrolünde güçlük çekilen, tedaviye yanıt vermeyen veya antibiyotiklere cevap vermeyen sık pnömoni öyküsü olan olgularda periferik kan eozinofil sayısı bakılması önerilir. Astım tanılı bir hastada > %10 eozinofili olduğunda astımla birlikte seyreden eozinofilik akciğer hastalıkları araştırılmalıdır⁽¹⁾.

Tedavi: Klinik olarak ilgili alerjenle semptomu olan ve hafif astımı olan hastalar alerjen immünoterapi (AİT) yönünden değerlendirilmelidir. Ancak AİT astımın standart tedavisine alternatif veya tamamlayıcı bir tedavi olarak düşünülmemelidir. AİT esnasında anafilaksi gelişebileceğinden hastalar astım açısından tam kontrol altında olmalı ve mutlaka immünoloji ve alerji uzmanları gözetiminde yapılmalıdır. Basamak

Tablo 1. Astımda eozinofilik inflamasyonu gösteren belirteçler.

Parametre	Değer
FeNO ^a	≥ 50 ppb
Periferik kan eozinofilisi ^b	≥ %4 veya ≥ 400/mm ³
Serum ECP ^b	≥ 20 µg/L
Eozinofilinin indirekt bulguları	
<ul style="list-style-type: none"> • Klinik semptomlarla ilişkili alerji varlığı (genellikle hafif astım, periferik eozinofili genellikle daha az rastlanır. • Bronşiyal hiperreaktivite ve reversibilite pozitifliği.^c • İnhalasyon kortikosteroid tedavisine iyi yanıt. • Nazal polip veya aspirin duyarlılığı öyküsü. 	
ECP: Eozinofil katyonik protein, FeNO: Fraksiyonel ekshale nitrik oksit.	
^a FeNO: Astım olmaksızın alerjik rinitte de pozitif olabilir, sigara içen astımlı hastalarda eozinofili ile ilişkisi net değildir.	
^b Eozinofiller, ECP: Diğer hastalıklarda da (atopik egzema, paraziter hastalıklar vb.) artabilir.	
^c Uzun süreli eozinofilik inflamasyon kalıcı remodellinge yol açabilir.	

dört tedavisine rağmen kontrol sağlanamayan eozinofilik alerjik astımlı hastaların perennial alerjenlere (ev tozu akarı, mold, hayvan epiteli gibi) duyarlılığı araştırılmalı, FDAA ve ABPA mutlaka ekarte edilmeli, Anti-IgE tedavisi (omalizumab) yönünden değerlendirilmelidir⁽⁵⁸⁾.

Eozinofilik astım tedavisine Global Initiative for Asthma (GINA) rehberine göre standart inhale kortikosteroid ve uzun etkili bronkodilatörlerle başlanır, ancak sıklıkla bu tedavi astım kontrolü için yeterli olmaz⁽³⁾. Basamak dört tedavisine rağmen eozinofilik hava yolu inflamasyonu devam eden hastalar sıklıkla sistemik steroid tedavisi gerektirirler⁽⁵⁸⁾. Bu hastalar immünoloji ve alerji uzmanları tarafından mutlaka fenotipe dayalı tedavi için değerlendirilmelidirler.

Eozinofili varlığında astım fenotipleme: Tanı aşamasında astımın fenotipe dayalı sınıflandırılması, astım kontrolünü sağlayacak uygun tedaviyi belirlemede kritik öneme sahiptir. Terl ve ark., astımlı hastalar için tanı aşamasında multifonksiyonel bir sınıflama önermişlerdir. Fenotipe dayalı tedavi açısından bu sınıflama klinik yaklaşımda oldukça pratik görünmektedir (Şekil 1)⁽⁵⁸⁾.

Bu sınıflamada astım kontrolü, astım ağırlığı ve eozinofili ve/veya alerji varlığına göre fenotip/endotip yaklaşımı kullanılmıştır. Eğer astım tam kontrol altında ise uygun basamağa göre tedavi verilip basamak inme ve çıkma yaklaşımı uygulanmalıdır. Bu

hastalarda alerjen immünoterapi hariç fenotip spesifik tedavi ihtiyacı yoktur. Astım ağırlığı artıyor veya kontrol zorlaşıyorsa o zaman fenotipe dayalı tedavi seçenekleri gündeme gelmelidir⁽¹²⁾. Yılmaz ve ark. da benzer astım fenotip sınıflaması kullandıklarını belirtmektedirler (Tablo 2)⁽⁵⁹⁾. Bu sınıflama tedavide fenotiplere göre hangi biyolojik ilaçların kullanılacağına dair de pratik bir yaklaşım sağlamaktadır.

Biyolojikler: Ağır alerjik astımı olan hastalar için omalizumabın kullanıma sunulmasından on beş yıl sonra IL-5 veya IL-5 reseptörüne karşı antikolar dahil olmak üzere eozinofili hedefleyen biyolojik ajanlar gündeme gelmiştir. Mepolizumab, reslizumab ve benralizumab ağır eozinofilik astım için sırasıyla 2015, 2016 ve 2017'de FDA tarafından onaylanmıştır⁽⁶⁰⁾. Hepsi faz 3 çalışmalarında alevlenme oranlarında anlamlı azalma sağlamıştır. Daha da önemlisi, mepolizumab ve benralizumab oral glukokortikoid koruyucu etki göstermiştir^(61,62). Bu biyolojiklerin Faz 2 ve 3 çalışmalarının post hoc analizleri ise, geç başlangıçlı astım (> 40 yaş), sık alevlenmeler, bozulmuş akciğer fonksiyonu veya KRSvNP eşlik eden hastalarda anti-IL-5 tedavi ile plaseboya kıyasla alevlenme oranlarında önemli derecede azalma ve FEV₁'de önemli derecede iyileşme sağlamıştır⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. Bahsedilen karakteristikler ağır eozinofilik astım fenotipinin tipik klinik özellikleri olarak karşımıza çıkmaktadır⁽⁶⁶⁾. Günümüzde anti-IL-5 biyolojik ajanların etkinliğini karşılaştıran başa baş çalışmalar yoktur.

Şekil 1. Astım için multifonksiyonel sınıflama.



Tablo 1. Astımda eozinofilik inflamasyonu gösteren belirteçler.

Fenotip grubu	Tedavi*	Ağır astımlı hastalarda biyolojikler
Atopik, non-eozinofilik	Düşük doz budenosid/formoterol veya düşük doz beklametazon/formoterol idame ve kurtarıcı İmmünoterapi LTRA	Anti-IgE
Atopik, eozinofilik	Düşük doz budenosid/formoterol veya düşük doz beklametazon/formoterol idame ve kurtarıcı İmmünoterapi LTRA	Anti-IgE Anti-IL-4/IL-13
Non-atopik, eozinofilik	İnce partikül İKS LTRA	Anti-IL-5 Anti-IL-13
Eozinofilik, komorbid nazal poliple beraber olan kronik rinosinüzit (atopik veya non-atopik)	İnce partikül İKS LTRA	Anti-IL-5
Non-atopik, non-eozinofilik Tiotropium Teofilin Azitromisin		?

LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti, İKS: İnhalasyon kortikosteroid.
*GINA önerisine göre astım kontrolü ve gelecekteki riskleri azaltmak için basamak tedavisi yak.

Ancak ağır alerjik eozinofilik astımda omalizumab ile mepolizumab'ı karşılaştıran bir çalışma halen devam etmektedir (Predictumab)⁽⁶⁷⁾. Bununla birlikte, bu biyolojikler arasında klinisyenlerin kullanımı ile ilgili bazı farklılıklar vardır. Örneğin, ağır astımlı hastalarda mepolizumab için kan eozinofil değeri ≥ 150 hücre/ μ L iken, reslizumab için ≥ 400 hücre/ μ L ve benralizumab için ≥ 300 hücre/ μ L'dir. Mepolizumab ve benralizumab subkütan olarak verilirken, reslizumab sadece intravenöz kullanım için onaylanmıştır. Onaylanmış dozlar astım için mepolizumab ve benralizumab için sabitken, reslizumabın dozu kiloya göre, benralizumabın doz aralığı sekiz hafta, hem mepolizumab hem de reslizumab dört haftada bir verilmektedir⁽⁶⁰⁾.

Anti-IL-5 terapilerine ek olarak başka bir biyolojik ajan olan Dupilumab IL-4Ra'yı bağlanarak IL-4 ve IL-13 'ü bloke eder. Dupilumabın etkisini araştıran 2 faz 3 çalışması orta-ağır astımı olan hastalarda alevlenme oranlarında ve oral glukokortikoid koruyucu etkilerinde anlamlı azalma sağladığı görülmüştür^(68,69). Dupilumab non-eozinofilik astımı (kan eozinofil < 150 hücre/ μ L) olan hastalarda etkisizdir ve bu nedenle FDA Ekim 2018'de 12 yaş ve üstü hastalarda eozinofilik orta-ağır astım veya oral glukokortikoid bağımlı astım için kullanımına dair

onay vermiştir. Dupilumabın etki mekanizması diğer anti-IL-5 ajanlardan daha farklıdır. İlk olarak, anti-IL-5'lerin aksine, dupilumab kan eozinofillerini azaltmaz⁽⁶⁰⁾. Bunun yerine, IgE ve ekshale nitrik oksit (FeNO) seviyelerini düşürürken anti-IL-5 tedavisi için bu geçerli değildir⁽⁷⁰⁾. Dupilumab her iki haftada bir deri altından uygulanmalıdır. Son olarak, dupilumab atopik dermatit ve NP gibi komorbiditelere daha etkilidir ve özellikle eozinofilik astıma eşlik eden atopik dermatit ve NP'i olan hastalarda daha faydalıdır^(71,72).

IL-13'e karşı geliştirilen nötralize edici antikorlar tralokinumab ve lebrikizumab Faz 2 çalışmalarında her ikisi de artmış tip 2 biyobelirteçleri olan hastaların alt gruplarında, özellikle periostin seviyeleri yüksek olan hastalarda FEV₁ ve alevlenme oranları üzerinde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır^(73,74). Ancak bu etkiler faz 3 çalışmalarında gösterilememiştir^(75,76). Tralokinumab faz 2 çalışmasında hava yolu eozinofilisini azaltmakta başarısız kalmış ve faz 3 çalışmasında oral glukokortikoid koruyucu etki sağlayamamıştır^(77,78). Bu biyolojiklerin sadece IL-13'ü inhibe etmesi eozinofilik hava yolu inflamasyonunu azaltmakta veya şiddetli astımı olan hastalarda alevlenmeleri önlemekte yeterli olmadığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aleman F, Lim HF, Nair P. Eosinophilic Endotype of Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36: 559-68.
2. Yilmaz İ. Eosinophilic asthma with chronic rhinosinusitis/nasal polyps and biologic agents. *Tuberk Toraks* 2019; 67: 292-9.
3. Hamilton D, Lehman H. Asthma Phenotypes as a Guide for Current and Future Biologic Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019 Jul 29. doi: 10.1007/s12016-019-08760-x.
4. Dunn NM, Katial RK. Chronic Rhinosinusitis and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36: 503-14.
5. Marcus S, Roland LT, Del Gaudio JM, et al. The relationship between allergy and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Invest Otolaryngol.* 2018; 20; 4: 13-7.
6. Marcus S, DelGaudio JM, Roland LT, et al. Chronic Rhinosinusitis: Does Allergy Play a Role? *Med Sci (Basel)* 2019; 18; 7: 30.
7. Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: Prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy* 2016; 14; 9:45-53. doi: 10.2147/JAA.S86251.
8. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol* 2016; 6: 22-209.
9. Munoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernández-Conde BL, et al. Allergenic profile of nasal polyposis. *J. Investig. Allergol Clin Immunol* 2009; 19, 110-6.
10. Pumhirun P, Limitlaohapanth C, Wasuwat P. Role of allergy in nasal polyps of Thai patients. *Asian Pac. J. Allergy Immunol* 1999; 17: 13-5.
11. Erbek S, Topal, O. Cakmak O. The role of allergy in the severity of nasal polyposis. *Am. J. Rhinol* 2007; 21: 686-90.
12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2020). Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
13. Payne SC, Early SB, Huyett P, et al. Evidence for distinct histologic profile of nasal polyps with and without eosinophilia. *Laryngoscope* 2011; 121: 2262-7.
14. Steinke JW, Liu L, Huyett P, et al. Prominent role of IFN-gamma in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 856-65.e1-e3.
15. Roca-Ferrer J, Garcia-Garcia FJ, Pereda J, et al. Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E(2) in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 66-72.e1.
16. Perez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, et al. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1189-96.
17. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 970-5.
18. Fountain CR, Mudd PA, Ramakrishnan VR, et al. Characterization and treatment of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 337-41.
19. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 474-8.
20. Kim JE, Kountakis SE. The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 2007; 86: 396-9.
21. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope* 2003; 113: 1703-6.
22. Awad OG, Lee JH, Fasano MB, et al. Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: A difference between aspirin tolerant and aspirin-induced asthma? *Laryngoscope* 2008; 118: 1282-6.
23. McMains KC, Kountakis SE. Medical and surgical considerations in patients with Samter's triad. *Am J Rhinol* 2006; 20: 573-6.
24. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 180-6.
25. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, et al. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 751-8.
26. Klimek L, Pfaar O. Aspirin intolerance: Does desensitization alter the course of the disease? *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 669-75.
27. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology* 2012; 23: 1-298.
28. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012; 67: 91-8.
29. Guilemany JM, Angrill J, Albid I, et al. United airways: The impact of chronic rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectatic patient's quality of life. *Allergy*. 2009; 64: 1524-9.
30. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc.* 1996; 17: 243-9.
31. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: A cross-sectional, case-control study. *Allergy* 2006; 60: 233-7.
32. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, et al. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: Differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest* 2006; 130: 429-35.
33. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 17-21.
34. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, et al. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999; 4: 717-22.
35. Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23: 145-8.
36. Lehrer E, Mullol J, Agredo F, et al. Management of chronic rhinosinusitis in asthma patients: is there still a debate? *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 440.

37. Staikniene J, Vaitkus S, Japertiene LM, et al. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: Clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Med (Kaunas)* 2008; 44: 257-65.
38. Lund VJ. The effect of sinonasal surgery on asthma. *Allergy* 1999; 54 (Suppl 57): 141-5.
39. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J* 2006; 28: 68-74.
40. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2013; 68: 569-79.
41. Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1017-23.
42. Rix I, Håkansson K, Larsen CG, et al. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma: a systematic review. *Am J Rhinol Allergy* 2015; 29: 193-201.
43. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: A prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope*. 2004; 114: 923-30.
44. Borish L. The role of leukotrienes in upper and lower airway inflammation and the implications for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88 (4 Suppl 1): 16-22.
45. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2017; 127: 550-5.
46. Palmer JN, Conley DB, Dong RG, et al. Efficacy of endoscopic sinus surgery in the management of patients with asthma and chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2001; 15: 49-53.
47. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, et al. Long-term impact of functional endoscopic sinus surgery on asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 66-8.
48. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, et al. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3: 788-94.
49. Chen FH, Zuo KJ, Guo YB, et al. Long-term results of endoscopic sinus surgery-oriented treatment for chronic rhinosinusitis with asthma. *Laryngoscope* 2014; 124: 24-8.
50. Tajiri T, Matsumoto H, Hiraumi H, et al. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 387-8.
51. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 110-6.e1.
52. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 989-95.e1-e8.
53. Agarwal A, Spath D, Sherris DA, et al. Therapeutic Antibodies for Nasal Polyposis Treatment: Where Are We Headed? *Clin Rev Allergy Immunol* 2019. doi: 10.1007/s12016-019-08734-z.
54. Barnes PJ. Severe asthma: Advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 48-59.
55. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015; 16: 45-56.
56. Russell RJ, Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci* 2017; 131: 1723-35.
57. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol Rev* 2017; 278: 162-72.
58. Terl M, Sedláč V, Cap P, et al. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy* 2017; 72: 1279-87. doi: 10.1111/all.13165.
59. Yilmaz I, Terl M. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy* 2017; 72: 1587-9. doi: 10.1111/all.13188.
60. Eger KA, Bel EH. The emergence of new biologics for severe asthma. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 46: 108-15. doi: 10.1016/j.coph.2019.05.005.
61. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-97.
62. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448-58.
63. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: Pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 51-64.
64. Bleecker ER, Wechsler ME, Mark FitzGerald J, et al. Baseline patient factor impact on the clinical efficacy of Benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800936 <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00936-2018> (e-pub ahead of print).
65. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, et al. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 43: 39-45.
66. de Groot JC, Storm H, Amelink M, et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res* 2016; 2: 00100-02015.
67. Pilette C, Brightling C, Lacombe D, et al. Urgent need for pragmatic trial platforms in severe asthma. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 581-3.
68. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-96.
69. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-85.
70. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973-84.
71. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 469-79.

72. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2287-303.
73. Hanania NA, Noonan M, Corren J, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: Pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax* 2015; 70: 748-56.
74. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, 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.
75. Panettieri RA, Sjöbring U, Peñterffy AM, 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: 511-25.
76. 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: 781-96.
77. Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 499-510.
78. Busse WW, Brusselle GG, Korn S, et al. Tralokinumab did not demonstrate oral corticosteroid-sparing effects in severe asthma. *Eur Respir J* 2018 <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00948-2018>.