

## Statusartikel

# Biologiske behandlinger til obstruktive lungesygdomme

Marianne Baastrup Søndergaard\*, Frederik Roager Madsen\*, Asger Sverrild & Celeste Porsbjerg

Lunge- og Infektionsmedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Ugeskr Læger 2024;186:V10230671. doi: 10.61409/V10230671

### HOVEDBUDSKABER

- Biologisk behandling har forbedret behandlingen af patienter med svær astma og på sigt muligvis også en undergruppe af patienter med KOL.
- Der skal laves grundig systematisk udredning for at afklare årsager til manglende kontrol inden opstart.
- Det kræver fremtidig organisering af specialiserede enheder til udredning og behandling af patienter med såvel svær astma som KOL.

Behandlingsmulighederne for obstruktiv lungesygdom er revolutioneret af flere omgange i de seneste 30 år. Introduktionen af inhalationssteroider (ICS) til behandling af astma i 1990'erne var et paradigmeskifte fra systemisk behandling med binyrebarkhormon og beta2-agonister med betydelige bivirkninger til lokal behandling af inflammationen i luftvejene. Senest har biologiske behandlinger revolutioneret vores måde at behandle svær astma ved at muliggøre målrettet behandling af dysregulerede immunmediatorer, som giver anledning til inflammation i luftvejene. I Danmark har vi stor succes med biologisk behandling til svær astma. En opgørelse fra Dansk Svær Astma Register (DSAR) viser, at 58% af patienter på biologisk behandling bliver helt fri for eksacerbationer og fast behandling med systemisk binyrebarkhormon (OCS) [1].

Inhalationsmedicin har ligeledes været et paradigmeskifte for KOL med forbedret lungefunktion og nedsat eksacerbationsrate. Trods dette blev der i 2022 indlagt 10.282 patienter med KOL-eksacerbation i Danmark. Blandt disse døde 17% inden for 30 dage efter indlæggelsen [2], og det er således af stor vigtighed at nedbringe antallet af eksacerbationer. Aktuelt er ingen biologiske præparater godkendt til KOL, men de forventes i nær fremtid at få plads for en undergruppe af patienter.

Systematisk udredning og multidimensionel behandlingstilgang bør være grundsten ved svær, ukontrolleret, obstruktiv lungesygdom. Mens højt specialiserede centre til systematisk udredning er vist at gøre en væsentlig forskel i behandling af svær astma [3], er det endnu ikke klart, hvordan specialiseret udredning og behandling af KOL bør foregå.

### BAGGRUND

#### Astma

Astma er en kronisk, inflammatorisk sygdom, som forårsager ødem af slimhinden, hypersekretion af mucus samt hyperreaktive glatmuskelceller omkring luftvejene. Dette giver anledning til det klassiske symptombillede

af hoste, åndenød, trykkende fornemmelse i brystet samt pibende vejrtrækning. Ved et møde med luftvejsirritanter (f.eks. allergener, røg og støv) ses bronkospasme (bronkial hyperreaktivitet), og særligt ved møde med luftvejsvirus ses et hyperreaktivt immunrespons, som giver anledning til eksacerbationer. På sigt kan den kroniske inflammation forårsage remodellering af luftvejene med irreversibel, obstruktiv nedsat lungefunktion til følge.

Kronisk inflammation ved astma er heterogen, men er hos mange personer karakteriseret ved såkaldt type 2 (T2)-inflammation. T2-inflammation er primært medieret af Th2-celler og T2-innate lymfoidceller. Disse frigiver T2-cytokiner som interleukin (IL)-4, IL-5 og IL-13. Disse har en lang række proinflammatoriske effekter, blandt andet rekruttering og aktivering af eosinofile granulocytter, mastceller samt B-celle-switch til produktion af immunglobulin (Ig) E [4]. Forhøjede niveauer af eosinofile granulocytter i blodet eller i luftvejssekret (sputum) samt forhøjet niveau af fraktioneret, ekshaleret nitrogenoxid (FeNO) er biomarkører for T2-inflammation. Hos patienter med forhøjede niveauer af T2-biomarkører taler man om T2 høj astma, og er niveauerne normale, taler man om T2 lav astma. Astmatiske luftveje er generelt karakteriseret ved epitelial dysfunktion med svækket barrierefunktion samt hyperreaktivt immunrespons ved eksponering for triggers. Her spiller de epiteliale alarminer (tymal stromal lymfopoietin (TSLP), IL-25 og IL-33) en stor rolle. Alarminerne frigives fra epitelet, når det eksponeres for triggers, og igangsætter en inflammatorisk kaskade. Alarminer spiller en rolle ved T2 høj astma, hvor de initierer den T2-inflammatoriske kaskade. Mekanismerne ved T2 lav astma er mindre velbelyst, men vi ved dog, at alarminerne også her spiller en rolle. Et studie af tezepelumab, som er anti-TSLP, viser, at det reducerer eksacerbationer primært hos patienter med T2 høj astma, men også i nogen grad hos patienter med T2 lav astma [5]. I et dansk studie har man fastslået, at bronkial hyperreaktivitet er korreleret med mastcelleinfiltration i astma på tværs af fænotyper [6].

## KOL

KOL er ligesom astma blandt andet karakteriseret ved epitelial dysfunktion med øget immunreaktivitet. For KOL er der ikke samme underinddeling i T2 lav sygdom og T2 høj sygdom, og den præcise immunologi, der driver eksacerbationer, er mere usikker. Som ved astma er eosinofili, både i blod og i sputum, en prædiktør for øget eksacerbationsrisiko og effekt af ICS [7]. Omvendt er biologisk behandling med anti-IL-5 vist at have mindre effekt ved KOL sammenlignet med astma, hvilket indikerer, at eosinofili hos patienter med KOL er udtryk for en anden underliggende patofysiologi.

Det er usandsynligt, at permanent lungeskade i form af f.eks. emfysem kan genoprettes, men hos ca. halvdelen af patienter med KOL ses variation i luftvejsobstruktion [8] og variable symptomer, i yderste tilfælde i form af en eksacerbation. Dette er, ligesom ved astma, oftest forårsaget af virusinfektion [9]. Eksacerbationer er et fælles træk i de obstruktive lungesygdomme og et modificerbart sygdomstræk i modsætning til kronisk nedsat lungefunktion og emfysem. Aktuelt er en eksacerbation dog en klinisk diagnose, og der mangler objektive mål til at kategorisere disse samt en mere dybdegående forståelse for, hvad der driver eksacerbationer hos den enkelte patient med KOL.

## Systematisk udredning

Svær astma er defineret ved højdosisbehandling med ICS samt behov for en øvrig controller, f.eks. langtidsvirkende beta2-agonister (LABA) eller langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA) [10]. Det er dog vigtigt at skelne mellem regelret svær astma og såkaldt »difficult to treat-astma«. Her bruges systematisk udredning til at skelne mellem svær astma med lav astma-kontrol til trods for optimering af behandlingsbarrierer og håndtering af eventuelle triggers og forværende komorbiditeter fra difficult to treat-astma, hvor ringe astmakontrol skyldes ikkeoptimalt håndterede, forværende faktorer [11] (Tabel 1). Et dansk studie viste, at kun 12% af patienter, som opfyldte kriterierne for svær astma, havde en regelret svær astma, mens resten i

virkeligheden havde difficult to treat-sygdom eller et overlap [12]. Systematisk udredning er således nødvendig for at identificere årsager til lav astma-kontrol og iværksætte relevante tiltag.

---

**TABEL 1** Systematisk udredning af difficult to treat-astma.

<i>Diagnose og fænotype</i>
Spirometri
Bronkiale provokationstest
Reversabilitetstest
Peakflowdagbog
Biomarkører
Allergier
<i>Behandlingsbarrierer</i>
Medicinkomplians
Inhalationsteknik
<i>Triggers</i>
Ubehandlede komorbiditeter
Allergenesponering
Medicin
Rygning
Andre luftvejsirritanter

---

I Danmark bruges DSAR, som er en elektronisk forsknings- og behandlingsplatform, hvor alle patienter i biologisk behandling for astma registreres. Samtidig fungerer registeret som et klinisk værktøj til systematisk udredning af svær astma [13].

## BIOLOGISK BEHANDLING AF OBSTRUKTIVE LUNGESYGDOMME

### Astma

Patienter med svær, ukontrolleret astma kan være kandidater til biologisk behandling. Svær, ukontrolleret astma defineres som to eller flere eksacerbationer årligt eller behov for peroral steroidbehandling til trods for højdosis-ICS-behandling plus en second controller. Kandidatur til biologisk behandling forudsætter også, at der er foretaget systematisk udredning, som har identificeret, at ubehandlet inflammation er årsag til manglende astmakontrol, samt at patienten har en relevant fænotype. Biologiske behandlinger kan omtrent halvere antallet

af eksacerbationer samt reducere behovet for fast OCS-behandling sammenlignet med placebo. Der findes ikke tilstrækkelig evidens for, at biologiske behandlinger forbedrer lungefunktion eller symptomer, og derfor kan de ikke gives på baggrund af høj symptombyrde eller lav lungefunktion. Der er et væsentligt overlap af indikationer for de enkelte præparater (Figur 1), og det er således op til den behandlende læge at vælge det bedste præparat baseret på det kliniske billede, den inflammatoriske profil samt eventuelle komorbiditeter. Alle eksisterende biologiske behandlinger til astma er tilgængelige i Danmark.

**FIGUR 1** Oversigt over biologisk behandling til astma: indikationer og effekter.

<p><b>Overordnede indikationer</b></p> <p>Højddosis-ICS samt second controller, f.eks. LABA, LAMA eller LTRA</p> <p><i>Og til trods for dette</i> ≥ 2 eksacerbationer årligt</p> <p><i>Eller</i> Behov for OCS ≥ 50% af tiden</p>	<p><b>Anti-IgE</b> <i>Omalizumab</i></p> <p>Sensibilisering for helårsallergen samt relevante symptomer ved eksponering</p>
<p><b>Effekter</b></p> <p>Reduktion af eksacerbationsrate Reduktion/ophør af OCS</p> <p>Ingen evidens for betydende effekt på: Symptomer Lungefunktion</p>	<p><b>Anti-IL-5/-IL-5r</b> <i>Mepolizumab, reslizumab og benralizumab</i></p> <p>Eosinofile granulocytter: Blod: ≥ 0,3 × 10<sup>9</sup>/l Sputum: ≥ 3%</p>
<p><b>Anti-IL-4r</b> <i>Dupilumab</i></p> <p>FeNO ≥ 25 ppb Eosinofile granulocytter: Blod: ≥ 0,3 × 10<sup>9</sup>/l Sputum: ≥ 3%</p>	<p><b>Anti-TSLP</b> <i>Tezepelumab</i></p> <p>Eosinofile granulocytter i blod: ≥ 0,3 × 10<sup>9</sup>/l FeNO ≥ 25 ppb Allergi som driver sygdom</p>

FeNO = fraktioneret ekshaleret nitrogenoxid; ICS = inhalerede kortikosteroider; Ig = immunglobulin; IL = interleukin; LABA = langtidsvirkende beta2-agonister; LAMA = langtidsvirkende antikolinergikum; LTRA = leukotrienantagonister; OCS = orale kortikosteroider; r = receptor; TSLP = tymal stromal lymfopoietin.

## Anti-immunglobulin E

Omalizumab var det første biologiske lægemiddel til svær astma, og det blev godkendt til denne indikation i Danmark i 2006. Omalizumab er et monoklonalt antistof, som targeterer IgE, og det bruges derfor hos patienter med allergisk astma, hvor IgE vurderes at være en væsentlig driver af sygdommen. Omalizumab reducerer

antallet af eksacerbationer [14], og det bruges også til behandling af kronisk spontan urticaria.

## **Anti-interleukin-5**

I 2016 blev det første anti-IL-5-præparat, mepolizumab, taget i brug i Danmark. Mepolizumab binder direkte til IL-5, hvis effekt derved hæmmes. Reslizumab er endnu et anti-IL-5-præparat, som blev frigivet i 2017, og det adskiller sig ved at blive doseret efter vægt. Benralizumab er det tredje anti-IL-5-præparat, som blev taget i brug i 2018, og det binder i modsætning til de andre anti-IL-5-præparater ikke IL-5, men derimod IL-5-receptoren på de eosinofile granulocytter. Herved igangsættes apoptose, hvilket resulterer i nær total depletion af de eosinofile granulocytter. Alle tre præparater reducerer effektivt antallet af eksacerbationer samt behovet for fast OCS-behandling [15-20]. Mepolizumab er også godkendt til behandling af nasal polypose, hypereosinofilt syndrom samt eosinofil granulomatose med polyangiitis.

## **Anti-interleukin-4-receptor**

Dupilumab blokerer alfaunderenheden af IL-4-receptoren, hvorved både IL-4- og IL-13-signaleringsblokeres. Det blev godkendt til brug i Danmark mod T2 høj astma i 2020, og det reducerer både eksacerbationer og behov for OCS-behandling [21, 22]. Dupilumab bruges også til behandling af atopisk dermatitis, eosinofil øsofagitis samt nasal polypose.

## **Anti-tymal stromal lymfopoietin**

Tezepelumab targeterer det epitheliale alarmin TSLP og har vist sig at reducere eksacerbationsraten med 55% hos patienter med T2 høj astma og 44% hos patienter med T2 lav astma [5]. Det er dog kun effektivt til at reducere OCS-behovet hos patienter med høje niveauer af eosinofile granulocytter [23], og det blev godkendt til brug ved T2 høj astma i 2023. Et dansk studie har vist, at tezepelumab reducerer bronkial hyperreaktivitet uagtet T2-status [24].

## **KOL**

For KOL findes aktuelt ingen godkendte biologiske behandlinger, men der er dog flere behandlinger under udvikling og afprøvning. Alle behandlinger i afprøvning er for nuværende rettet mod en reduktion i antallet af eksacerbationer hos patienter med forværringer trods optimeret inhalationsbehandling.

De biologiske præparater, der er undersøgt, kendes allerede fra ovenstående astmabehandling. De første studier undersøgte effekten ved blokering af IL-5, først med mepolizumab og senere med benralizumab [25, 26]. Dog viste resultater fra disse studier ingen markant klinisk effekt. Man fandt generelt et bedre respons ved højere niveauer af eosinofile granulocytter, og data fra DSAR viser, at patienter med astma og signifikant rygehistorik har samme effekt af biologisk behandling som aldrigrygere [27].

Senest er dupilumab blevet undersøgt hos patienter med KOL, hyppige eksacerbationer og høje niveauer af eosinofile granulocytter til trods for tripelbehandling (LABA + LAMA + ICS) [28]. Her sås en signifikant reduktion på 30% i eksacerbationsraten. Dette er lavere end effekten af dupilumab hos patienter med astma, men trods alt en markant klinisk effekt. Patienter med højt niveau af FeNO havde størst effekt af behandlingen, ligesom det sås hos patienter med astma. Hvorvidt præparatet bliver godkendt til KOL er endnu uvist og afhænger også af resultaterne fra det andet fase III-studie, som endnu ikke er udgivet.

Flere biologiske lægemidler undersøges aktuelt til KOL, herunder præparater, som rammer højere i den inflammatoriske kaskade, blandt andet anti-TSLP og IL-33, også til patienter uden tegn til T2-inflammation. Fremtidig behandling af KOL med biologiske lægemidler vil sætte samme krav som ved astma til systematisk udredning og adressering af behandlingsbarrierer, triggers, komorbiditet og prognose. Der findes aktuelt ingen konsensus for systematisk udredning af KOL med henblik på eventuel biologisk behandling, men aktuelt

undersøges på Bispebjerg Hospital en protokol for systematisk udredning af svær KOL.

## BEHANDLING AF SVÆR OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM I FREMTIDEN

Patienter med svær, ukontrolleret obstruktiv lungesygdning bør følges af en lungespecialist. Imidlertid bliver kun ca. en tredjedel patienter i Danmark med ukontrolleret svær astma fulgt hos en specialist [29]. Der kan være mange konkurrerende årsager til ukontrolleret sygdom, og patienter med gentagne eksacerbationer bør henvises til speciallæge med henblik på systematisk udredning og relevante tiltag. Aktuelt følges ca. 15.000 patienter med KOL på hospitalet, og af disse havde ca. 3.000 to eller flere eksacerbationer i det seneste år [2]. I lyset af det store overlap imellem svær astma og KOL må vi have mindre fokus på, om den overordnede diagnose er KOL eller astma, og mere fokus på at identificere faktorer, som kan behandles, idet sygdomsmekanismer og symptombillede overlapper. Der bør således i fremtiden etableres centre, som specialiserer sig i udredning og behandling af svær obstruktiv lungesygdning – på tværs af astma og KOL.

Behandling med biologiske lægemidler til svær astma har været en stor succes i Danmark, og gennem DSAR har vi mulighed for nøje at følge effekterne af biologisk behandling hos danske patienter. Hvis biologisk behandling til KOL tages i brug i Danmark, er det essentielt, at vi får et lignende værktøj til at monitorere effekten af behandlingen, men også til at optimere brugen af biologisk behandling: I Danmark kører således aktuelt gennem DSAR et titreringsstudie – OPTIMAL-studiet – hvor patienternes intervaller mellem behandlingerne justeres på baggrund af deres sygdomskontrol med henblik på at optimere og individualisere behandlingen.

**Korrespondance** Celeste Porsbjerg. E-mail: [celeste.porsbjerg@regionh.dk](mailto:celeste.porsbjerg@regionh.dk)

\*) Delt førsteforfatterskab

**Antaget** 20. februar 2024

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 1. april 2024

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V10230671

doi 10.61409/V10230671

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Biological treatment of obstructive lung diseases

\*) Shared first authorship

In the last 30 years, the treatment of obstructive lung diseases, such as asthma and COPD, has seen significant advancements. Introduction of inhaled corticosteroids (ICS) and, more recently, biological treatments has revolutionized care. Biological treatments are very successful in severe asthma and are expected to be approved for COPD soon. Systematic assessment and multidimensional treatment approaches are crucial in both conditions. Future care may involve specialized centres for severe obstructive lung diseases, focusing on personalized approaches and monitoring, as argued in this review.

## REFERENCER

1. Soendergaard MB, Hansen S, Bjerrum AS et al. Complete response to anti-interleukin-5 biologics in a real-life setting: results from the nationwide Danish Severe Asthma Register. *ERJ Open Res.* 2022;8(4):00238-02022. doi: <https://doi.org/10.1183/23120541.00238-2022>
2. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Dansk register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom - DrKOL. Årsrapport for 2022. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram, 2023. [www.sundhed.dk/content/cms/90/4690\\_drkol-aarsrapport-2022\\_offentlig.pdf](http://www.sundhed.dk/content/cms/90/4690_drkol-aarsrapport-2022_offentlig.pdf) (jan 2024).
3. Clark VL, Gibson PG, Genn G et al. Multidimensional assessment of severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017;22(7):1262-1275. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.13134>
4. Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. *Lancet.* 2023;401(10379):858-873. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02125-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02125-0)
5. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1800-1809. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034975>
6. Hvidtfeldt M, Sverrild A, Pulga A et al. Airway hyperresponsiveness reflects corticosteroid-sensitive mast cell involvement across asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;152(1):107-116.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.03.001>
7. Harries TH, Rowland V, Corrigan CJ et al. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2020;21(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1268-7>
8. Tashkin DP, Celli B, Decramer M et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(4):742-50. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00129607>
9. Wedzicha JA, Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet.* 2007;370(9589):786-96. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61382-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61382-8)
10. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-73. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
11. Porsbjerg C, Ulrik C, Skjold T et al. Nordic consensus statement on the systematic assessment and management of possible severe asthma in adults. *Eur Clin Respir J.* 2018;5(1):1440868. doi: <https://doi.org/10.1080/20018525.2018.1440868>
12. Bülow Av, Backer V, Bodtger U et al. Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma - outcomes of a systematic assessment protocol. *Respir Med.* 2018;145:41-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.10.020>
13. Hansen S, Hilberg O, Ulrik CS et al. The Danish severe asthma register: an electronic platform for severe asthma management and research. *Eur Clin Respir J.* 2021;8(1):1842117. doi: <https://doi.org/10.1080/20018525.2020.1842117>
14. Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60(3):309-16. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x>
15. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(10):973-84. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808991>
16. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009;360(10):985-93. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805435>
17. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198-207. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>
18. Nair P, Wenzel S, Rabe KF et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2448-2458. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>
19. Bleeker 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 randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115-2127. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1)
20. 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):355-66. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9)
21. Rabe KF, Nair P, Brusselle G et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475-2485. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>
22. 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: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>
23. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(7):650-660. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00537-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00537-3)
24. Sverrild A, Hansen S, Hvidtfeldt M et al. The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). *Eur Respir J.* 2021;59(1):210296. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01296-2021>
25. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1023-1034. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905248>
26. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1613-1629. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708208>
27. Soendergaard MB, Hansen S, Bjerrum AS et al. Tobacco exposure and efficacy of biologic therapy in patients with severe asthma: a nationwide study from the Danish Severe Asthma Register. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(1):146-155.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.10.012>
28. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med.* 2023;389(3):205-214. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303951>
29. Bülow Av, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):759-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.05.005>