

Behandling af svær astma med biologiske lægemidler hos børn og unge

Katrine Bredsdorff Spangenberg¹, Uffe Bødtger^{2,3}, Kirsten Skamstrup Hansen^{1,4} & Bo Chawes^{1,5}

STATUSARTIKEL

- 1) Børne- og Ungeafdelingen, Herlev og Gentofte Hospital
- 2) Lungemedicinsk Afdeling, Næstved Sygehus
- 3) Lungemedicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital Roskilde
- 4) Klinik for Allergi, Herlev og Gentofte Hospital
- 5) Dansk BørneAstma Center/COPSAC, Herlev og Gentofte Hospital

Ugeskr Læger
2019;181:V05180364

Astma er en heterogen sygdom, der er karakteriseret ved inflammation i luftvejene, obstruktiv, variabel og reversibel lungefunktionsnedsættelse samt bronkial hyperreaktivitet. Symptomer på astma er anfaldvis hoste, åndenød, besværet vejtrækning og hoste under anstrengelse, nattehoste, langvarig hoste ved luftvejsinfektioner, nedsat aktivitetsniveau, humørsvingninger og træthed. Symptomerne kan udløses af fysisk anstrengelse, luftvejsinfektioner, luftvejsirritanter (f.eks. tobaksrøg, forurening, mados samt kold og fugtig luft) og luftbårne allergener [1].

Astma er den hyppigste kroniske sygdom hos børn og unge i Danmark og rammer 10-12% af børnene i skolealderen. Størsteparten er velkontrollerede med en fast behandling med lav til middel dosis af inhaleret kortikosteroid (ICS). 5-15% har sværere astmasygdom med generende, hyppige dag- og natsymptomer samt alvorlige eksacerbationer med behov for lægekontakt og hospitalsindlæggelse, hvilket medfører betydelige personlige og samfundsøkonomiske omkostninger [2].

SVÆR ASTMA

Svær astma er en selvstændig fænotype, der defineres i overensstemmelse med internationale guidelines [3] ved behov for højdosis-ICS i kombination med anden forebyggende behandling, f.eks. langtidsvirkende β_2 -agonist og/eller behov for fast oralt kortikosteroid (OCS) for at opnå sygdomskontrol (**Tabel 1**) [4]. Denne definition forudsætter, at diagnosen er korrekt, og at andre årsager til dårlig astmakontrol, såsom dårlig adhærens, triggerfaktorer (f.eks. tobaksrøg og allergener) og komorbiditeter (f.eks. rinitis, nasalpolypper, overvægt, reflux og angst), er identificeret og korrige-

ret [3]. Svære astmasymptomer, dvs. dårligt kontrolleret astma, må ikke forveksles med svær astma, hvorfor systematisk udredning er afgørende for at definere subgruppen, der har svær astma [5].

SUBTYPER AF ASTMA

Det er i den kliniske hverdag meget afgørende at identificere astma på subtypeniveau, da nyere biologiske lægemidler er målrettet de specifikke inflammatoriske mekanismer. Ved to immunologiske subtyper, allergisk astma og eosinofil astma, er der mulighed for specifik behandling, såkaldt præcisionsmedicin.

Allergisk astma

Allergisk astma er en subtype, hvor krydsbinding af receptorbundne specifikke immunglobulin (Ig)E-antistoffer for helårsallergener på immunceller helt eller delvist forårsager inflammationen. Til allergisk svær astma er der for patienter fra seksårsalderen mulighed for tillægsterapi med omalizumab, der er et monoklonalt IgG-antistof, der har anti-IgE-effekt ved at binde til og reducere mængden af frit IgE.

Eosinofil astma

Eosinofil astma er en subtype med et øget antal af eosinofile granulocytter i luftvejslimhinden. Til eosinofil svær astma er der mulighed for tillægsterapi med mepolizumab (fra seksårsalderen) eller reslizumab (fra 18-årsalderen), der er antistoffer mod interleukin (IL)-5, samt benralizumab (fra 18-årsalderen), der er et anti-IL-5-receptorantistof. Anti-IL-5-effekten reducerer produktion, modning og overlevelse af eosinofile granulocytter (**Figur 1**).

Indikationer for og monitorering af anti-immunglobulin E- og anti-interleukin-5-behandling

Lægemidlerne er indiceret som tillægsterapi til patienter, der har svær astma, er systematisk udredt og opfylder kriterierne i **Tabel 2**.

Omalizumab gives som subkutan injektion hver anden eller fjerde uge afhængigt af dosis, som fastsættes ud fra *baseline*-total-IgE-niveau og kropsvægt. Mepolizumab (fast dosis) og reslizumab (3 mg/kg) gives som henholdsvis subkutan og intravenøs injektion hver fjerde uge, og benralizumab (fast dosis) gives subku-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Præcisionsmedicinering med biologiske lægemidler har vundet indpas til behandling af svær astma hos børn, unge og voksne.
- ▶ Medicinrådets metaanalyse af anti-immunglobulin E til børn og unge og anti-interleukin (IL)-5 til voksne med svær astma har vist en klinisk relevant reduktion af antal eksacerbationer.
- ▶ I nær fremtid vil anti-IL-5 og nye biologiske lægemidler blive afprøvet hos børn og unge, hvilket skærper kravet til systematisk udredning og præcis immunologisk subtypering af astma.

TABEL 1

Definition af astmakontrolgrad med angivelse af antal symptomer for hvert kontrolniveau samt behandlingstrappe for astma, hvor svær astma defineres ved behandlingsbehov under trin 4 med høj dosis af inhaleret kortikosteroid i kombination med en anden forebyggende behandling eller behov for tillæg af fast oralt kortikosteroid under trin 5 (specialistopgave) for at opnå sygdomskontrol.

	Symptomer, n			Behandlingstrappe, dosisniveau				
	god kontrol	delvis kontrol	manglende kontrol	trin 1	trin 2	trin 3	trin 4	trin 5, tillæg til trin 4
<i>De 4 symptomer</i>	0	1-2	3-4					
Daglige symptomer > 2 × om ugen?				-	-	-	-	-
Begrænsning af aktiviteter pga. astma?								
Natlige symptomer? Behov for anfaldsmedicin > 2 × om ugen?								
<i>Medicin</i>				SABA	SABA	SABA	SABA	SABA
Anfaldsmedicin								
Forebyggende medicin: Foretrukne	-	-	-	-	Lav ICS	Medium ICS	Medium ICS + LTRA og/eller LABA ^a	Anti-IgE ^c Anti-IL-5 ^d
Andre muligheder	-	-	-	-	LTRA	Lav ICS + LTRA eller LABA ^a	Høj ICS + LTRA og/eller LABA ^a Tillæg: tiotropium ^b	Tiotropium ^b Lav OCS

ICS = inhaleret kortikosteroid; Ig = immunglobulin; IL = interleukin; LABA = langtidsvirkende β_2 -agonist; LTRA = leukotrienreceptorantagonist; OCS = oralt kortikosteroid; SABA = korttidsvirkende β_2 -agonist.

a) LABA er kun godkendt til børn fra 6 år i Danmark, kan forsøges på trin 4 til børn < 6 år, men er specialistbehandling og *off-label*.

b) Tiotropium som Respimat er en tillægsbehandling for patienter med eksacerbationer og er godkendt fra 6 år i Danmark, kan forsøges på trin 4 til børn < 6 år, men er specialistbehandling og *off-label*.

c) Godkendt til børn fra 6 år.

d) Mepolizumab er godkendt til børn fra 6 år, men reslizumab og benralizumab er i Danmark kun godkendt fra 18 år og er derfor specialistbehandling og *off-label*.

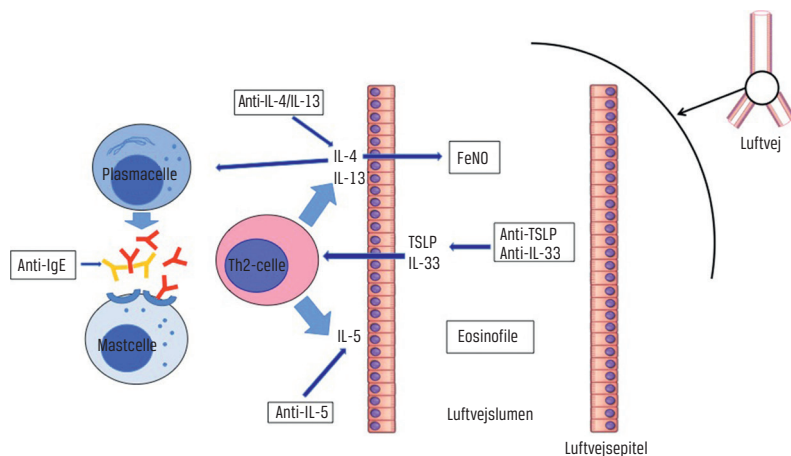
tant hver fjerde uge de første tre måneder, derefter hver ottende uge. Alle behandlinger foregår i hospitalsregi og varetages af specialister. Efter fire måneder vurderes den umiddelbare effekt af behandlingen på astmakontrol, livskvalitet og reduktion af ICS- og/eller OCS-dosis samt bivirkninger. Efter 12 måneder vurderes effekten af behandlingen ud fra antal årlige eksacerbationer, og der tages stilling til, om behandlingen skal fortsættes, hvorefter patienten skal ses mindst to gange årligt af en speciallæge. Seponeringsforsøg bør overvejes efter fem år.

HVAD VED VI OM EFFEKT AF BEHANDLINGEN?

Medicinerådet har for nylig lavet en systematisk gennemgang og metaanalyse af den eksisterende litteratur vedrørende effekt af behandling af svær astma hos børn, unge og voksne med anti-IgE- og anti-IL-5-lægemidler [6]. Det primære effektmål var eksacerbationsrate og reduktion af ICS-/OCS-dosis. Sekundære effektmål var bl.a. astmakontrol, lungefunktion, livskvalitet og alvorlige hændelser.

FIGUR 1

Illustration af luftveje, luftvejsepitel og luftvejslumen, der viser virkningsmekanismerne for biologiske lægemidler til svær astma. P.t. er kun anti-immunglobulin E-behandling og anti-interleukin-5-behandling med mepolizumab godkendt til børn (fra seks år) i Danmark.



FeNO = fraktion af ekstraheret NO; Ig = immunglobulin; IL = interleukin; Th2-celle = T-hjælpercelle type 2; TSLP = tymal stromal lymfopoietin.

TABEL 2

Kriterier, der skal være opfyldt, før behandling med anti-IL-5 og anti-IgE kan påbegyndes.

Fælles
Systematisk udredt for svær astma
Behandling med højdosis-ICS + anden forebyggende behandling og/eller behov for fast OCS
Alvorlige eksacerbationer $\geq 2/\text{år}$: systemisk steroid \pm indlæggelse
Anti-IgE
Alder ≥ 6 år
Positiv priktest og/eller forhøjet specifik-IgE-niveau $\geq 0,35$ IU/ml for relevant helårsinhalationsallergen
Total-IgE-niveau 30-1.500 IU/ml og vægt 20-150 kg inden for dosisrammerne
Anti-IL-5
Alder ≥ 6 år for mepolizumab, men alder ≥ 18 år for reslizumab og benralizumab
Blodeosinofiltal $\geq 150/\mu\text{l}$ aktuelt eller $\geq 300/\mu\text{l}$ inden for det seneste år

ICS = inhaleret kortikosteroid; Ig = immunoglobulin; IL = interleukin; OCS = oralt kortikosteroid.

Anti-immunglobulin E, omalizumab

I fire randomiserede studier, der blev publiceret i seks artikler, undersøgte man effekten af omalizumab vs. placebo til behandling af 1.797 børn i alderen 6-18 år [7-12]. Det skønnes, at evidenskvaliteten var lav til meget lav for hovedparten af effektmålene. Primært skyldtes dette, at de inkluderede patienter ikke var udredt og behandlet for svær astma i henhold til dansk standard, og desuden var populationerne ikke socioøkonomisk og racemæssigt sammenlignelige med danske populationer.

Eksacerbationer

Generelt viste alle studierne klinisk relevant effekt af omalizumab på reduktion af eksacerbationer [7-11]. Især studiet af *Lanier et al* [7], der er det største studie ($n = 627$) og det, som bedst kan sammenlignes med danske forhold, viste en signifikant reduktion på 44% af antallet af eksacerbationer i løbet af 24 ugers behandling (rateratio: 0,66 (95% konfidens-interval (KI): 0,44-0,99)) defineret ved symptomer, der krævede fordobling af ICS- og/eller OCS-dosis. *Busse et al* [8] fandt, at andelen af børn, der fik ≥ 1 eksacerbation i løbet af 60 ugers behandling, var signifikant reduceret: omalizumab 30,3% vs. placebo 48,8%. Der indgik 419 børn, men andelen af kaukasider var $< 3\%$, og familiernes socioøkonomi var ikke sammenlignelig med dansk socioøkonomi, hvilket reducerer overførbare til danske forhold.

Inhaleret kortikosteroid/oralt kortikosteroid

Ovenstående to studier [7, 8] viste en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant reduktion i ICS-dosis efter omalizumabbehandling. I studierne var der kun inkluderet få børn, der var i fast OCS-behandling, og data for reduktion af OCS-dosis blev ikke præsenteret.

Sekundære effektmål

Der observeredes ingen signifikant forskel mellem omalizumab og placebo for astmakontrol [8, 9], lungefunktion [8-10] og livskvalitet [7] i de studier, hvor man har rapporteret om disse effektmål. En metaanalyse af tre studier [8, 9, 11] viste en klinisk relevant reduktion af alvorlige hændelser, primært astmarelaterede, på 60% (rateratio: 0,40 (95% KI: 0,24-0,67)) svarende til seks procentpoint [6].

Anti-interleukin-5, mepolizumab og reslizumab

Medicinrådet identificerede fire randomiserede mepolizumabvoksenstudier [13-16], hvor man havde inkluderet 1.888 patienter, og fem randomiserede reslizumabvoksenstudier [17-20], hvor man havde inkluderet 1.870 patienter, men ingen regelrette anti-IL-5-børne- og ungestudier. I flere af studierne inkluderede man dog børn fra 12-årsalderen [13-17, 19] uden dog at præsentere subgruppeanalyser for patienter under 18 år. Nedenstående gennemgang kan således ikke anvendes som evidensgrundlag for behandling af børn og unge i Danmark, men har ledt til EMA-godkendelse af mepolizumabbehandling af børn fra seksårsalderen. Evidenskvaliteten skønnes at være moderat, primært pga. forskelle i udredning, underliggende astmabe-handling og definitionen af eosinofili.

Generelt er studierne om mepolizumab mere overførbare til danske forhold end reslizumabstudierne. De to lægemidler er ikke sammenlignet direkte i noget studie, men en indirekte, statistisk analyse viste ikke klinisk relevante forskelle imellem dem på hverken primære eller sekundære effektmål [6], hvorfor de er rapporteret samlet nedenstående.

Eksacerbationer

Metaanalysen af fem voksenstudier [13-15, 19], hvor der var inkluderet i alt 2.706 patienter, viste en klinisk relevant reduktion på 53% (95% KI: 46-59) i antal årlige eksacerbationer for anti-IL-5 vs. placebo. Ekstrapoleret til danske forhold betyder det mindst en eksacerbation mindre pr. år for patienter, der har svær astma og opfylder kriteriet for behandlingsstart i form af ≥ 2 årlige eksacerbationer. Der var lav grad af heterogenitet hen over studierne ($I^2 = 2\%$). Metaanalysen viste også, at andelen, der opnåede nul eksacerbationer, var statistisk og klinisk relevant forøget med 16,9 procentpoint (95% KI: 12,1-22,5).

Oralt kortikosteroid

Man har kun undersøgt OCS i et anti-IL-5 studie af *Bel et al* [16], hvor man inkluderede 135 patienter, der blev behandlet med mepolizumab vs. placebo. Forholdene i studiet er sammenlignelige med danske forhold, og det viste en klinisk relevant reduktion af OCS-dosis, således at 20,3% flere (95% KI: 2,3-47,0) opnåede

50% reduktion, og 6,9% flere (95% KI: -2,3-32,6) opførte med OCS i mepolizumabgruppen.

Sekundære effektmål

Metaanalysen viste en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant forbedring af både astmakontrol, lungfunktion, livskvalitet og antal alvorlige hændelser ved behandling med anti-IL-5 sammenlignet med placebo [6].

Anti-interleukin-5-receptorantistoffer, benralizumab

En indirekte sammenligning af resultater fra voksenstudier med mepolizumab og benralizumab [21, 22] viste, at lægemidlerne har ligeværdig klinisk effekt hos voksne med eosinofil svær astma [23].

FREMTIDIG ASTMABEHANDLING MED BIOLOGISKE LÆGEMIDLER

Hidtil har behandling af svær astma hos børn og unge været begrænset til brugen af højdosis-ICS i kombination med langtidsvirkende β 2-agonist og/eller leukotrienreceptorantagonist og/eller fast OCS. Dette regime er problematisk, da højdosis-ICS- og fast OCS-behandling påvirker børns væksthastighed og sluthøjde [24], kan øge risikoen for binyrebarkinsufficiens, knogleskørhed samt sukkersyge og heller ikke medfører suffi- cient astmakontrol hos alle.

Der er ved at ske en ændring i opfattelsen af astma og behandlingen heraf, idet man i tiltagende grad anskuer astma som en fællesbetegnelse for en samling af symptomer med forskelligartede, underliggende mekanismer og individuelle behandlingsmuligheder. Succesfuld behandling af svær astma hos børn og unge i fremtiden vil således være afhængig af præcis, immunologisk fænotypning, der ikke kun omfatter måling af specifikt IgE-niveau, totalt IgE-niveau og blodeosinofiltal, men også andre biomarkører i blod, urin, nasalsekret og bronkieskyllevæske, for at man kan udøve personlig og præcis medicinsk behandling med netop det biologiske lægemiddel, der matcher astmasubtypen [25].

I Danmark er anti-IgE og anti-IL-5-lægemidlet mepolizumab godkendt til behandling af patienter fra seksårsalderen, mens anti-IL-5-lægemidlerne reslizumab og benralizumab kun er godkendt fra 18-årsalderen. Benralizumab er godkendt af FDA til patienter fra 12-årsalderen, hvilket også forventes at ske i Danmark. Der er igangværende anti-IL-5-studier med børn i alderen 6-12 år [26], hvorfor det er muligt, at flere anti-IL-5-lægemidler i fremtiden bliver godkendt til behandling af patienter fra seksårsalderen.

Der findes også biologiske lægemidler målrettet IL-4 og IL-13, der har betydning for, at plasmaceller begynder at producere IgE. Studier af anti-IL-4 (f.eks. pascolizumab) er lovende for behandling af atopisk

dermatitis, men ikke astma. Anti-IL-13 (lebrikizumab) har vist effekt på lungfunktion med størst gevinst for patienter med højt serumperioxiostinniveau, hvor FEV1 steg 8,2 procentpoint efter 12 ugers behandling, men behandlingen var uden effekt på astmasymptomer eller eksacerbationsrate [27]. Dupilumab, som er et monoklonalt IL-4-receptorantistof med anti-IL-4- og anti-IL-13-virkning, ser lovende ud hos voksne, da der er påvist 87% reduktion af eksacerbationsraten samt forbedring af lungfunktion og astmakontrol [28]. Der er endnu ikke publiceret studier med børn og unge med anti-IL-4 og anti-IL-13, men et nyt dupilumabbørnestudie er i gang [29].

Et andet eksempel på et nyere biologisk lægemiddel er anti-tymal stromal lymfopoietin (TSLP), der er målrettet det epiteliale innate cytokin TSLP, der er påvist at kunne reducere allergeninduceret bronkokonstriktion og eosinofile biomarkører, men den kliniske relevans er usikker [30].

KONKLUSION

Forudsætningen for succesfuld behandling med biologiske lægemidler af svær astma hos børn og unge er:

1) systematisk udredning, hvor andre årsager til manglende astmakontrol udelukkes, 2) identifikation af astmasubtype, og 3) valg af biologisk lægemiddel, der er målrettet den specifikke sygdomsmekanisme. Der er fortsat behov for studier med børn og unge med anti-IgE og anti-IL-5, der primært har effekt på eksacerbationer, samt nyere biologiske lægemidler med effekt på lungfunktion, astmakontrol og livskvalitet.

SUMMARY

Katrine Bredsdorff Spangenberg, Uffe Bødtger, Kirsten Skamstrup Hansen & Bo Chawes:

Biological drugs for treatment of children and adolescents with severe asthma

Ugeskr Læger 2019;181:V05180364

Prerequisites for successful treatment of severe asthma in children and adolescents with biological drugs are: 1) systematic assessment, excluding and treating other causes of lack of asthma control, 2) immunological phenotyping of the patient, and 3) choice of biological drug targeting the specific disease mechanism. Anti-immunoglobulin (Ig) E and anti-interleukin (IL)-5 have a clinically relevant effect reducing exacerbation rate, but there is still a need for studies in children and adolescents being treated with anti-IgE and anti-IL-5 as well as newer biological drugs, which affect lung function, asthma control and quality of life.

KORRESPONDANCE: Bo Chawes. E-mail: chawes@copsac.com

ANTAGET: 18. december 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. februar 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma diagnostik. www.lungemedicin.dk (11. jan 2019).
2. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma. www.lungemedicin.dk (11. jan 2019).
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
4. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma, 2017.
5. 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;5:1440868.
6. www.medicinraadet.dk/media/7407/behandlingsvejledning-svaer-astma-10.pdf (11. jan 2019).
7. Lanier B, Bridges T, Kulus M et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-6.
8. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15.
9. Teach SJ, Gill MA, Togias A et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1476-85.
10. Sly PD, Varghese J, Noor F et al. Severe winter asthma exacerbations can be prevented by omalizumab, but there is no carryover effect. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:703-5.
11. Kulus M, Hébert J, Garcia E et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1285-93.
12. Sorkness CA, Wildfire JJ, Calatroni A et al. Reassessment of omalizumab-dosing strategies and pharmacodynamics in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:163-71.
13. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
14. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390-400.
15. Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
16. 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.
17. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest* 2016;150:789-98.
18. Castro M, Mathur S, Hargreave F et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1125-32.
19. 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;3:355-66.
20. Corren J, Weinstein S, Janka L et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest* 2016;150:799-810.
21. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIRROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.
22. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P 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.
23. www.medicinraadet.dk/media/8858/medicinraadets-anbefaling-vedr-benralizumab-10.pdf (11. jan 2019).
24. Kelly H, Sternberg A. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012;367:904-12.
25. Parvord ID, Beasley R, Agusti A et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018;391:350-400.
26. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03292588?term=NCT03292588&rank=1 (11. jan 2019).
27. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
28. Wenzel S, Ford L, Pearlman D et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
29. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948959?term=NCT02948959&rank=1 (11. jan 2019).
30. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014;370:2102-10.