
Svår astma hos vuxna – systematisk bedömning och behandling

EMMA GENBERG, TUULI HEINIKARI OCH PAULA KAUPPI

Astma karaktäriseras av slemhinneinflammation och sammandragning av den glatta muskulaturen i bronkerna och en påföljande benägenhet till varierande bronkokonstriktion. Fem procent av vuxna astmatiker uppskattas lida av så kallad svår astma. Svår astma definieras som astma, som förblir okontrollerad trots omfattande medicinering samt uteslutning och behandling av komorbiditeter, yttre faktorer eller utmaningar i medicineringen, vilka kan tänkas försämra kontrollen av astma. Okontrollerad astma karaktäriseras av en mångfald av symtom, symtom nattetid och återkommande astmaskov. En systematisk bedömning av patienter med dåligt kontrollerad astma samt en utredning av den inflammatoriska endotypen utgör grunden för valet av eventuella biologiska läkemedel i behandlingen. Biologiska läkemedel vid astma minskar förekomsten av astmaskov och behovet av peroral kortikosteroider. En del av de biologiska läkemedlen har dessutom effekt på komorbiditeter, såsom kronisk polytpotisk rinosinuit och atopiskt eksem.

Introduktion

Astma karaktäriseras av en benägenhet till sammandragning av bronkernas glatta muskulatur och därmed till varierande bronkokonstriktion (1). Internationellt uppskattas 5 procent av vuxna astmatiker lida av så kallad svår astma (2), och en betydande andel av kostnaderna för behandlingen av astma är förknippad med svår astma. Svår astma karaktäriseras av ofta förekommande symtom och återkommande astmaskov trots omfattande medicinering (1, 3, 4). Global Initiative for Astma (GINA) definierar astma som svår, när den kräver en medicinering som motsvarar GINA steg 4 eller 5 (medelhög eller hög dos inhalerad kortikosteroid och minst ett annat läkemedel, ofta en långverkande beta-2-agonist) för att hållas i balans eller som förblir i obalans trots sådan medicinering (1). Okontrollerad astma karaktäriseras bland annat av omfattande symtom dagtid, symtom nattetid, upprepat behov av kortverkande bronkodilaterande medicinering, begränsad aktivitet i vardagen på grund av astma, återkommande astmaskov och nedsatt lungfunktion (1, 5).

Svårbehandlad astma

Svårbehandlad astma är en entitet som bör

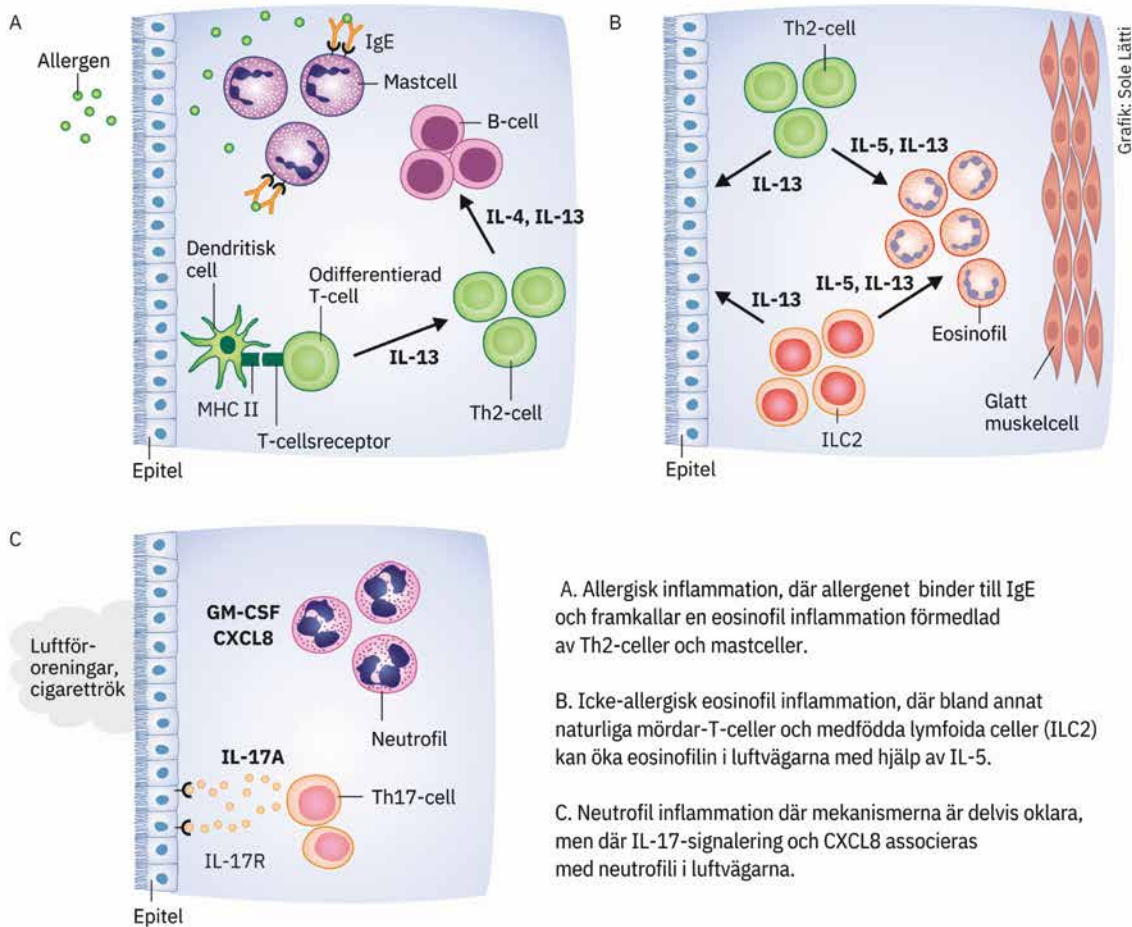
SKRIBENTERNA

Emma Genberg, ML, specialistläkare, lungsjukdomar och allergologi
Avdelningsläkare, Hjärt- och lungcentrum, HUS, Mejlans sjukhus

Tuuli Heinikari, ML, specialistläkare, lungsjukdomar och allergologi
Avdelningsläkare, Hud- och allergisjukhuset, HUS, Enheten för vuxenallergologi

Paula Kauppi, MD, docent, specialistläkare, lungsjukdomar och allergologi
Överläkare, Hjärt- och lungcentrum, HUS, Mejlans sjukhus

åtskiljas från svår astma. Då patienten lider av svårbehandlad astma ligger utmaningarna i behandling av komorbiditeter, bristfällig adherens och genomförande av medicineringen eller i exponeringar som förvärrar astmakontrollen. Sådana här exponeringar är till exempel allergener och cigarettrök (1). Vid svårbehandlad astma är det centralt att försöka åtgärda faktorer som försämrar sjukdomskontrollen. Detta för att undvika över-



A. Allergisk inflammation, där allergenet binder till IgE och framkallar en eosinofil inflammation förmedlad av Th2-celler och mastceller.

B. Icke-allergisk eosinofil inflammation, där bland annat naturliga mördar-T-celler och medfödda lymfoida celler (ILC2) kan öka eosinofili i luftvägarna med hjälp av IL-5.

C. Neutrofil inflammation där mekanismerna är delvis oklara, men där IL-17-signalering och CXCL8 associeras med neutrofili i luftvägarna.

Figur 1. Mekanismer vid luftvägsinflammation i astma. Publiceras med tillstånd av Finlands Läkartidning: Lehtimäki L, Karjalainen J, Genberg E, Kilpeläinen M, Kauppi P, Vaikean astman biologiset läkkeketter: milloin käytän, miten valitsen. Finlands Läkartidning, 3–4/2023, årgång 78, s.105–109.

medicinering med inhalerade eller perorala kortikosteroider.

Endotyper i svår astma

Slemhinneinflammation i bronkerna leder hos astmapatienter till en benägenhet för sammandragning av bronkernas glatta muskulatur. Utifrån typen av inflammatorisk reaktion delar man upp framför allt svår astma i endotyper, som styr valet av behandling och kan vara till hjälp för att förutspå responsten till dem (6) (figur 1). I så kallad typ 2 T-hjälparcellsdriven (Th2-driven) inflammation i astma karaktäriseras den inflammatoriska reaktionen i bronkernas slemhinna av interleukin (IL)-4, IL-5 och IL-13 producerade av Th2-celler. I eosinofil astma spelar också medfödda lymfoida celler (ILC2-celler) en viktig roll. Den påföljande inflammatoriska

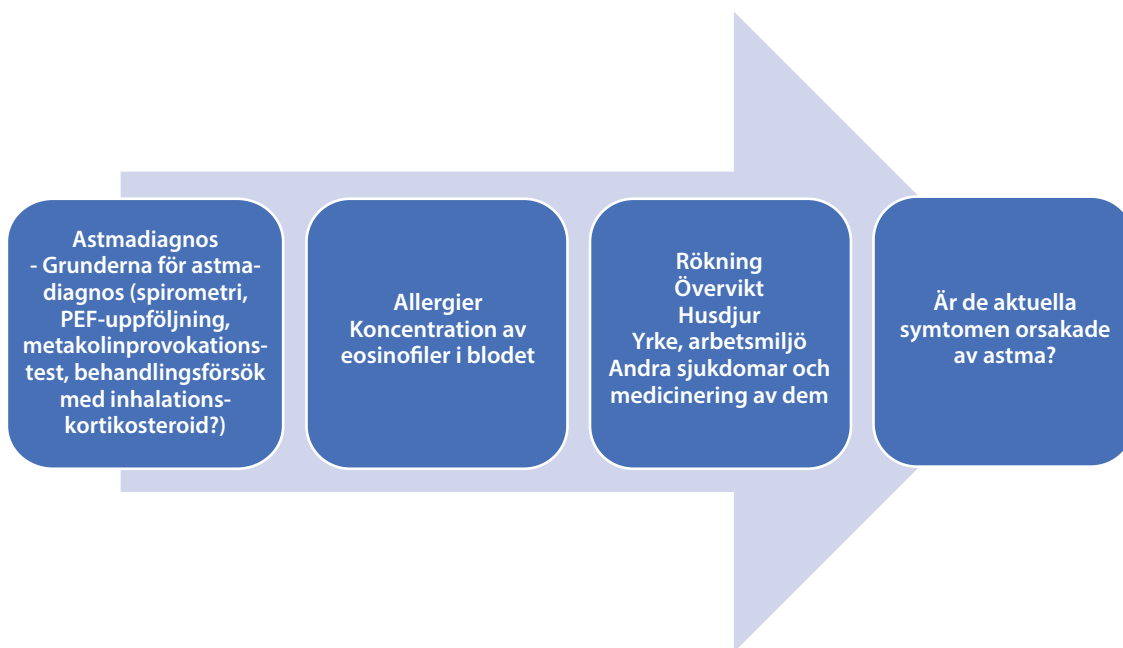
reaktionen upprätthålls av bland annat eosinofila granulocyter. Till Th2-driven astma hör icke-allergisk eosinofil astma och allergisk astma. Icke-Th2-driven astma har förknippats med övervikt, nedsatt respons på kortikosteroidbehandling och neutrofil inflammation (6–8). Senare forskning har visat på en aktiv roll hos bronkernas epitelceller, som i respons på yttre irritament producerar så kallade alarminer (IL-25, IL-33 och thymic stromal lymphopoietin, TSLP). Alarminerna fungerar som en aktiverande kaskad för både Th2- och icke-Th2-inflammationsreaktioner (8). Biologiska läkemedel för behandling av svår astma riktar sig mot specifika molekyler i Th2-driven astma, men under den senaste tiden har alarminerna möjliggjort utveckling av behandlingen vid svår astma också i icke-Th2-driven astma (9, 10).

Systematisk bedömning av svår astma

När du misstänker att din patient lider av svår astma och överväger att påbörja ett biologiskt läkemedel, är det viktigt att systematiskt bedöma patientens sjukdom, symtom och astmaskov (11, 12). En systematisk bedömning börjar med att försäkra sig om riktigheten i astmadiagnosen: det är viktigt att reda ut när astman diagnostiserades och vad diagnosen grundar sig på. Man ska utreda om det förekommit reversibel bronkial obstruktion som uppfyller de diagnostiska kriterierna för astma i spirometri, PEF-uppföljning (peak expiratory flow) eller metakolinbelastningsprov, även efter bedömningen eller senare, och om patientens symtom passar in på astma. Utöver de diagnostiska fynden för astma ska det utvärderas om astman är relaterad till allergier och om den är eosinofil och Th2-driven (13, 14). Samtidigt är det bra att se över eventuella andra faktorer som förvärrar eller upprätthåller patientens symtom, såsom övervikt och refluxsjukdom, rökning, husdjur, hemmiljö och arbete, arbetsmiljö samt övriga sjukdomar, likaså vilken medicinering som används för dem (15). Den astmamedicin som patienten använder och doserna ska utvärderas, om patienten använder det ordinerade läkemedlet regelbundet och om den dos som patienten använder är densamma som i ordinationen, eller om patienten använder behandlingslä-

kemedlet endast intermittent eller på något annat sätt vid en lägre dos. Vidare bör man utreda förekomsten av astmaskov, kortisonkurer i tablettform och doserna. Dessutom är det viktigt att kontrollera patientens inhalationsteknik vid inhalationsläkemedel.

Vanliga luftvägs- eller lungsjukdomar som måste beaktas vid differentialdiagnostik av hosta, andnöd och slem är astma, kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), kronisk rinosinuit och näspolypos, bronkiektasi associerad med svår astma och allergisk bronkopulmonell aspergillos, en sällan förekommande sjukdom. Hjärtsjukdomar kan åtföljas av andnöd och kännningar i bröstet, och dessa måste också beaktas i differentialdiagnosen vid utvärdering av symtomen hos en astmapatient. Refluxsjukdom kan upprätthålla hosta och slemsymtom och sömnapné kan åtföljas av sömnlöshet och hosta. Depression eller ångestsyndrom kan åtföljas av ångestkänslor, som måste särskiljas från astmarelaterad andnöd. Paradoxal dysfunktion av stämbandena är en ganska sällsynt funktionsstörning, som kan förekomma hos unga idrottare och som bör beaktas dels som differentialdiagnos av astma, dels ibland i differentialdiagnosen av astma som svarar dåligt på behandling. Det uppskattas att ungefär en tredjedel av personer med en funktionell störning i struphuvudet har både astma och en funktionell störning i stämbandena eller struphuvudet.



Figur 2. Systematisk bedömning av astmadiagnos och befintliga symtom.

Vilka astmaläkemedel använder patienten?

Hur genomförs astmamedicineringen (regelbundet eller vid behov, dos, har patienten glömt att ta sin astmamedicin och hur ofta?)?

Vilken annan medicinering har patienten (regelbundet och vid behov)? Hur ofta har kortison-tabletter satts in mot astma och med vilken dos?

Hur ofta har patienten behövt kortison i tablettform i behandlingen av astma och med vilken dos?

Hur inhalerar patienten sin medicin?

Figur 3. Utredning av astmamedicinering i samband med systematisk bedömning av astma.

Medicinering

Inhalationssteroid är fortfarande hörnstenen i behandlingen av astma, oavsett sjukdomens svårighetsgrad. Astma anses vara svår om den inte kan kontrolleras med en inhalationssteroid i hög dos och ytterligare ett läkemedel och andra faktorer som förvärrar astmakontrollen eller orsakar astmaliknande symtom har uteslutits. En långverkande beta-2-agonist är det läkemedel som i första hand läggs till inhalationssteroiden. Tillsammans med eller i stället för den kan antingen ett långverkande antikolinergiskt medel eller en leukotrienhämmare eller båda prövas. Det är dock att märka att den nuvarande rekommendationen för god medicinsk praxis för astmabehandling ger anvisningen att sätta ut sådana extra läkemedel som inte är till nytta för patienten. Dosen av inhalationssteroider bestäms av subtypen av astma. God medicinsk praxis rekommenderar höga doser av inhalationssteroider endast för patienter där den inflammatoriska mekanismen är Th2-driven. Tecken på det är en eosinofilnivå i blodet över 0,3 E9/l, ett resultat över 25 ppb vid mätning av utandad kväveoxidkoncentration eller en allergisk inflammationsmekanism (1, 5).

Vid behov kan det kortverkande luftrörsvidgande läkemedlet vara en beta-2-agonist, en kombination av en beta-2-agonist och ett antikolinergt läkemedel, enbart ett antikolinergt läkemedel eller en kombination av budesonid och formoterol (1).

Astman är under god kontroll om symtom dagtid inte förekommer fler än två gånger i veckan, symtomlindrande läkemedel inte behövs fler än två gånger i veckan, nattliga symtom inte förekommer och astman inte begränsar arbete eller fritidsintressen. Symtomkontrollen är måttlig om bra balans inte uppnås på en eller två av de föregående punkterna, medan kontrollen är dålig om en bra balans inte uppnås på tre eller fyra av punkterna. Medicineringen utökas om symtomkontrollen är otillräcklig, om det förekommer exacerbationer, om lungfunktionstesterna ger avvikande resultat eller om resultaten av dem försämras (5).

Biologiska läkemedel

Anti-IgE-antikroppen omalizumab, anti-IL-5-antikropparna mepolizumab och reslizumab, anti-IL-5-receptorantikroppen (IL5R) benralizumab, anti-IL4-receptor-alfaantikroppen dupilumab (1, 5) och anti-TSLP-antikroppen tezepelumab är de i Finland tillgängliga biologiska läkemedlen med indikation för svår astma (16). Biologiska läkemedel används i behandling av svår astma, när astmakontrollen förblir dålig (upprepade astmaskov och upprepade kortisonkurer i tablettform) trots omfattande eller maximal traditionell astmamedicinering. Till indikationerna för biologiska läkemedel hör upprepade astmaskov trots omfattande medicinering, och varje

biologiskt läkemedel har dessutom specifika kriterier gällande endotyp och biomarkörer förknippade till den. I klinisk praxis i Finland används Folkpensionsanstaltens kriterier för begränsad grundersättning som kriterier för att påbörja behandling (1, 5).

Biologiska läkemedel har visat sig minska förekomsten av astmaskov och behovet av perorala kortikosteroider i behandlingen av svår astma. Vissa studier har även påvisat förbättrad lungfunktion i form av en förbättring i sekundkapaciteten (FEV1) (17). Det nyaste biologiska läkemedlet, tezepelumab, verkar minska förekomsten av astmaskov (18).

Biomarkörer och val av biologiska läkemedel

Valet av biologiska läkemedel sker enligt astmans endotyp. Påbörjande av behandlingen förutsätter att specifika kriterier är uppfyllda och att en systematisk evaluering av astman har gjorts och andra orsaker till nedsatt astmakontroll trots omfattande medicinering är uteslutna (1, 5). En del av de biologiska läkemedlen har positiva effekter på vissa komorbiditeter vid astma, och förekomsten av komorbiditeter inverkar på valet av läkemedel. Allvarliga biverkningar av biologiska läkemedel för astma är sällsynta och de orsakar heller ingen betydande immunsuppression (1, 17, 19).

Anti-IgE-antikroppen omalizumab var den första på marknaden bland de biologiska astmaläkemedlen och används vid svår allergisk astma, när traditionell astmamedicinering inte är tillräcklig och patienten lider av upprepade astmaskov. Omalizumab har effekt också på kronisk urtikaria (20) och kronisk polypotisk rinosinuit (21). Substansen binder till serumets IgE-molekyler och hindrar att de binder till mastceller, som spelar en roll vid allergiska inflammatoriska reaktioner (22). Före initiering av behandlingen är det viktigt att försäkra sig om att patientens astma är en följd av sensibilisering mot något ständigt förekommande luftburet allergen. I dessa fall uppvisar patienten IgE-antikroppar i serum eller positivt resultat i Pricktest på huden mot något av dessa luftburna allergener och lider samtidigt av astma, där symtomen förknippas med förekomsten av luftburna allergener (1, 23). Omalizumab administreras subkutant och självständigt av patienten.

Anti-IL-5-antikropparna mepolizumab och reslizumab används vid svår eosinofil astma. De binder till IL-5-molekylen och hindrar att

den binder till sin receptor på B-celler och eosinofiler. Anti-IL5R-antikroppen benralizumab används också den vid svår eosinofil astma samt binder till och hindrar funktionen av IL-5-receptorn på eosinofiler (22). Mepolizumab och benralizumab är indicerade när patienten lider av upprepade astmaskov trots omfattande astmamedicinering (1, 24). Mepolizumab, och eventuellt benralizumab, har effekt också vid kronisk polypotisk rinosinuit (24), och mepolizumab har effekt vid eosinofil granulomatotisk polyangit (22, 25) och hypereosinofilt syndrom (26). Mepolizumab och benralizumab administreras subkutant självständigt av patienten. Reslizumab administreras enbart intravenöst och används relativt sällan i Finland. Blodeosinofili och förhöjd kväveoxidnivå i utandningsluften (FeNO, ≥ 50 ppb) har förknippats med oftare förekommande astmaskov (27), och parameterna används som biomarkörer för eosinofil inflammation vid svår eosinofil astma (28). Blodeosinofili förutspår respons på behandling med anti-IL-5 eller anti-IL-5R (22) och är också ett av kriterierna för påbörja dessa behandlingar i Finland.

Den monoklonala antikroppen dupilumab används i behandlingen av svår astma, där blodeosinofili eller förhöjt FeNO reflekterar en Th2-driven inflammation (1). Förutom vid svår eosinofil astma har dupilumab en positiv effekt vid kronisk polypotisk rinosinuit (24) och svårt atopiskt eksem (29). Dupilumab binder till IL-4-receptorns alfadel och hindrar både IL-4- och IL-13-signalering. IL-4 och IL-13 medierar hyperresponsivitet av luftvägarna via ökad produktion av IgE samt stimulerar degranulation av mastceller och en påföljande inflammatorisk reaktion i luftvägarna. Den inflammatoriska reaktionen drivs också av kväveoxid producerad av luftvägsepitelet i respons till IL-13 (8, 17). Precis som behandlingarna med anti-IL-5 och anti-IL-5R administreras dupilumab subkutant.

Det nyaste biologiska läkemedlet tezepelumab är en monoklonal TSLP-antikropp, som hindrar TSLP att binda till sin receptor och minskar den inflammatoriska reaktionen i luftvägsepitelet (30). TSLP är ett cytokin, som utsöndras av luftvägsepitelet i respons till irriterande av flera olika typer och spelar en roll i både Th2-driven astma och icke-Th2-driven astma. Tezepelumab minskar astmaskoven vid både Th2-driven astma och icke-Th2-driven astma, men verkar trots det fungera bäst vid Th2-driven astma (8, 18).

Azitromycin i behandlingen av svår astma

Lågdosbehandling med azitromycin 500 mg tre dagar i veckan kan övervägas som ett behandlingsalternativ för svår astma (1, 5). Studier har visat att azitromycinbehandling har minskat antalet astmaskov hos symtomatiska patienter som använder inhalerad kortikosteroid och långverkande luftrörsvidgare (31, 32). Subtypen av astma inverkar inte på azitromycinbehandlingens effekt, men om bakterien *Haemophilus influenzae* växer i patienternas upphostningar tycks effekten vara särskilt god (33). Innan medicinerings sätts in bör patientens situation utvärderas i sin helhet, och tecken på kroniska lunginfektioner bör beaktas, särskilt med tanke på atypiska mykobakteriella infektioner (datortomografiundersökning och upphostningsprov). Dessutom bör man ta ställning till hur antimikrobiell resistens som kan utvecklas inverkar på patientens helhetssituation och eventuella övriga behandlingar. Innan azitromycin sätts in ska QTc-tiden kontrolleras på EKG och patienten ska informeras om möjliga hörselbiverkningar. QTc-intervallet ska följas upp i början av azitromycinbehandling. Om behandlingen ger gastrointestinala symtom kan man pröva med att minska azitromycindosen till 250 mg tre gånger i veckan.

Slutord

Astma är en väldigt vanligt förekommande sjukdom, som oftast kan hållas i balans med traditionell astmamedicinering bestående av en låg- eller medelstor dos inhalerad kortikosteroid. Fem till tio procent av astmatiker uppskattas lida av svår astma, varvid endo- och fenotypering av astma spelar en allt större roll i vården. Forskningen eftersträvar att identifiera allt fler molekyler involverade i patogenesen av svår astma, och speciellt läkemedel för behandling av icke-Th2-driven astma står på önskelistan inför framtiden.

Emma Genberg
emma.genberg@hus.fi

Bindningar:
Kongressdeltagande: Orion Pharma

Tuuli Heinikari
tuuli.heinikari@hus.fi

Bindningar:
Kongressdeltagande: GSK, Orion, AstraZeneca

Expertarvode: Boehringer-Ingelheim, Orion, GSK, AstraZeneca, Sanofi och Duodecim
Föreläsningsarvode: GSK, ALK, AstraZeneca, Astma- ja allergiahoitajat ry, Helsingfors universitet och Farmasian oppimiskeskus

Paula Kauppi
paula.kauppi@hus.fi

Bindningar:
Kongressutgifter: Nordic Respiratory Academy.
Expertarvode: Swedish Orphan Biovitrum, AstraZeneca och Patientförsäkringscentralen
Forskningsbidrag: Theravance.
Föreläsningsarvode: GSK

Referenser

1. GINA. Gina 2023 Full Report. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention. 2023.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb 1;43(2):343–73.
3. Chung F, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. Erratum: "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel, Jan L. Brozek, Andrew Bush, Mario Castro, Peter J. Sterk, Ian M. Adcock, Eric D. Bateman, Elisabeth H. Bel, Eugene R. Bl. *Eur Respir J*. 2018;52(1):13993003.
4. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and management of asthma in adults: a review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(5):279–90.
5. Astma. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (hämtad 6.12.2023). Tillgänglig på: www.kaypahoito.fi.
6. Al Hejal S, Ramakrishnan RK, Hamid Q. Recent advances in the immunopathogenesis of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Feb 1;149(2):455–65.
7. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. Vol. 184, *Cell*. Elsevier B.V.; 2021. p. 1469–85.
8. Porsbjerg CM, Svrrild A, Lloyd CM, Menzies-Gow AN, Bel EH. Anti-alarmins in asthma: Targeting the airway epithelium with next-generation biologics. Vol. 56, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020.
9. Chheang C, Guinand S, von Garnier C, Sartori C. New perspectives of biological therapy for severe asthma in adults and adolescents. Vol. 152, *Swiss Medical Weekly*. EMH Schweizerischer Arztverlag AG; 2022.
10. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021 May 13;384(19):1800–9.
11. Hew M, Menzies-Gow A, Hull JH, Fleming L, Porsbjerg C, Brinke A Ten, et al. Systematic Assessment of Difficult-to-Treat Asthma: Principles and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020;8(7):2222–33. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.036>
12. Clark VL, Gibson PG, Genn G, Hiles SA, Pavord ID, McDonald VM. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017;22(7):1262–75.
13. Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: *Clin Med (Northfield Il)*. 2018;18(2):Title, L. (n.d.). TCA & Oxidative Phosphorylation.
14. Cosío BG, Shafiek H, Mosteiro M, Iglesias A, Gómez C, Toledo-Pons N, et al. Redefining the Role of Bronchoscopy in the Workup of Severe Uncontrolled Asthma in the Era of Biologics: A Prospective Study. *Chest*. 2023 Mar 13:S0012-3692(23)00354-9. doi: 10.1016/j.chest.2023.03.012. Epub ahead of print. PMID: 36921895.

-
15. Scott HA, Ng SHM, McLoughlin RF, Valkenborghs SR, Nair P, Brown AC, et al. Effect of obesity on airway and systemic inflammation in adults with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2023;957–65.
 16. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800–9.
 17. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(5):1023–42.
 18. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936–46.
 19. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H, et al. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma – a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J* [Internet]. 2018;5(1):1536097. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1080/20018525.2018.1536097>
 20. Wedi B, Traidl S. Anti-IgE for the treatment of chronic urticaria. *ImmunoTargets Ther*. 2021;10:27–45.
 21. Hellings PW, Verhoeven E, Fokkens WJ. State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP. *Rhinology*. 2021;59(2):151–63.
 22. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157–71.
 23. Loureiro CC, Amaral L, Ferreira JA, Lima R, Pardal C, Fernandes I, et al. Omalizumab for severe asthma: Beyond allergic asthma. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
 24. Lyly A, Laulajainen-Hongisto A, Gevaert P, Kauppi P, Toppila-Salmi S. Monoclonal antibodies and airway diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):1–21.
 25. Condreay LD, Parham LR, Qu XA, Steinfeld J, Wechsler ME, Raby BA, et al. Pharmacogenetic investigation of efficacy response to mepolizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2020;40(8):1301–7. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04523-6>
 26. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec 1;146(6):1397–405.
 27. Kraft M, Brusselle G, FitzGerald JM, Pavord ID, Keith M, Fagerås M, et al. Patient characteristics, biomarkers and exacerbation risk in severe, uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2021 Dec 1;58(6).
 28. Custovic A, Siddiqui S, Saglani S. Considering biomarkers in asthma disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Feb 1;149(2):480–7.
 29. Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, Beck K, Liao W, Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2019;15(9):2129–39. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1582403>
 30. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet L-P, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2102–10.
 31. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10095):659–68. Tillgänglig på: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)
 32. Brusselle GG, VanderStichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): A multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68(4):522–9.
 33. Brown MA, Jabeen M, Bharj G, Hinks TSC. Non-typeable *Haemophilus influenzae* airways infection: the next treatable trait in asthma? *Eur Respir Rev* [Internet]. 2022;51(165). Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0008-2022>

Summary

Severe asthma in adults – systematic evaluation and treatment

Asthma is characterized by inflammation of the mucosa and constriction of smooth muscle cells in bronchial walls, leading to variable airflow limitation. Five percent of asthmatics suffer from severe asthma. Severe asthma is defined as asthma that remains uncontrolled despite abundant medication and exclusion of other factors that might worsen asthma control. Among these, comorbidities, allergens, cigarette smoke and adherence issues have to be evaluated in a systematic assessment of uncontrolled asthma. Evaluation of the inflammatory endotype of asthma determines whether the patient is expected to benefit from one of the six biological therapies available for treatment of severe asthma in Finland.