

Biologiska läkemedel – ett steg mot precisionsmedicin vid svår astma

MÖJLIGHET TILL RIKTAD OCH INDIVIDUELLT ANPASSAD TERAPI

Valentyna Yasinska,
med dr, överläkare,
ME lung- och allergi-
sjukdomar, Karolinska
universitetssjukhuset,
Stockholm
● valentyna.yasinska@
regionstockholm.se

Oksana Tenselius,
specialistläkare, ME
lung- och allergisjuk-
domar, Karolinska
universitetssjukhuset,
Stockholm

**Sara Barsch-
Cornacchini**,
specialistläkare, ME
lung- och allergisjuk-
domar, Karolinska
universitetssjukhuset,
Stockholm

Förekomsten av svår astma varierar mellan olika länder [1] och uppskattas till 4-10 procent av alla astmapatienter. En nyligen publicerad studie från Nordstar (ett nordiskt flerpartssamarbete för forskning) identifierade 246 057 vuxna patienter med astma i Sverige [2], och av dem hade 3,5 procent svår astma. Patienter med svår astma löper hög risk för exacerbationer, sjukhusinläggningar och dödlighet [3]. Även om patienter med svår astma representerar en relativt liten del av astmapopulationen, står den gruppen för en oproportionellt stor andel (>50 procent) [4] av de totala vårdkostnaderna som tillskrivs astmasjukdom.

Svår astma definieras enligt internationella riktlinjer från European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS) [5] och Global initiative for asthma (GINA) [6].

Patienter med svår astma

Patienter med svår astma kräver behandling med hög dos av inhalationskortikosteroider (ICS) och minst en annan kontrollmedicin [6], i första hand en långverkande beta-2-receptoragonist (LABA) och/eller systemiska kortikosteroider för att uppnå astmakontroll, men vissa har okontrollerad astma trots denna behandling [5, 7].

Denna definition inkluderar också patienter som har välkontrollerad astma vid behandling med höga doser, men försämras vid nedtrappning av behandlingen [8].

Diagnosen svår astma kräver att

- astmadiagnos ställts korrekt och på objektiv grund
- differentialdiagnoser har uteslutits
- eventuell samsjuklighet har behandlats
- behandlingen är optimerad och följsamheten är kontrollerad.

Okontrollerad astma definieras som förekomst av minst ett av följande [9]:

- Dålig symtomkontroll: ACQ (Asthma control ques-

tionnaire) $\geq 1,5$ eller ACT (Asthma control test) < 20 vid upprepade mätningar.

- Två eller flera exacerbationer som kräver systemiska kortikosteroider under minst 3 dagar under det senaste året.
- Allvarlig exacerbation som krävt minst en sjukhusvistelse, intensivvård eller respiratorvård under det senaste året.
- Luftflödebegränsning med FEV₁ (forcerad expiratorisk volym under 1 sekund) < 80 procent av förväntat värde och FEV₁/FVC-kvot under den nedre normalgränsen. Mätning ska göras efter adekvat utsättning av kortverkande (4 timmar) eller långverkande (15 timmar) beta-2-receptoragonist och anti-leukotriener under 24 timmar.

UTREDNING

Svår astma eller svårbehandlad astma

För att differentiera och utesluta patienter som har dålig astmakontroll på grund av åtgärdbara faktorer, såsom dålig följsamhet eller obehandlad samsjuklighet (svårbehandlad astma) bör en systematisk bedömning utföras (Figur 1). Den systematiska bedömningen av patienter med svår astma har visat sig vara effektiv för att minska antalet försämringar (exacerbationer) och behovet av sjukvårdsresurser [9]. Denna process innehåller tre steg (Figur 1 och 2):

- Bekräfta astmadiagnos, bedöma astmakontroll och identifiera klinisk fenotyp.
- Ompröva potentiella behandlingsbarriärer, som dålig inandningsteknik och/eller följsamhet.
- Identifiera och eliminera eventuella exponeringar som kan utlösa astma när det är möjligt, identifiera och behandla samsjukligheter.

Korrekt och objektivt grundad astmadiagnos

För att kunna ställa en astmadiagnos krävs en anamnes med pipande andning, hosta och akut andnöd vid ansträngning eller vid exponering för utlösande faktorer, i kombination med en objektivt påvisad variabel luftvägsobstruktion genom något av testen i Tabell 1.

Differentialdiagnoser

Vid en majoritet av respiratoriska sjukdomar har patienter liknande besvär, och det krävs en hel del olika undersökningar för att kunna fastställa diagnosen (Figur 3).

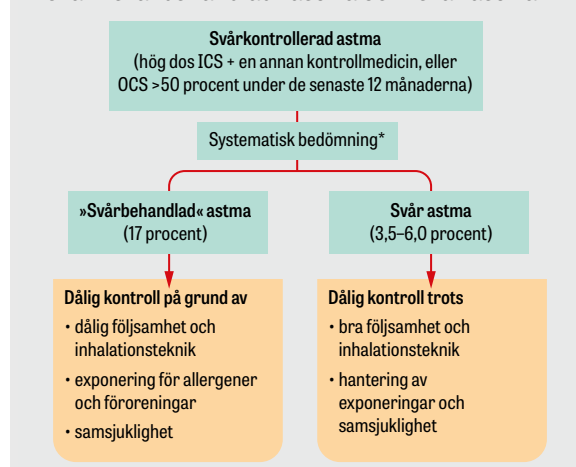
I en basal utredning ingår

- fullständig fysiologisk undersökning med statisk och dynamisk spirometri samt diffusionskapacitet
- datortomografi av torax med kontrast, inklusive maximalt inandade och maximalt utandade bilder

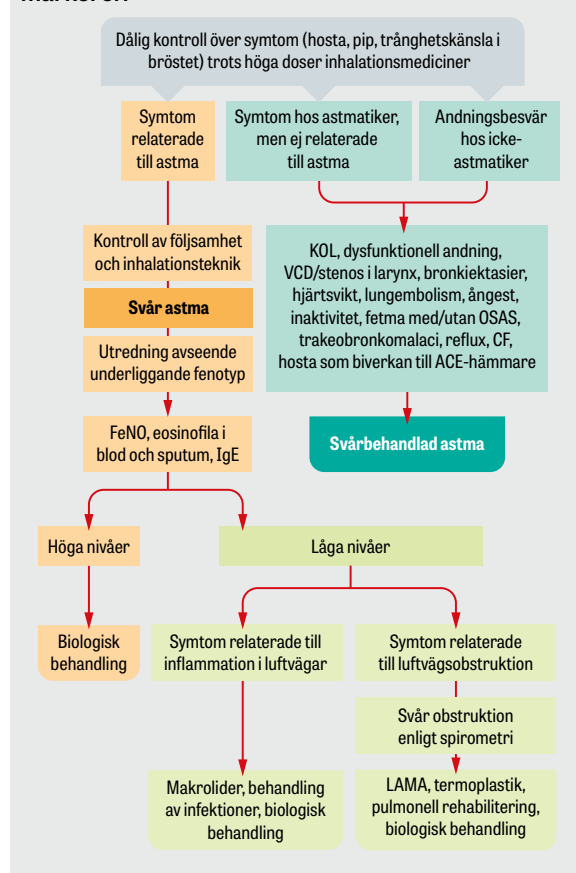
HUVUDBUDSKAP

- Omvärdera diagnos och kontrollera följsamhet vid dålig effekt av insatt behandling.
- Systematisk bedömning med utvärdering av behandling rekommenderas var 3:e-6:e månad.
- Vid okontrollerad astma med exacerbationer och/eller behov av kontinuerlig kortisonbehandling rekommenderas bedömning via specialistmottagning.
- Behandling av svår astma baseras på astmafenotyp och underliggande typ av inflammation.

FIGUR 1. Systematisk bedömning. Differentiering mellan »svårbehandlad« astma och »svår astma«



FIGUR 2. Algoritm för utredning vid misstanke om svår astma, inklusive differentialdiagnoser. Handläggning och förslag till behandling beroende på kliniska biomarkörer.



TABELL 1. Utredning

Test		Positivt utfall
Reversibilitets-test	Efter salbutamol i pulver 3 doser (0,6 mg) eller sprej 8 doser (0,8 mg)	Ökning av FEV ₁ med >200 ml och >12 procent
	Efter en peroral kortisonkur, förslagsvis prednison 20–30 mg/dag under 2 veckor; utförs vid enstaka fall	Ökning av FEV ₁ med >200 ml och >12 procent
Bronkiella provokationer ¹	Mannitol (pre-bronkdilatator FEV ₁ ≥70 procent)	Minskning av FEV ₁ med ≥15 procent
	Metakolin (pre-bronkdilatator FEV ₁ ≥60 procent)	Minskning av FEV ₁ med ≥20 procent
	Torrluftsprovokation	Minskning av FEV ₁ med ≥10 procent
PEF (peak expiratory flow)	Beräkning av PEF-variabilitet efter monitorering under 2 veckor: $\frac{(\text{högsta PEF} - \text{lägsta PEF}) \times 100}{(\text{högsta PEF} + \text{lägsta PEF}) \times 0,5}$	Dygnsvariation i PEF ≥20 procent under hela perioden
	Efter ansträngning	Sänkning >15 procent
	Efter inhalation av kortverkande beta-2-receptoragonist	Ökning >15 procent
Patienter med typiska symtom, med lungfunktion FEV ₁ ≥70 procent, men utan signifikant reversibilitet eller hyperreaktivitet		
Utsättning/nedtrappning av astmaläkemedel under 2–8 veckor	Om FEV ₁ ≥70 procent	Sänkning >12 procent och >200 ml
Test med ICS under 2–3 månader	Medelhög till hög dos	Förbättring vid kontrollspirometri med kortverkande beta-2-receptoragonist efter 2–3 månaders behandling jämfört med före behandling

1. Bronkiella provokationer har högre sensitivitet än reversibilitetstest och PEF-monitorering och ska föredras; PEF kan vara komplement. Oftast nödvändigt att genomföra mer än ett test.

FIGUR 3. Förslag till yrkeskategorier som bör delta vid multidisciplinär konferens för bedömning av patienter med svår astma



för både differentialdiagnostik och för verifiering av astmaspecifika förändringar (till exempel slemproppar, påverkan på smala luftvägar)

- blodprovstagning: blodstatus, B-celler, CRP, lever- och elektrolytstatus, ANA/ANCA, elfores, IgG-subklasser, alfa-1-antitrypsin, D-dimer, HbA_{1c}, pro-BNP, totalt och specifikt S-IgE.

En detaljerad anamnes krävs som underlag för att kunna bedöma vilka undersökningar som är relevanta att vidare komplettera med

- bronkoskopi
- utredning via specialist i öron-, näs- och halssjukdomar
- blodgaser och angiografi

- PH-mätning i matstrupe
- svett-test
- ekokardiografi
- sputumodling för mikrobiologi.

Svår astma är en komplex sjukdom

Underdiagnostiserad eller underbehandlad samsjuklighet är också känd för att påverka livskvaliteten och astmakontrollen [10]. Därför är det viktigt att utreda och behandla

- underliggande allergi
- övre luftvägssjukdomar (rinit, kronisk rinosinuit, näspolypos, stämbandsdysfunktion)
- reflux
- fetma med/utan obstruktivt sömnapné syndrom (OSAS)
- inaktivitet
- ångest, depression
- dysfunktionell andning.

»Det är viktigt att utreda och eliminera miljöfaktorer som kan utlösa och förvärra astman både i hemmet och på arbetsplatsen.«

Det är viktigt att utreda och eliminera miljöfaktorer som kan utlösa och förvärra astman både i hemmet och på arbetsplatsen. Några av de vanligaste faktorerna är rökning, allergener, luftburna partiklar, kall luft och infektioner.

Man bör inte underskatta betydelsen av besvär relaterade till biverkningar av astmabehandling, framför allt biverkningar till perorala kortisonkurer, bland annat glukokortikoidinducerad binjurebarksvikt och diabetes mellitus typ 2, hypertension, osteoporos och katarakt.

BEHANDLING

Icke-farmakologisk behandling

För hantering av samsjuklighet rekommenderas teambaserad strategi. Detta koncept beskrevs redan 2011 [11] och innebär att flera olika yrkesutövare samlas regelbundet till multidisciplinära konferenser för att diskutera patientfall och utfärda individuell behandlingsplan, framför allt för icke-farmakologisk behandling:

- Utbildning av patienter (»astmaskola«).

FAKTA 1. Indikation för specialistremiss

- Okontrollerad astma (trots god följsamhet till både icke-farmakologisk och farmakologisk behandling på steg 4 enligt GINA-riktlinjen).
- ≥ 2 exacerbationer som kräver systemiska kortikosteroider.
- 1 allvarlig exacerbation med behov av sjukhusinläggning.

- Andningsteknik, slemevakuering, fysisk aktivitet.
- Viktreduktion.
- Hjälpt av psykolog mot ångest-/depressionstillstånd.
- Hjälpt av kurator.
- Kontroll av inhalationsteknik.

Konceptet bör anpassas till lokala förutsättningar och möjligheter. På Karolinska universitetssjukhusets Svår astma-centrum används en modell som presenteras i Figur 3. Vi träffas på »svår astmarond« en gång per månad för att diskutera komplicerade fall.

Farmakologisk behandling

Antiinflammatorisk och bronkvidgande behandling är grundpelaren i astmaterapi. I det stegvisa tillvägagångssättet rekommenderas användning av inhalationskortikosteroider (ICS) plus långverkande beta-2-receptoragonist (LABA) i upptitrerande doser eller tillsättande av ytterligare läkemedel steg för steg efter behov (se trappsteg i GINA-riktlinjen) för att uppnå en adekvat symtomkontroll [12]. Tilläggsbehandling med långverkande muskarinantagonister (LAMA) och leukotrienreceptorantagonister bör övervägas före systemiska kortikosteroider (OCS) [6]. Även om systemisk kortikosteroidbehandling fortfarande ingår i internationella riktlinjer anser internationella och nationella forskare och kliniker som behandlar patienter med svår astma att det är bättre att förebygga biverkningar och komplikationer av systemiska kortikosteroider än att behandla dem, och strävar därför efter att minska användning av systemiska kortikosteroider när det finns tillgång till behandling med biologiska läkemedel. Att stoppa ett »beroende« av systemiska kortikosteroider för att uppnå astmakontroll [13] är en av visionerna hos SHARP (Severe heterogeneous asthma research collaboration - patient centred), en organisation som skapades av den europeiska lungföreningen, European Respiratory Society (ERS). Syftet med SHARP är att uppnå fördjupad kunskap om och harmonisera handläggningen, inklusive behandlingen med biologiska läkemedel, av populationen med svår astma i Europa. SHARP inkluderar nu 28 länder, och Sverige är ett av dem.

Patienter med svår okontrollerad astma trots behandling enligt GINA-steg 5 (hög dos inhalationskortikosteroider plus en annan kontrollmedicin) bör hänvisas till ett specialiserat centrum för svår astma för utredning av underliggande fenotyp och ställningstagande till behandling med lämpliga biologiska läkemedel (Fakta 1).

BIOLOGISK BEHANDLING

Klinisk karakterisering och fenotypning

Svår astma är ett heterogent tillstånd med olika kliniska uttryck för sjukdomen, olika symtom och olika underliggande molekylära mekanismer. Fenotypning av svår astma kan baseras på förekomsten och nivån av underliggande inflammation, vilket kallas inflammatoriska fenotyper [14, 15], eller på en kombination av kliniska och fysiologiska egenskaper och inflammatoriska markörer, vilket kallas kliniska fenotyper [16-18]. De vanligaste kliniska fenotyperna av svår astma presenteras i Tabell 2.

Fördjupad utredning avseende fenotyp och endotyp och deras interaktion är viktig ur ett kliniskt perspektiv och kan användas som grund för att förstå de

bakomliggande mekanismerna och därmed kunna välja rätt behandling.

Individanpassad medicinstrategi vid svår astma ska syfta till att hitta en behandling riktad mot underliggande sjukdomsmekanismer [19]. En riktad behandling kan ha en anmärkningsvärd effekt i en specifikt utvald undergrupp av patienter, men kan vara värdelös och biverkningsbenägen för andra patienter. Därför är klinisk karakterisering och fenotypning central vid utredning av svår astma och för behandlingsval. Ibland kan de underliggande immunologiska mekanismerna kopplas till en speciell astmafenotyp redan vid tidpunkten för den första kliniska presentationen, men vanligtvis krävs en del detektivarbete för att kunna skilja mellan olika fenotyper av astma.

De flesta fall av svår astma (50–75 procent) hos vuxna drivs av eosinofil, typ 2-hög luftvägsinflammation [20]. Därför är målet för majoriteten av de nya biologiska läkemedel som redan används i klinisk praxis typ 2-inflammation.

Biomarkörer för diagnostik av typ 2-hög inflammation

De mest användbara och kliniskt tillgängliga biomarkörerna i astma är blod-eosinofila celler (B-eos), fraktionerad kväveoxidhalt i utandningsluft (FeNO) och totalt/specifikt IgE i perifert blod [21] (Tabell 2). Eosinofila celler kan lätt analyseras i perifert blod och blod-eosinofiler har visat sig korrelera väl med eosinofilträkningar i sputum [22]. Förhållandet mellan eosinofiler i blod och eosinofiler i lungvävnad är emellertid mindre tydligt [23].

Totalt och specifikt IgE används med fördel för diagnostik av patienter med allergisk eosinofil astma (Tabell 2). FeNO används i klinisk praxis och i majoriteten av astmastudier för diagnos av luftvägsinflammation, men är ospecifik. Tolkningen av FeNO försvåras ofta av flera störande faktorer inklusive ålder, rökstatus, atopi, infektion och antiinflammatorisk behandling (särskilt kortikosteroider) [24]. Att kombinera alla tre markörerna ökar specificiteten och sensitiviteten.

»De flesta fall av svår astma (50–75 procent) hos vuxna drivs av eosinofil, typ 2-hög luftvägsinflammation.«

Biologiska läkemedel

I Sverige finns sex godkända biologiska läkemedel som riktade mot typ 2-medierad immunitet [21], och deras verkningsmekanism presenteras kort i Tabell 3.

Biologiska läkemedel såsom anti-interleukin (IL)-5- och anti-IL-4/13-behandling används för patienter med kliniska fenotyper som stöds av specifika kliniska biomarkörer (Tabell 2, Tabell 4). Tezepelumab har ett annat mål, TSLP (thymic stromal lymphopoietin) [25, 26], med en bredare effekt mot typ 2-medierad inflammation.

Behandling av svår astma med biologiska läkemedel ger möjligheter till individuellt skräddarsydda behandlingar (Tabell 4) och har en kortisonsparende effekt som minskar allvarliga försämringar (exacerbationer) utan betydande negativa effekter.

TABELL 2. Kliniska fenotyper av svår astma

Klinisk fenotyp	Endo-typer	Sjukdomshistoria	Kliniska och fysiologiska egenskaper	Patobiologi och föreslagna biomarkörer
Tidigt debuterad allergisk astma	T2-hög	Tidig debut, oftast i barndomen	Sensibilisering, allergiska symtom; lindrig till svår	Specifikt IgE; typ 2-cytokiner; basofil allergenstimulering (BAT eller CD-sens); stegring av eosinofila, hög FeNO
Sent debuterad eosinofil icke-allergisk astma		Vuxen debut	Kronisk rinosinuit, nasal polypos, mindre allergisk; svår från debut, frekventa exacerbationer; resistent mot kortisonbehandling	Stegring av eosinofila och typ 2-cytokiner; hög FeNO
Aspirin-exacerberande typ av sjukdom (AERD, aspirin-exacerberad respiratory disease)		Vuxen debut	I klinisk bild Samters triad: astma med nasal polypos och ASA-intolerans; svår från debut, frekventa exacerbationer	Stegring av eosinofila och typ 2-cytokiner; hög FeNO
Fetma-relaterad astma	T2-låg	Vuxen debut	Kvinnor drabbas i första hand; mycket symtomatisk; mindre uttalad bronkiell hyperreaktivitet	Brist på typ 2-biomarkörer; ökad medfödd immunaktivering, oxidativ stress, stegring av serum-IL-6
Icke allergisk neutrofil astma		Oftast debut i vuxen ålder	Låg FEV ₁ ; mer uttalad »air trapping« (problem att få ut luft)	Sputumneutrofil; stegring av serum-IL-8

TABELL 3. Biologiska läkemedel

Biologiskt läkemedel	Mål	Verkningsmekanism	Effekt av behandling (huvudrespons)
Omalizumab (Xolair)	Fritt IgE	Binds till IgE och förhindrar bindning av IgE till mastceller och basofiler; samt hindrar frisättning av inflammatoriska mediatorer	Minskar antal exacerbationer och användning av systemiska kortikosteroider; minskar allergiska symtom
Dupilumab (Dupixent)	IL-13/IL-4R-alfa	IgG4-monoklonal antikropp som hämmar IL-4- och IL-13-signaleringsvägen och minskar typ 2-inflammation	Minskar antal exacerbationer; förbättrar lungfunktion (FEV ₁), minskar allergiska besvär och slemproppar
Mepolizumab (Nucala)	IL-5	IgG1-monoklonal antikropp; binder till IL-5 som inte kan bindas till sin receptor på eosinofila granulocyter, vilket minskar nivån eosinofiler i blod, vävnad och sputum	Minskar antal exacerbationer och användning av systemiska kortikosteroider; förbättrar lungfunktion (FEV ₁)
Reslizumab (Cinqaero)	IL-5	IgG4 kappa-antikropp som binds till IL-5, minskar överlevnad och aktivitet hos eosinofiler	Minskar antal exacerbationer; förbättrar lungfunktion (FEV ₁)
Benralizumab (Fasenra)	IL-5R-alfa	IgG1 kappa-antikropp som binds till IL-5-receptorns alfa-subenhet, vilket leder till apoptos av eosinofiler och basofiler och minskar den eosinofila inflammationen	Minskar antal exacerbationer och användning av OCS; förbättrar lungfunktion (FEV ₁)
Biologiska läkemedel med bredare effekt mot typ 2-inflammation			
Tezepelumab (Tezspire)	TSLP	IgG2-lambda-monoklonal antikropp; hindrar interaktionen TSLP-receptor och reducerar nivån av biomarkörer och cytokiner som förknippas med typ 2-inflammation (FeNO, IL-5 och IL-13).	Minskar antal exacerbationer; minskar bronkiell hyperreaktivitet och slemproppar

TABELL 4. Algoritm för val av biologiskt läkemedel baserat på verkningsmekanism

Anti-IgE	Anti-IL-5/IL-5R-alfa	Anti-IL-13/IL-4R-alfa	Anti-TSLP
<ul style="list-style-type: none"> ● Allergidrivna sjukdom ● Exacerbationer ● Debut i barndomen ● Atopi ● FeNO >20 ppb (miljarddelar) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Exacerbationer ● Debut i vuxen ålder ● Nasal polypos ● Kliniska symtom relaterade till höga B-eosinofila Typ 2-hög astma med dominerande höga B-eosinofila 	<ul style="list-style-type: none"> ● Exacerbationer ● Debut i vuxen ålder ● Nasal polypos ● Atopisk dermatit ● Kliniska symtom relaterade till slemproblematik Typ 2-hög astma med dominerande hög FeNO; höga B-eosinofila, men rekommenderas ej vid B-eosinofila >1,5 × 10⁹/l 	<ul style="list-style-type: none"> ● Exacerbationer ● Bronkiell hyperreaktivitet ● Både allergisk och icke-allergisk astma ● Kliniska symtom som drivs av både IL-5- och IL-13/IL-4-cytokiner Bäst effekt vid typ 2-hög inflammation, men kan användas även vid typ 2-låg

Uppföljning

Även vid rätt bedömning av underliggande fenotyp av inflammation kan en del patienter svara sämre på behandling på grund av heterogenitet hos sjukdomen. Därför rekommenderas det att göra en utvärdering av behandlingen med systematisk bedömning redan efter 4 månader för att verifiera en eventuell dålig respons i tidigt skede och därefter kunna ta ställning till eventuell ändring av biologisk behandling.

Valet av användbara kliniska utfallsmått och biomarkörerna för bedömning av svar på biologisk behandling är dock fortfarande föremål för debatt och pågående forskning.

Effekten av insatt behandling bedöms i randomiserade kontrollerade studier i första hand genom möjligheten att minska både intaget av systemiska kortikosteroider och antal exacerbationer per år. Dessa kliniska utfall kan rekommenderas som nödvändiga krav vid bedömning av behandlingsrespons. Patienter

som inkluderas i kliniska prövningar väljs dock enligt strikta kriterier och skiljer sig från de patienter som vi träffar i vår kliniska vardag. En del patienter med svår astma mår inte bra trots att de lyckats att minska doserna av systemiska kortikosteroider och antalet exacerbationer per år. Astmakontrolltest och bedömning av patientens livskvalitet kan därför vara ett gott komplement vid bedömning av respons.

»Fastställandet av diagnosen 'svår astma' kräver en strukturerad utredning och systematisk bedömning.«

Behåller patienten god respons till biologisk behandling vid årliga kontroller kan det bedömas som en remission av sjukdomen, under förutsättning att lungfunktionen inte blir sämre eller har förbättrats över tid.

Sammanfattning

Fastställandet av diagnosen »svår astma« kräver en strukturerad utredning och systematisk bedömning. Biologiska läkemedel ger möjlighet till en riktad och individuellt anpassad behandling av svår astma, men det kräver en ordentlig fördjupad utredning avseende fenotyp och underliggande molekylär endotyp. Syftet med behandlingen är att uppnå remission av sjukdomen. Behandlingen ska utvärderas regelbundet för att tidigt upptäcka dålig effekt av behandlingen och ändra behandlingsstrategi. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Valentyna Yasinska har deltagit i rådgivande kommittéer för Astra Zeneca och Sanofi med utbetalning till arbetsgivaren (Karolinska universitetssjukhuset), erhållit forskningsmedel från Astra Zeneca samt föreläst på vetenskapligt möte med Astra Zeneca och Glaxo Smith Kline.

Citera som: *Läkartidningen*. 2025;122:24150

REFERENSER

1. Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, et al. Asthma. *Lancet*. 2023;401(10379):858-73.
2. Hansen S, von Bülow A, Sandin P, et al. Prevalence and management of severe asthma in the Nordic countries: findings from the NORDSTAR cohort. *ERJ Open Res*. 2023;9(2):00687-2022.
3. Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(1):47-55.
4. ISAR Study Group. International Severe Asthma Registry: mission statement. *Chest*. 2020;157(4):805-14.
5. 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. Errata: 2014;43(4):1216, 2018;52(1):1352020, 2022;59(6):1362020.
6. Yorgancıoğlu A, Reddel HK; GINA Board of Directors, GINA Science Committee. Global initiative for asthma: 30 years of promoting evidence-based asthma care. *Allergy*. 2023;78(7):1737-9.
7. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1900588.
8. 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.
9. Chung KF. Diagnosis and management of severe asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(1):91-9.
10. Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(3):377-93.
11. McDonald VM, Vertigan AE, Gibson PG. How to set up a severe asthma service. *Respirology*. 2011;16(6):900-11.
12. Papi A, Ryan D, Soriano JB, et al. Relationship of inhaled corticosteroid adherence to asthma exacerbations in patients with moderate-to-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1989-98.e3.
13. Djukanovic R, Adcock IM, Anderson G, et al; SHARP Clinical Research Collaboration; Members of the CRC-SHARP. The Severe Heterogeneous Asthma Research collaboration, Patient-centred (SHARP) ERS Clinical Research Collaboration: a new dawn in asthma research. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1801671.
14. Gibson PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. *Clin Respir J*. 2009;3(4):198-206.
15. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-25.
16. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, et al; U-BIOPRED Study Group. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1308-21. Erratum: 2017;49(6):1550779.
17. Koczulla AR, Vogelmeier CF, Garn H, et al. New concepts in asthma: clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. *Drug Discov Today*. 2017;22(2):388-96.
18. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-33.
19. Holgate ST, Walker S, West B, et al. The future of asthma care: personalized asthma treatment. *Clin Chest Med*. 2019;40(1):227-41.
20. Chung KF, Adcock IM. Clinical phenotypes of asthma should link up with disease mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(1):56-62.
21. Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. *Eur Respir J*. 2020;55(3):1901633.
22. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: an EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(10):1835-51.
23. Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, et al. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy*. 2013;68(3):402-6.
24. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(10):1033-41.
25. 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(22):2102-10.
26. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936-46. Erratum: 2019;380(21):2082.

SUMMARY

Severe asthma and biological therapies

Severe asthma is a relatively common, chronic, heterogeneous inflammatory disease affecting around 4-10% of all asthmatics. Most of these have uncontrolled eosinophilic asthma, the treatment of which accounts for >50% of healthcare costs attributed to the disease. Management of severe asthma requires a thorough investigation to exclude comorbidities and determine the underlying type of inflammation and resulting asthma phenotype, so that suitable treatments can be chosen. Systematic assessment and evaluation of treatment must then be performed every 3-6 months.

Severe asthma is mostly driven by type 2 inflammation, and we now have several specific biological therapies targeting this inflammation, yet some patients remain poorly controlled due to the heterogenous nature of this disease with its many sub-phenotypes. Therefore, research must determine which clinical and patient reported outcomes as well as biomarkers best reflect response to therapy and thus should be monitored in the clinic.