

Emne: Retningslinje for behandling af svær astma med biologiske lægemidler	Dato: 09.05.2025	Retningslinje nummer: 2.0
Udarbejdet af: Celeste Porsbjerg, Anna von Bülow, Anne Sofie Bjerrum, Kjell Håkansson, Runa Poulsen, Rosana Videja, Sofie Johansson, Ole Hilberg, Barbara Bonnesen, Lycely Dongo, Linda Rasmussen, Charlotte Suppli Ulrik	Dato for revision: 09.05.2027	Sider: 6

1.0 AFGRENSNING

Denne retningslinje beskriver biologiske behandlinger med monoklonale antistoffer til svær astma, herunder indikationer, dosering, behandlingseffekter, bivirkninger og monitorering af behandlingen.

Forinden eventuel opstart af biologisk behandling skal patienten have foretaget systematisk udredning, for at udelukke andre hyppige årsager til manglende astma kontrol, så som utilstrækkelig adhærens eller betydende komorbiditet.

Systematisk udredning indgår således som en del af Medicinrådets anbefalinger omkring biologisk behandling af svær astma, og er nærmere beskrevet i *DLS Retningslinje for diagnostik og behandling af mulig svær astma*.

1.1 BIOLOGISKE BEHANDLINGER

Aktuelt er følgende behandlinger tilgængelige i Danmark: Anti-IgE (omalizumab - Xolair), anti-IL5 (mepolizumab (Nucala) og reslizumab (Cinqero)), anti-IL5R (benralizumab - Fasenra) og anti-IL4R/IL-13 (dupilumab (Dupixent) samt anti-TSLP (Tezepelumab(Tezpire)). Da de biologiske behandlinger er målrettede specifikke signalveje i immunforsvaret, er de kun virksomme hos udvalgte subgrupper af patienter med svær astma, og fænotypning/endotypning er således nødvendigt før opstart.

Behandlingerne er hospitalsbaserede, og bør alene varetages i Lungemedicinsk-/Allergologisk ambulatorium.

Patienter der startes i biologisk behandling skal registreres og monitoreres i DSAR (Dansk Svær Astma Register (se nedenfor).

Visse præparater er godkendt til **selvadministration i hjemmet**: omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab og tezepelumab (se DLS retningslinje ang. hjemmeadministration af biologiske behandlinger)

1.2 INDIKATIONER

- **Svær astma, defineret som**

- **Højdosis behandling det sidste år:**
 - Højdosis ICS (sv.t. min. 1600 mikrogram budesonid i døgnet) + enten LABA, LTRA eller LAMA *eller*
 - Fast prednisolon behandling (OCS) min 50% af tiden
(Se også figur 4 i retningslinje for udredning af svær astma)
- **Andre årsager til manglende kontrol udelukket** (Systematisk udredning – Se retningslinje for udredning af svær astma)

OG

- **Min 2 eksacerbationer seneste år *eller* fast prednisolon behandling (OCS) min 50% af tiden, samt**

- **Kriterier for den specifikke behandling opfyldt (se tabel 1)**

De enkelte præparater er beskrevet nedenfor i.f.t. virkningsmekanisme, klinisk effekt, dosering, forsigtighedsregler og bivirkninger

Idet kriterier for behandling er overlappende, kan der være flere valgmuligheder for den enkelte patient. Der foreligger ikke randomiserede studier der sammenligner de enkelte præparater, og valget af behandling må baseres på et samlet skøn i forhold til biomarkører samt eventuelle relevante ko-morbiditeter.

Tabel 1. Kriterier for opstart af specifikke biologiske behandlinger

Præparat	Fænotype/ biomarkører	Supplerende kriterier
Anti-IgE (Omalizumab)	Sensibilisering for helårsallergen, samt symptomer ved relevant eksponering for allergenet	
Anti-IL5® (Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab)	B-eos $\geq 0,15$ aktuelt <i>eller</i> $\geq 0,30$ seneste år <i>eller</i> sputum eos $\geq 3\%$	
Anti-IL4/IL13 (Dupilumab)	B-eos $\geq 0,15$ aktuelt <i>eller</i> $0,30$ seneste år <i>eller</i> sputum eos $\geq 3\%$ <i>eller</i> FeNO ≥ 25	Ved behov for fast OCS ej krav om forhøjet B-eos
Anti-TSLP (Tezepelumab)	B-eos $\geq 0,15$ aktuelt <i>eller</i> $0,30$ seneste år <i>eller</i> sputum eos $\geq 3\%$ <i>eller</i> FeNO ≥ 25 <i>eller</i> Sensibilisering for helårsallergen, samt symptomer ved relevant eksponering for allergenet	Ved lave T2 markører (eos og FeNO) og neg allergitest kan der hos patienter med målbar variabel luftvejsobstruktion (enten positiv mannitol test eller positiv reversibilitets-test) overvejes et protokolleret behandlingsforløb*

*4 mdrs. behandling, vurdering af effekt ud fra gentaget test

Tabel 2. Prædiktorer af effekt af biologiske behandlinger

Anti-IgE	Anti-IL5	Anti-IL4R	Anti-TSLP
Blod eosinofile $\geq 0,25$	Niveau af blod eosinofile*	Niveau af blod eosinofile*	Niveau af blod eosinofile*
FeNO ≥ 20 ppb	Antal eksacerbationer seneste år	Niveau af FeNO*	Niveau af FeNO*
Allergisk rhinit symptomer	Nasal polypose	Nasal polypose	
Debut i barndom	Voksen debut		

*Jo højere niveau, jo større effekt

**Jo flere eksacerbationer, jo mere effekt

1.3 ANTI-IGE (OMALIZUMAB)

1.3.1 Virkningsmekanisme

Omalizumab er et humaniseret monoklonalt antistof (IgG), der bindes specifikt til opløst humant IgE, hvorved IgE's binding til overflade receptorer på mastceller, basofile og flere andre immunceller blokeres, og inhiberer celleaktivering og mediatorfrigivelse.

Omalizumab fås som injektionsvæske i forfyldte 0,5 eller 1 ml injektionssprøjter indeholdende hhv. 75 eller 150 mg omalizumab. Hjælpestoffer: Arginin-hydrochlorid, histidin, histidinhydrochlorid og polysorbat 20.

1.3.2 Klinisk effekt

Omalizumab er vist at reducere antallet af eksacerbationer, og behovet for fast prednisolonbehandling, hos patienter med svær, allergisk astma. Der er derimod kun påvist mindre effekt på daglig symptomkontrol og lungefunktion, omend med stor spredning, og hos individuelle patienter kan således ses betydelige effekter.

Ud over de ovenfor beskrevne kriterier for behandling med omalizumab, bør man være opmærksom på at præparatet primært har effekt hos patienter med enten blod eosinofile $\geq 0,26$, eller FeNO $\geq 19,5$ ppb hvorfor det fortrinsvis bør overvejes til patienter med forhøjelse af disse biomarkører.

1.3.3 Dosering

- Dosis baseres på patientens kropsvægt, samt total IgE før opstart (Doserings-skema findes på <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/3807#a100>)
- Omalizumab administreres s.c. hver 2. eller 4. uge (afhængig af dosis)
- Den højest anbefalede dosis er 600 mg hver 2. uge

1.3.4 Forsigtighedsregler

- Omalizumab er ikke indiceret til behandling af astma eksacerbationer.
- Omalizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med autoimmune sygdomme, immunkompleksmedierede tilstande eller allerede eksisterende nyre-

eller leverfunktionsnedsættelse. Forsigtighed skal udvises ved administration af omalizumab til disse patientgrupper.

- Omalizumab kan, hvis det skønnes klinisk indiceret, anvendes til behandling af gravide og ammende. Erfaringsgrundlaget er baseret på en moderat mængde data (830-1.000 graviditeter), samt dyreforsøg, som ikke har indikeret øget risiko. På grund af den manglende erfaring bør behandlingen kun gives, såfremt der ikke findes andre behandlingsalternativer
- Overfølsomhed overfor det aktive stof eller et af hjælpestofferne

1.3.5 Bivirkninger

- Almindeligt forekommende: hovedpine samt lokale reaktioner og ubehag sv.t. injektionsstedet
- Ikke almindelige: Influenzalignende symptomer, vægtøgning, kvalme, diarré, ortostatisk hypotension, pharyngitis, hoste, bronkospasme, svimmelhed, somnolens, synkope, paræstesier, fotosensibilitet og urticaria.
- Sjældne: Larynxødem, anafylaktisk reaktion og angioødem. Udvikling af antistof mod omalizumab.
- Med ukendt hyppighed ses serumsygdomslignende reaktioner, vasculitis (eosinofil granulomatøs polyangitiis, tidligere Churg-Strauss syndrom) trombocytopeni, hårtab samt artralgi og myalgi.
- Hos børn 6-12 år er de hyppigst forekommende hovedpine, abdominalsmerter og feber.

1.4 ANTI-IL5 & ANTI-IL5R

Anti-IL5 (mepolizumab og reslizumab) og anti-IL5R (benralizumab) blokerer IL-5 signalvejen, og dermed rekruttering og aktivering af de eosinofile granulocytter, herunder i luftvejene. Under behandling med anti-IL5 ses således reduktion af blod eosinofile. Anti-IL5R virker direkte på IL5 receptoren, og medfører hurtigt henfald af de eosinofile granulocytter.

Alle anti-IL5 præparater er vist at reducere antallet af eksacerbationer, og behovet for fast prednisolon behandling, hos patienter med svær, eosinofil astma. Der er derimod kun påvist mindre effekt på daglig symptomkontrol og lungefunk-

tion, omend med stor spredning, og hos individuelle patienter kan således ses betydelige effekter.

1.4.1 MEPOLIZUMAB (NUCALA)

1.4.1.1 Virkningsmekanisme

Mepolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof (IgG), rettet mod interleukin (IL-5). Mepolizumab bindes specifikt til IL-5, hvorved effekten af IL-5 på de eosinofile celler i kroppen blokeres, og produktion og overlevelse af de eosinofile celler reduceres.

1.4.1.2 Dosering

- 100 mg Mepolizumab hver 4. Uge.
- Mepolizumab administreres s.c.
- Mepolizumab fås som injektionspulver i hætteglas a 100 mg, der opløses i 1,2 ml sterilt vand.
- Mepolizumab leveres også i forfyldte sprøjter samt i penne til autoinjektion.

1.4.1.3 Forsigtighedsregler

- Eventuelle ormeinfektioner bør behandles før iværksættelse af behandlingen.
- Mepolizumab kan indirekte reducere effekten af behandlingen af parasitinfektioner. Hvis der opstår en ormeinfektion under behandlingen, bør man overveje at pausere mepolizumab.
- Mepolizumab bør ikke anvendes til behandling af gravide og ammende pga. manglende erfaringsgrundlag
- Overfølsomhed overfor det aktive stof eller et af hjælpestofferne

1.4.1.4 Bivirkninger

- Meget almindeligt forekommende: Hovedpine
- Almindeligt forekommende: Reaktioner ved indstiksstedet. Temperaturstigning. Abdominalsmerter. Nasal tilstopning. Pharyngitis. Rygsmerter. Eksem. Allergiske reaktioner (f.eks. angioødem, urticaria, bronkospasme). Infektion i nedre luftveje. Urinvejsinfektion.

1.4.2 RESLIZUMAB (CINQAERO)

Reslizumab er et humaniseret monoklonalt antistof (IgG4), rettet mod interleukin (IL5). Reslizumab bindes specifikt til IL-5, hvorved effekten af IL-5 på de eosinofile celler i kroppen blokeres, og produktion og overlevelse af de eosinofile celler reduceres.

1.4.2.1 Dosering

- Baseret på legemsvægt er den anbefalede dosis reslizumab 3 mg/kg
- Dosis skal administreres én gang hver 4. uge
- Reslizumab fås som injektionsvæske i hætteglas á 10 ml med 100 mg Reslizumab (10 mg/ml).
- Reslizumab er til intravenøs anvendelse. Det må ikke administreres subkutant, oralt eller intramuskulært.

1.4.2.2 Forsigtighedsregler

- Reslizumab er ikke indiceret til behandling af akutte astma-eksacerbationer.
- Eventuelle ormeinfektioner bør behandles før iværksættelse af behandlingen. Reslizumab kan indirekte reducere effekten af behandlingen af parasitinfektioner. Hvis der opstår en ormeinfektion under behandlingen, bør man overveje at pause reslizumab.
- Reslizumab bør ikke anvendes til behandling af gravide og ammende pga. manglende erfaringsgrundlag.
- Overfølsomhed overfor det aktive stof eller et af hjælpestofferne.

1.4.2.3 Bivirkninger

- Almindeligt forekommende: Forhøjet kreatinkinase i blodet. Forhøjelse af kreatinkinase i blodet var forbigående og asymptomatiske og medførte ikke seponering i studierne.
- Ikke almindeligt forekommende: Anafylaktisk reaktion og myalgi

1.4.3 BENRALIZUMAB (FASENRA)

1.4.3.1 Virkningsmekanisme

Benralizumab er et humaniseret monoklonalt antistof (IgG), rettet mod interleukin receptoren (IL-5). Benralizumab inducerer en direkte og næsten komplet depletion af de eosinofile granulocytter.

Benralizumab leveres som forfyldte injektionsprøjter og som pen til autoinjektion.

1.4.3.2 Dosering

- Behandlingsdosis er 30 mg benralizumab hver 4. uge i 3 måneder (3 administrationer), herefter hver 8. uge.
- Benralizumab administreres s.c.

1.4.3.3 Forsigtighedsregler

- Benralizumab er ikke indiceret til behandling af astma-eksacerbationer
- Eventuelle ormeinfektioner bør behandles før iværksættelse af behandlingen. Hvis der opstår ormeinfektion under behandlingen, bør man pause Benralizumab.
- Benralizumab bør ikke anvendes til behandling af gravide og ammende pga. manglende erfaringsgrundlag.
- Overfølsomhed overfor det aktive stof eller et af hjælpestofferne

1.4.3.4 Bivirkninger

- Hovedpine, pharyngitis, anafylaktiske reaktioner, reaktioner ved indstikstedet, temperaturstigning.

1.5 Anti-IL4R - DUPILUMAB (DUPIXENT)

1.5.1 Virkningsmekanisme

Rekombinant humant IgG4 monoklonalt antistof, som hæmmer interleukin-4 (IL4) og interleukin-13 (IL13) signalering, dette foregår ved at blokere IL-4R α subuniten i begge receptorer. Dupilumab medfører således et markant fald i FeNO, som medieres af IL13. Blod eosinofile stiger ofte forbigående, hvorimod den eosinofile inflammation i lungevævet reduceres, idet rekruttering af eosinofile fra blod til væv inhiberes.

1.5.2 Klinisk effekt

Dupilumab er vist at reducere antallet af eksacerbationer, og behovet for fast prednisolon behandling, hos patienter med svær, eosinofil astma. Der er derimod kun påvist mindre effekt på daglig symptomkontrol og lungefunktion, omend med stor spredning, og hos individuelle patienter kan således ses betydelige effekter. Det er vigtigt at bemærke, at dupilumab behandling kan medføre en stigning i blod eosinofile, som dog oftest er temporær.

1.5.3 Dosering

- Patienter med svær astma, som får oral kortikosteroid eller patienter med svær eosinofil astma og komorbid moderat til svær atopisk dermatitis gives en startdosis på 600 mg (to injektioner á 300 mg) efterfulgt af 300 mg hver anden uge s.c.
- Alle andre patienter gives en startdosis på 400 mg efterfulgt af 200 mg hver anden uge s.c.

1.5.4 Forsigtighedsregler

- Studier af dupilumab har ikke inkluderet patienter med blod eosinofile > 1,5, der bør udvises særlig forsigtighed, herunder udelukkelse af andre årsager til hypereosinofili.
- Evt. ormeinfektion skal behandles inden påbegyndelse af dupilumab.
- Udvikles conjunctivitis under behandlingen, bør der foretages en oftalmologisk undersøgelse (ses hos patienter med atopisk dermatitis).

1.5.5 Bivirkninger

- Meget almindelige (>10%): Reaktionen på indstiksstedet.
- Almindelige (1-10%): Eosinofili, hovedpine, herpes simplex, allergisk conjunctivitis, conjunctivitis, øjenkløe, øjenlågsinflammation.
- Meget sjældne (<0,01%): Serumsyge- domslignende reaktioner, serumsyge.

1.6 Anti-TSLP - TEZEPELUMAB (TEZSPIRE)

1.6.1 Virkningsmekanisme

Rekombinant humant monoklonalt antistof, som hæmmer TSLP (thymal stromal lymphoietin). TSLP frigives blandt andet fra epitelet i luftvejene, i forhøjede mængder hos astma patienter, og udløser en bred inflammatorisk kaskadereaktion. TSLP virker dels på Th2 og ILC2 celler, og hindrer frigivelsen af T2 cytokinerne IL5, IL4 og IL13. Dermed virker Tezepelumab tidligere i T2 inflammationskaskaden end de øvrige biologiske lægemidler, og der ses ved behandlingen fald i både eosinofile, IgE og FeNO (som drives primært af henholdsvis IL5, IL4 og IL13). TSLP virker også direkte på både mast celler og de glatte muskelceller i luftvejene, og har dermed en effekt, der går ud over effekten på T2 inflammation, hvilket kan forklare effekten hos patienter uden T2 inflammation.

1.6.2 Klinisk effekt

Tezepelumab er vist at reducere antallet af exacerbationer, hos patienter med svær astma. Den største effekt ses hos personer med høje T2 biomarkører (blod eosinofile eller FeNO), hvorimod allergi i sig selv ikke er forbundet med bedre effekt.

I modsætning til de øvrige biologiske lægemidler,

som ikke har vist effekt hos personer uden forhøjede T2 markører, er der for tezepelumab vist reduktion af antallet af exacerbationer også hos personer uden forhøjede T2 biomarkører. Tezepelumab er endvidere det eneste biologiske lægemiddel, hvor der er vist effekt på graden af bronkial hyperreaktivitet.

I lighed med de øvrige biologiske lægemidler, er påvist moderat effekt på daglig symptomkontrol og lungefunktion, omend med stor spredning, og hos individuelle patienter kan således ses betydelige effekter.

1.6.3 Dosering

- 210 mg, med administration subkutant hver 4. uge

Protokolleret behandling:

Hos patienter med lave T2 biomarkører, anbefales behandlingen udelukkende til patienter med tegn til variabel luftvejsobstruktion (reversibilitet eller bronkial hyperreaktivitet). Her anbefales et protokolleret behandlingsforsøg, hvor der gives 4 måneders behandling, efterfulgt af en vurdering af effekt, bedømt ud fra symptomer, lungefunktion, exacerbationer og graden af variabel luftvejsobstruktion.

1.6.4 Forsigtighedsregler

1.6.4.1 Infektioner

- Blokering af TSLP kan rent teoretisk øge risikoen for infektion og påvirke det immunologiske respons på visse ormeinfektioner. Alvorlige infektioner og ormeinfektioner bør behandles inden behandlingen indledes.

1.6.4.2 Risiko for anafylaksi

- Tidligere udvikling af anafylaksi, uden relation til tezepelumab, kan være en risikofaktor for udvikling af anafylaksi ifm. behandlingen. Skærpet opmærksomhed anbefales for disse patienter i starten af behandlingen.

1.6.4.3 Risiko for kardielle bivirkninger

- Overhyppighed af alvorlige kardielle bivirkninger er set i et langtidsstudie. Patienten bør instrueres i at søge læge ved symptomer på kardiell påvirkning (brystsmerter, dyspnø, svimmelhed). I sådanne tilfælde bør behandlingen pause-res.

1.6.4.4. Bivirkninger

Almindelige (1-10%):

- Reaktionen på indstiksstedet.
- Artralgi
- Pharyngitis
- Hududslæt

1.7 ALLERGISKE REAKTIONER

- Alle biologiske præparater kan udløse lokale og/eller systemiske allergiske reaktioner, inkl. anafylaktisk shock
- Lægemidler til behandling af anafylaktiske reaktioner bør altid være umiddelbart tilgængelige i forbindelse med administrationen
- Patienter i biologisk behandling skal informeres om risikoen for allergiske reaktioner samt instrueres i at søge læge omgående, hvis allergiske reaktioner opstår
- I sjældne tilfælde ses udvikling af antistoffer over for de biologiske præparater: Den kliniske betydning er usikker, og måling af antistoffer er aktuelt ikke klinisk tilgængeligt.

1.8 BEHANDLINGSVARIGHED OG MONITORERING:

- Patienter der startes i biologisk behandling skal registreres og monitoreres i DSAR (Dansk Svær Astma Register).
- Generelt anbefales klinisk kontrol foretaget i.h.t. til grad af astma kontrol, dog indtil god sygdoms kontrol er opnået som minimum hver 3-4. måned.
- Før opstart af behandlingen foretages systematisk udredning, med registrering i DSAR (Baseline besøg)
- Behandlingen monitoreres i henhold til en fast protokol, med fastlagte evalueringer af effekten (Eksacerbationer, lungfunktion og ACQ score), samt bivirkninger.
- Hos patienter der startes i behandling med tezepelumab anbefales så vidt muligt en vurdering af graden af variabel luftvejsobstruktion før opstart, ved en reversibilitetstest eller en bronkial provokationstest, fortrinsvis en indirekte test (f.eks. mannitoltest).
- Den første lægekontrol bør foretages 4 måneder efter behandlingsstart.

Den første evaluering af behandlingseffekten foretages efter 12 måneder, med henblik på om

der har været effekt på antallet af eksacerbationer, astma kontrol og lungfunktion.

Et klinisk respons defineres som én af følgende:

- Minimum 50% reduktion i antallet af eksacerbationer
- Minimum 50% reduktion i daglig dosis prednisolon (hos patienter i fast behandling)

Klinisk remission defineres som:

- Ophør med eksacerbationer
- Ophør med behov for fast prednisolon
- Symptomkontrol (ACQ < 1,5)
- FEV1 ≥ 80% af forventet

Ud fra denne evaluering tager den behandlingsansvarlige læge stilling til, om der er indikation for fortsat behandling og eventuelt skift.

- Ved manglende effekt seponeres behandlingen efter 12 måneder.
- Ved en delvis, men dog utilstrækkelig effekt, kan man overveje skift til et andet biologisk præparat, afhængigt af hvilke indikationer patienten opfylder
- Ved tilfredsstillende effekt fortsættes behandlingen, med årlige evalueringer af behovet for fortsat behandling.
- Der foretages årlig evaluering af antallet af eksacerbationer i løbet af det seneste år, effekt på astmakontrol og lungfunktion. Desuden kontrolleres adhærens, inhalationsteknik, samt eventuelle comorbiditeter, som led i DSAR kontrollerne.

Der er aktuelt ingen evidens for, hvor længe behandlingen samlet bør fortsætte, og der bør således foretages en årlig individuel vurdering af om behandlingen kan pauseres.

1.9 REFERENCER

1. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, Gaga M, Kellermeyer L, Khurana S, Knight S, McDonald VM, Morgan RL, Ortega VE, Rigau D, Subbarao P, Tonia T, Adcock IM, Bleecker ER, Brightling C, Boulet LP, Cabana M, Castro M, Chanez P, Custovic A, Djukanovic R, Frey U, Frankemolle B, Gibson P, Hamerlijnck D, Jarjour N, Konno S, Shen H, Vitary C, Bush A. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. Eur Respir J. 2019 Sep 2

2. Hanania N.A., Wenzel S., Rosén K., Hsieh H.-J., Mosesova S., Choy D.F., Lal P., Arron J.R., Harris J.M., Busse W. Exploring the Effects of Omalizumab in Allergic Asthma: An Analysis of Biomarkers in the EXTRA Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;187:804–811.
3. Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, Israel E, Korn S, Cook B, Ambrose CS, Hellqvist Å, Rosetti SL, Molfino NA, Llanos JP, Martin N, Bowen K, Griffiths JM, Parnes JR, Colice G. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Jul 1;208(1):13-24.