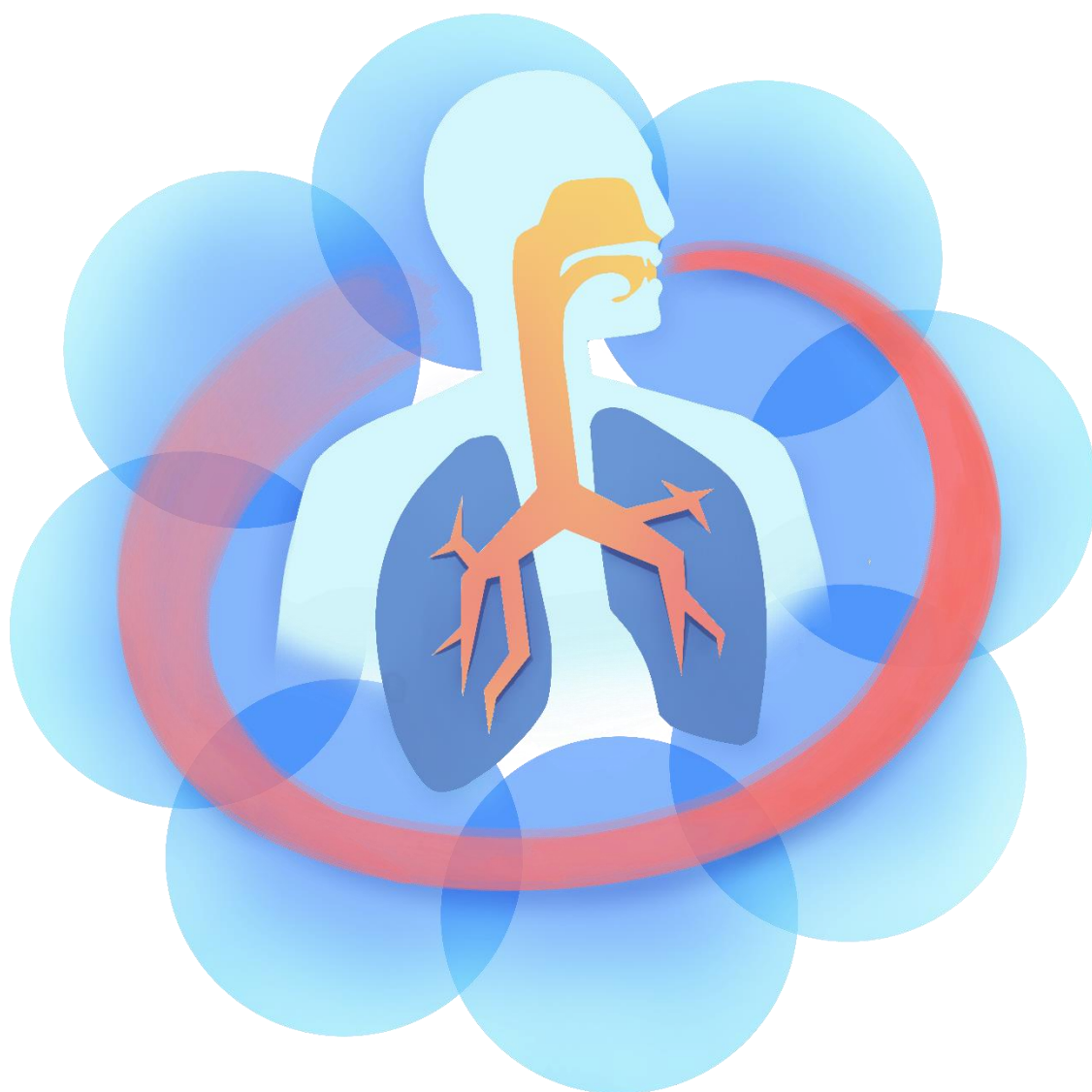


Dansk Svær Astma Register - DSAR

Årsrapport 2021



Indholdsfortegnelse:

Dansk Svær Astma Register - DSAR	1
Årsrapport 2021	1
Introduktion	4
1. Baggrund	4
1.1 Svær astma – definition og forekomst	4
1.2 Biologisk behandling til svær astma	5
1.2.1 Anti-IgE	5
1.2.2 Anti-IL5 & Anti-IL5R	5
1.2.3 Anti-IL4R α	6
1.3 Medicinrådets anbefalinger vedrørende biologisk behandling	6
1.4 Systematisk udredning af svær astma	6
1.5 DSARs etablering og formål	7
1.6 Hospitalsafdelinger der indberetter til DSAR	7
2. Organisation	8
2.1 DSAR styregruppen	8
2.2 DSAR Sekretariatet	9
2.3 ZiteLab	9
3. Dataindsamling og metode	10
3.1 DSAR e-journalen (IT løsning)	10
3.2 Regulatoriske forhold	10
3.3 DSAR variabeliste	11
3.4 Besøg og longitudinel opfølgning i DSAR	12
3.5 Behandlingsmål	12
4. Status for behandling af svær astma med biologiske lægemidler i Danmark	13
4.1 Antal forløb i DSAR	13
4.2 Typen af præparat	14
4.3 Valg af præparat til nye forløb	14
4.4 Fordelingen af patienter på afdelinger	15
4.5 Switchers	16
4.6 Hvordan ser den gennemsnitlige danske patient i biologisk behandling for svær astma ud?	17
4.7 Stop af biologisk behandling	18
4.8 Varighed af biologisk behandling	19
5. Forskning med DSAR	20

DSAR – Årsrapport 2021

6. Internationale Samarbejder	20
7. Publikationer	20
8. Bilag	21
9. Referencer	23

Introduktion

Dansk Svær Astma Register (DSAR) er en landsdækkende behandlings- og forskningsdatabase over patienter med svær astma. Database er baseret på indrapportering fra personale på landets lungemedicinske afdelinger.

Formålet med DSAR er at samle oplysninger om patienter med svær astma, herunder at indsamle oplysninger om alle patienter i Danmark, der sættes i behandling med biologiske lægemidler. Oplysningerne anvendes til at sikre overblik og en effektiv behandling af den enkelte patient, samtidig med at de indsamlede data er værdifulde i forhold til at forbedre vores viden om svær astma. I DSAR registreres og følges således alle danske voksne patienter med svær astma, som behandles med biologiske lægemidler, herunder anti-IgE, anti-IL5/IL5R samt anti-IL4/IL13.

DSAR er initieret af Dansk Lungemedicinsk Selskab i 2017, og ledes af en styregruppe med repræsentanter fra de lungemedicinske afdelinger i Danmark, der anvender biologiske behandlinger til svær astma.

DSAR IT platformen (DSAR e-journalen) er opbygget i samarbejde med IT udbyderen Zitelab, og består af en web-baseret e-journal, samt e-spørgeskemaer som udfyldes af patienten via en tablet eller app.

DSAR samarbejder med det globale svær astma register ISAR, samt det europæiske astma register under ERS, SHARP

1. Baggrund

1.1 Svær astma – definition og forekomst

Svær astma defineres som astma, der kræver en intensiv medicinsk behandling, og som trods dette ikke er velkontrolleret, eller hvor patienten hurtigt mister sygdomskontrol, hvis dosis trappes ned (Chung et al., 2014). Der er således tale om patienter, der er i behandling med højdosis inhalationssteroid samt minimum én såkaldt "second controller", så som langtidsvirkende beta-2 agonist, eller patienter, som har brug for vedvarende behandling med peroralt steroid. Da der findes mange årsager til manglende symptomkontrol, så som manglende medicin adhærens, eller co-morbiditeter, skal patienten dog ydermere være udredt systematisk, før man kan stille diagnosen svær astma.

Det estimeres at 3-8% af den samlede astma population lider af svær astma, i henhold til de internationale kriterier fra ERS og ATS. På baggrund af danske data estimeres der at være ca. 10 000 voksne patienter med svær astma i Danmark (von Bülow et al., 2014). Trods svær astma udgør en mindre andel af patienter med astma, er det den gruppe, der har den største sygelighed, og det største forbrug af sundhedsydelse, svarende til ca. 50% af det samlede forbrug. Patienter med svær astma behandles hyppigere med systemisk steroid, og er i risiko for udvikling af steroid-relaterede bivirkninger, såsom osteoporose og diabetes. Der er således tale om en gruppe patienter, med et væsentligt behov for mere effektive behandlinger, med færre bivirkninger.

1.2 Biologisk behandling til svær astma

Biologisk behandling målrettet specifikke immunologiske signalveje repræsenterer et vigtigt behandlingsalternativ til patienter med ukontrolleret astma trods maksimal steroidbehandling. Anti-IgE (Xolair) har været anvendt i en årrække, til patienter med svær allergisk astma. Xolair er vist i både phase III studier samt i post-marketingstudier at reducere antallet af exacerbationer, at forbedre sværhedsgraden af symptomer samt at forbedre livskvaliteten hos patienter, samt at reducere forbruget af peroralt steroid (Humbert et al. 2005, Soler et al. 2001, Bousquet et al. 2004, Buhl et al. 2002, Rodigro et al. 2011, Abraham et al. 2016).

Aktuelt er en række nye biologiske behandlinger til svær astma under udvikling, og i det seneste år er flere nye behandlinger blevet godkendt i Danmark. I perioden 2016-2018 kom tre nye behandlinger på markedet, som alle targeterer eosinofil inflammation. Anti-IL5 (Nucala og Cinqaero) og anti-IL5 receptor (Fasenra) behandling er alle vist at reducere antallet af exacerbationer ved svær eosinofil astma (Pavord et al. 2012, Castro et al. 2015) samt forbruget af peroralt steroid (Bel et al. 2014). I 2019 er endnu et præparat (Dupilumab) blevet godkendt (Fajt & Wenzel 2017), som er rettet mod IL4Ra og hæmmer signaleringen fra både IL4 og IL13.

I dag er der således fem præparater i klinisk brug.

Præparater med effekt på andre signalveje er under udvikling, målrettet bl.a. TSLP, IL33 og IL17, og samlet set forventes disse behandlinger at kunne dække behovet hos flere fænotyper af svær astma (Fajt & Wenzel 2017).

1.2.1 Anti-IgE

Der er aktuelt kun ét anti-IgE tilgængeligt, omalizumab (Xolair). Omalizumab har været i klinisk anvendelse i over 10 år, og er således det biologiske præparat, der er længst erfaring med.

Omalizumab administreres ved subkutan injektion, hver 2. Eller hver 4. Uge, afhængigt af dosis. Dosis bestemmes ud fra patientens total IgE ved opstart af behandling, samt patientens vægt.

Omalizumab er godkendt til hjemmeadministration. Der foreligger på nuværende tidspunkt ikke retningslinjer for, hvilke patienter der bør tilbydes hjemmebehandling, og heller ikke for hvordan hjemmebehandling monitoreres, med henblik på at sikre tilstrækkelig adhærens.

1.2.2 Anti-IL5 & Anti-IL5R

Der findes aktuelt to anti-IL5 præparater (mepolizumab og reslizumab) og en IL5 receptor blokker (benralizumab)

De tre præparater administreres på forskellig vis:

- Mepolizumab (Nucala) administreres subkutan, hver 4. Uge, i en fast dosis på 100 mg/dosis
- Reslizumab (Cinqaero) administreres intravenøst, hver 4. Uge, i en vægtjusteret dosis på 3 mg/kg.
- Benralizumab (Fasenra) administreres subkutan hver 4 uge i de første 3 måneder, og herefter hver 8. uge, i en fast dosis på 30 mg.

1.2.3 Anti-IL4Rα

Der findes aktuelt et anti-IL4a præparat (dupilumab). Dupilumab administreres ved en initial dosis på 400 mg (fordelt på to 200 mg subkutane injektioner), herefter 200 mg subkutan injektion hver anden uge. Dupilumab anvendes ligeledes til patienter med svær atopisk eksem.

1.3 Medicinrådets anbefalinger vedrørende biologisk behandling

Medicinrådet har givet anbefalinger, vedrørende kriterier for opstart af biologisk behandling (Medicinrådet 2018).

Patienten skal således

1. Have gennemgået en systematisk udredning, med henblik på at udelukke andre årsager til manglende astma kontrol, så som behandlingsbarrierer (Nedsat adhærens, utilstrækkelig inhalationsteknik), expositioner og co-morbiditeter.
2. Være på højdosis ICS-behandling samt en eller flere tillægsbehandlinger (sv. t. min 1600 mg budesonid døgndosis + enten LABA, LTRA eller LAMA), eller være på OCS min. 50% af tiden

Patienten skal desuden opfylde kriterier i forhold til det specifikke præparat:

Anti-IgE Omalizumab	Anti-IL5 / IL5R Mepolizumab Reslizumab Benralizumab	Anti-IL4Ra Dupilumab
Helårsallergi	Blod eosinofile på min 0,30 det sidste år <i>eller</i> 0,15 aktuelt <i>eller</i> sputum eosinofile på 3%	Blod eosinofile på min 0,30 det sidste år <i>eller</i> 0,15 aktuelt <i>eller</i> sputum eosinofile på 3% <i>og/eller</i> forhøjet FeNO (≥ 25 ppb)
Min. 2 exacerbationer det sidste år / fast brug af OCS (min 50% af tiden)	Min. 2 exacerbationer det sidste år / fast brug af OCS (min 50% af tiden)	Min. 2 exacerbationer det sidste år / fast brug af OCS (min 50% af tiden)

Disse anbefalinger er inkorporeret i DSAR, således at den systematiske udredning dokumenteres, og den specifikke indikation registreres for hver patient i forbindelse med ordinationen.

1.4 Systematisk udredning af svær astma

Diagnosen svær astma fordrer en omhyggelig udredning, da patienter kan have mange konkurrerende årsager til manglende astma kontrol. ERS/ATS guidelines definerer således svær astma som astma, hvor andre årsager, såsom manglende adhærens, utilstrækkelig inhalationsteknik, ekspositioner og co-morbiditeter er vurderet og adresseret (Chung et al. 2014).

Et dansk studie har opgjort, at over 50% af de patienter opfylder svær astma kriterier i henhold til højdosis behandling, reelt har andre årsager til manglende astma kontrol (von Bülow 2017). En betydelig andel af patienter har lav adhærens og/eller utilstrækkelig inhalationsteknik, men mest fremtrædende er co-morbiditeter hyppigt forekommende, sv.t. ca. 80% af patienterne. Dansk lungemedicinsk selskab og Medicinrådet anbefaler således systematisk udredning, inden opstart af en biologisk behandling. Vejledning i udredning af mulig svær astma findes på DLS' hjemmeside, www.lungemedicin.dk.

Patienter med svær astma har således typisk en række faktorer, der bidrager til manglende sygdomskontrol, og behandling og monitorering kræver derfor overblik over mange oplysninger. Patient-rapporterede mål for sygdomskontrol er ligeledes vigtige, med henblik på at vurdere effekten af en eventuel biologisk behandling.

Anbefalinger vedrørende systematisk udredning er beskrevet nærmere i DLS' retningslinje (www.lungemedicin.dk/) og i en konsensusartikel udviklet i det Nordiske Svær Astma Netværk (Porsbjerg et al. 2018).

1.5 DSARs etablering og formål

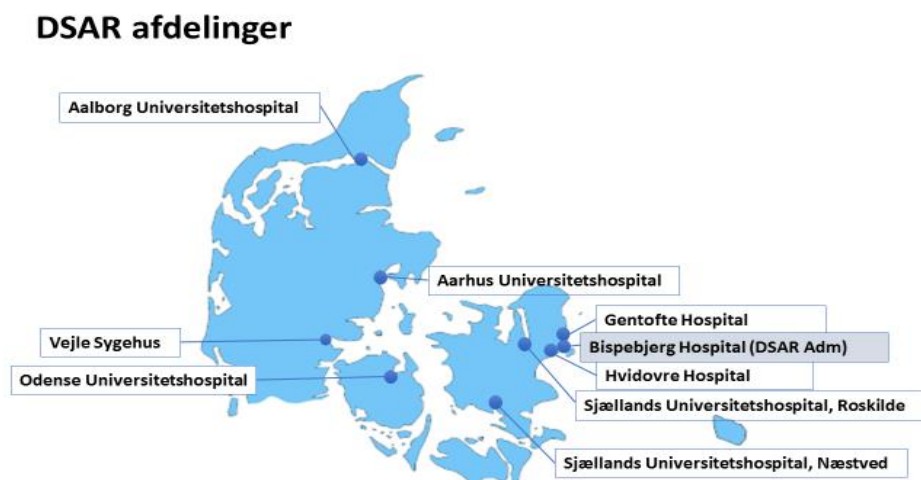
DSAR blev etableret efter et initiativ fra Dansk Lungemedicinsk Selskab, med nedsættelse af en styregruppe. Med repræsentanter fra alle de 8 afdelinger, der på det tidspunkt anvendte biologisk behandling til svær astma i Danmark.

DSAR blev etableret med henblik på tre hovedformål:

1. En e-journal med henblik på et bedre overblik over det kliniske forløb, for læger, sygeplejersker og patienter
2. En monitorering af effekten af de biologiske behandlinger hos danske patienter
3. Forskning med henblik på bedre forståelse af svær astma og bedre behandlinger.

1.6 Hospitalsafdelinger der indberetter til DSAR

Fig 1: Oversigt over de lungemedicinske afdelinger på hospitaler i Danmark, der rapporterer data til DSAR



2. Organisation

2.1 DSAR styregruppen

Styregruppen i DSAR består af en repræsentant fra hver af de afdelinger i Danmark, der anvender biologisk behandling til svær astma, samt en repræsentant for Dansk Lungemedicinsk Selskab.

DSAR styregruppen pr 1. september 2021:



Celeste Porsbjerg, Professor, overlæge, ph.d.
Formand, repræsentant for Bispebjerg Hospital



Ole Hilberg, Professor, overlæge, dr.med.
Formand for DLS, repræsentant for Vejle Sygehus



Johannes Schmid, Overlæge, ph.d.,
Repræsentant for Aarhus Universitetshospital



Anders Christiansen, Afdelingslæge
Repræsentant for Odense Universitetshospital



Karin Dahl Assing, Overlæge, repræsentant
for Aalborg Universitetshospital



Lycely Dongo Overlæge, repræsentant for
Sjællands Universitetshospital



Charlotte Suppli Ulrik, Professor, overlæge,
dr.med, Repræsentant for Hvidovre Hospital



Linda M Rasmussen, Overlæge, ph.d.
Repræsentant for Gentofte Hospital,
Allergiklinikken

DSAR suppleanter:

Hver afdelingsrepræsentant er supporteret af en suppleant:

- Aalborg Universitetshospital: Alexandra Wimmer-Aune
- Aarhus Universitetshospital: Anne-Sofie Bjerrum
- Bispebjerg Hospital: Anna von Bülow
- Gentofte, Allergiklinikken: Claus Rikard Johnsen
- Hvidovre Hospital: Kjell Håkansson
- Odense Universitets Hospital: (følger)
- Roskilde, Sjællands Universitetshospital: (følger)
- Vejle Sygehus: (følger)

2.2 DSAR Sekretariatet

DSAR sekretariatet er placeret på Bispebjerg Hospital, under Lungemedicinsk Afdeling L. Sekretariatet er bemandet med en sekretær, Linda Aggergaard, samt en klinisk epidemiolog, PhD Susanne Hansen, og ledes af formand for DSAR, professor Celeste Porsbjerg.



Susanne Hansen, klinisk epidemiolog, Ph.d.



Linda Aggergaard, sekretær

2.3 ZiteLab

IT systemet bag DSAR drives af ZiteLab, som også varetager teknisk support.

IT-systemet er baseret på en fælles IT-plattform delt med danske og internationale implementeringer på sundhedsområdet og vedligeholdt i et globalt team.

ZiteLab indgår i en række strategiske samarbejder og partnerskaber og leverandørforhold med universitetshospitaler og myndigheder og tilstræber i enhver sammenhæng at fremme et udstrakt genbrug mellem de forskellige implementeringer og fælles udvikling af viden både på IT-området og vidensdomæner med fokus på jura, medicin, arbejds gange og dataanalyse.

3. Dataindsamling og metode

3.1 DSAR e-journalen (IT løsning)

DSAR er en web-baseret database og tilgås via www.dsar.dk. Alle afdelinger har adgang til egne patienters e-journal.

DSAR indeholder detaljeret information om patienten og den biologiske behandling. Informationen er præsenteret i skemaer, der giver et hurtigt overblik. For hver patient er der desuden en kronologisk oversigt over patientforløbet præsenteret i en patienttavle. Hvert besøg er repræsenteret i én kolonne, der indeholder summarisk information i overskrifter om astmakontrol (herunder exacerbationer), medicinstatus, lungefunktion, inflammationsmarkører, ekspositioner, behandlingsbarrierer og co-morbiditeter. Hver overskrift kan udvides med et klik, hvorefter yderligere information præsenteres.

Data indtastes direkte i e-journalen af patienterne, sygeplejersker, læger. Patienterne besvarer elektroniske spørgeskemaer om astmakontrol, livskvalitet, tilknytning til arbejdsmarkedet og co-morbiditeter ved ankomst til ambulatoriet, hvor der udleveres en iPad/tablet. Svarene importeres direkte ind i DSAR og er tilgængelige for klinikerne ved konsultationen. Sygeplejersker og læger tilføjer klinisk information i DSAR i løbet af konsultationen. Det er op til den enkelte afdeling at organisere sig omkring indtastningen af data i DSAR, men ofte indtaster sygeplejersken data om lungefunktion, NO, inflammationsmarkører og inhalationsteknik og lægen supplerer med anamnese, aktuel status, medicinstatus, adherence, objektive tests, co-morbiditeter og behandlingsplan.

Til hvert besøg er det muligt automatisk at generere et journalnotatet, som kan copy-pastes direkte ind i regionens patientjournalssystem. Dette minimerer behovet for dobbeltindtastning.

3.2 Regulatoriske forhold

DSAR er godkendt på to niveauer af Datatilsynet: 1. En behandlingsdatabase, d.v.s. en e-journal, som anvendes på samme vis som den almindelige patientjournal og ikke kræver patientens samtykke. 2. En forskningsdatabase, hvorfra data kan anvendes til forskning i henhold til nærmere beskrevne specifikke formål præsenteret i en deltagerinformation om DSAR, der udleveres til alle patienter. Denne del kræver patientens informerede, skriftlige samtykke.

Samtykke indhentes *efter* besvarelsen af spørgeskemaer via tablet, og fornyes én gang årligt. Samtykket er således ikke nødvendigt for at anvende DSAR som e-journal, men er udelukkende med henblik på en samlet analyse og rapportering af data i forskningsøjemed.

Regionalt er behandlingsdatabasen godkendt som patientbehandlingssystem, og der er udarbejdet databehandleraftaler mellem hver enkelt afdeling og ZiteLab med henblik på opbevaring af data udenfor de respektive regioner.

DSAR – Årsrapport 2021

3.3 DSAR variabelliste

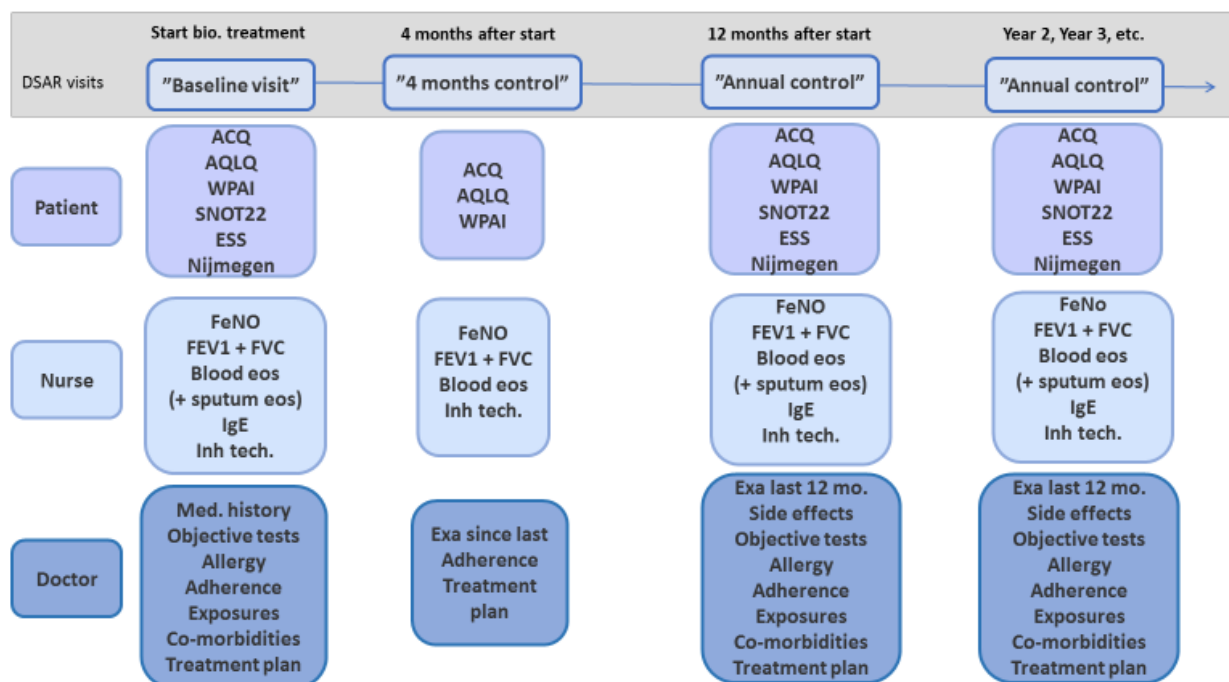
DSAR har udarbejdet en variabelliste baseret på variable fra det Internationale Svær Astma Register (ISAR) samt variable udvalgt af det Nordiske Svær Astma Netværk (NSAN) og styregruppen for DSAR. Variable, der indsamles i DSAR, kan ses i tabellen nedenfor.

Overskrift	Variable
Sociodemografiske variable	Alder, køn, højde, vægt, etnicitet
Anamnese	Alder ved astmadiagnose, allergi, eksem og atopisk sygdom i barndom, intuberings historik, bronkial termoplasik, aktuelle primære géner
Medicin	Nuværende behandling (startdato, dosis, frekvens, interval), alle typer astmamedicin
Bivirkninger	Malignitet, anafylaksi, alvorlige infektioner
Symptomkontrol	ACQ, AQLQ
Exacerbationer	Exacerbationer, indlæggelser, skadestuebesøg i de sidste 12 måneder
Objektive tests	Lungefunktion Diagnostiske tests (reversibilitetstest med SABA, mannitol, methacholine, anstrengelsestest, EHV, PEF, OCS) Radiologi Dexaskanning
Allergitets	RAST test Priktest
Inflammatoriske markører	Total IgE Specifik IgE Sputum EOS FeNO Blod eos
Ekspositioner	Rygehistorie Erhverv
Co-morbiditeter	Allergisk rhinitis, eksem, CRS, nasal polypose, aspirin overfølsomhed, ABPA, bronkieektasier, KOL, EGPA, eosinofil pneumoni, dyfunktionel vejrtrækning, vocal cord dysfunction, GERD, hjertekar-sygdom, diabetes, psykiatrisk sygdom, søvnapnø
Patient reported outcome measures (PROMs)	ACQ AQLQ WPAI SNOT22 ESS Nijmegen

3.4 Besøg og longitudinel opfølgning i DSAR

Alle patienter indgår i DSAR ved opstart af biologisk behandling (baseline besøg). Patienterne vurderes efter 4 måneders behandling (4 måneders kontrol) og igen efter 12 måneders behandling (årskontrol). Herefter vurderes de årligt ved en årskontrol.

Typen af data, der indsamles i DSAR, varierer afhængig af hvor i behandlingsforløbet en patient er. I nedenstående figurer er illustrationer over besøgstidspunkterne i DSAR samt information om de variable, der indsamles (samt hvem der indtaster data i DSAR) til de specificerede tidspunkter.



3.5 Behandlingsmål

Effekten af de biologiske behandlinger opgøres ved følgende mål:

- Symptomscore (ACQ og AQLQ score (PROMs), delta værdi)
- Lungefunktion (FEV1, deltaværdi i mL og % stigning)
- Exacerbationsrate (antal prednisolon krævende exacerbationer, % fald)
- Brug af peroralt steroid (deltaværdi for samlet dosis, samt ændring i kumuleret dosis.)

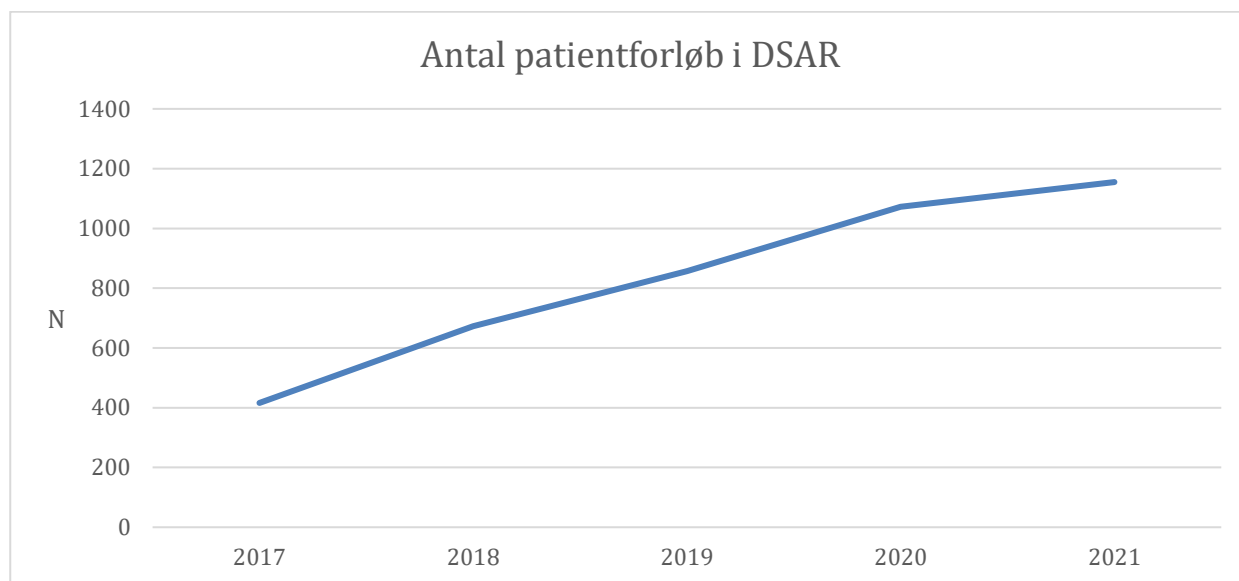
Alle behandlingsmål opgøres efter 4 mdr og 12 mdr, og herefter årligt.

4. Status for behandling af svær astma med biologiske lægemidler i Danmark

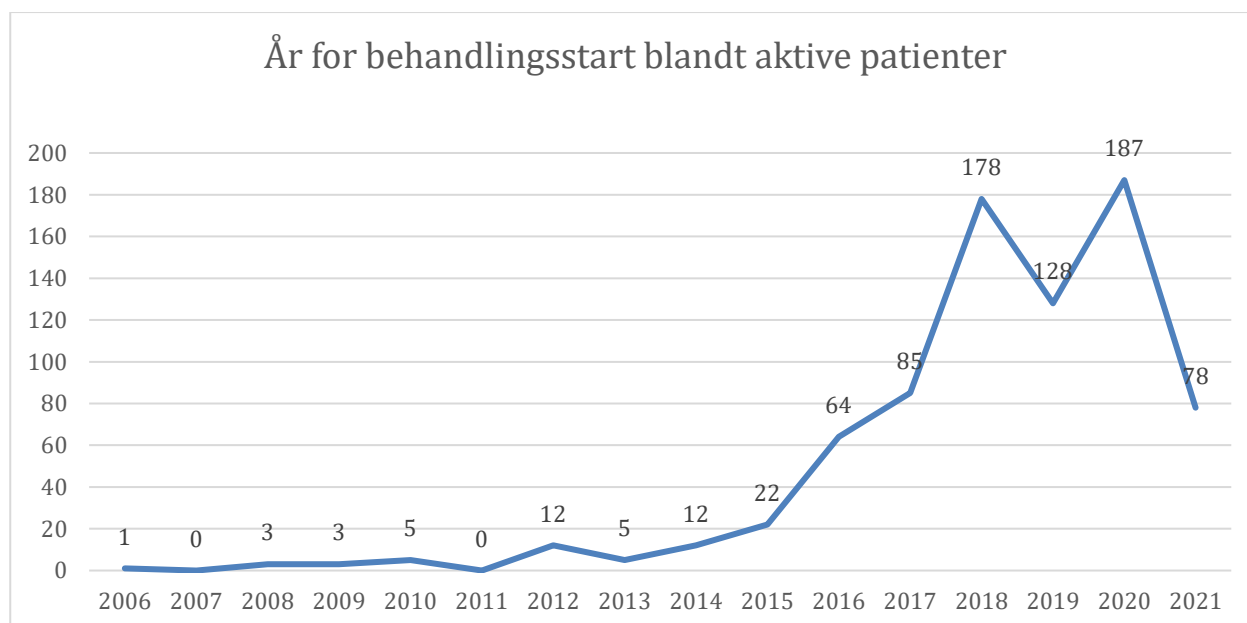
4.1 Antal forløb i DSAR

I sommeren 2021 er der indtastet data for i alt **1.155 patientforløb (hos 833 patienter)** i biologisk behandling for svær astma i Danmark.

Indberetningen til DSAR har været stigende de seneste år, efter DSAR's initiering i 2017.

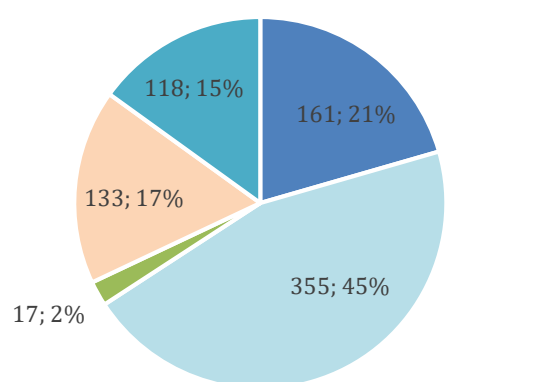
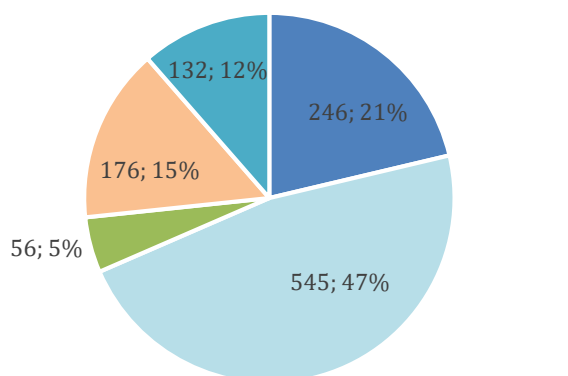
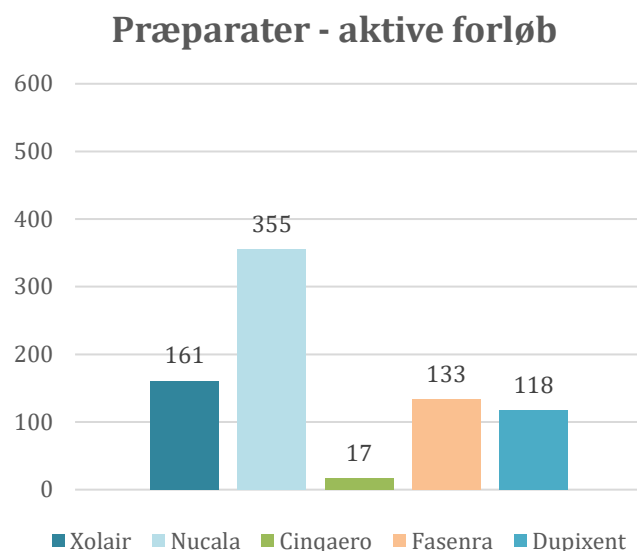
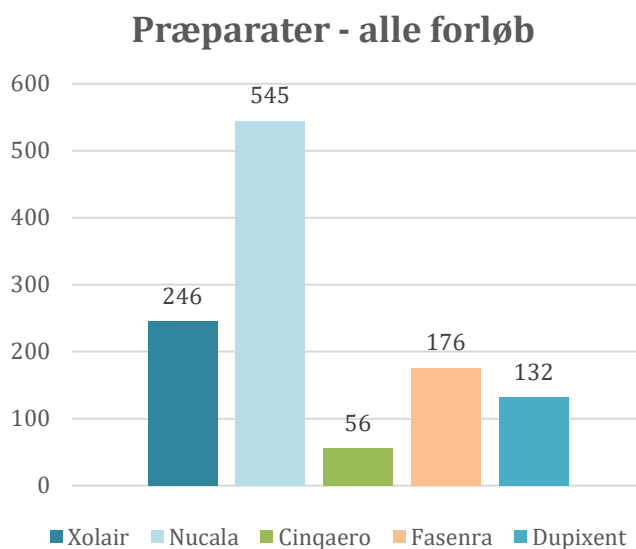


Der er **aktuelt 784 forløb** i gang med biologisk behandling. Nedenfor ses deres opstartsår. Der er således en række patienter, der har været i behandling > 10 år med biologisk behandling:



4.2 Typen af præparat

Nedenfor ses fordelingen i DSAR af typen af præparater anvendt blandt hhv. alle patientforløb vs. aktuelle patientforløb:

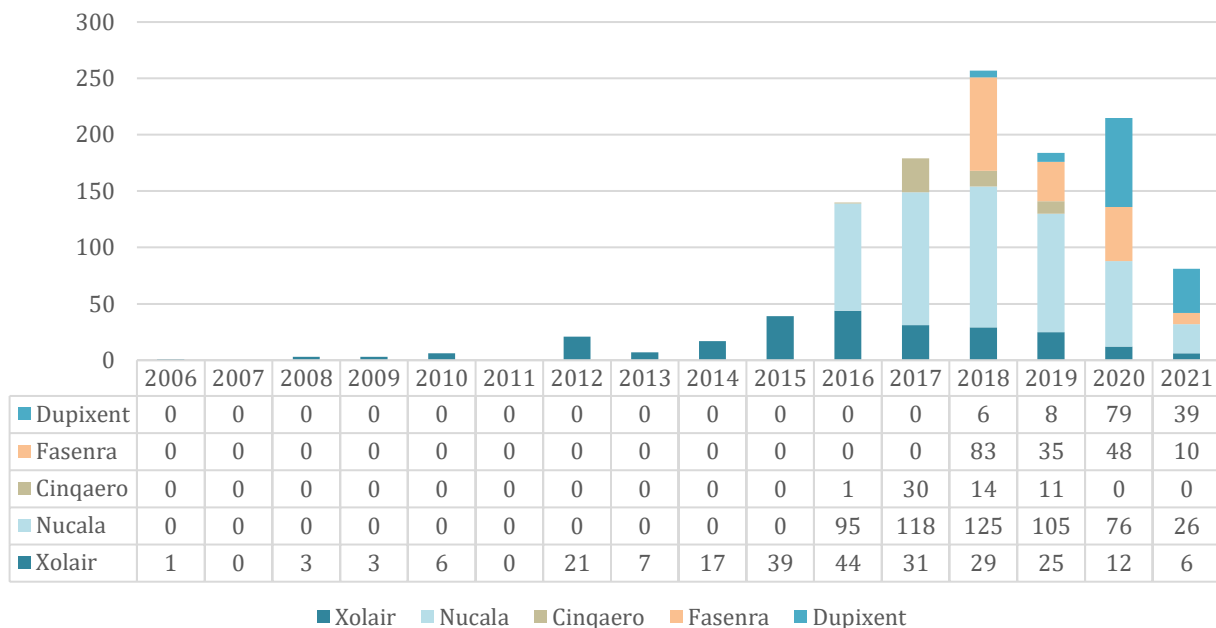


4.3 Valg af præparat til nye forløb

Indtil 2016 var Xolair det eneste tilgængelige præparat, hvorefter de tre anti-IL5/IL5R præparater blev tilgængelige. Senest er Dupixent blevet tilgængeligt. Med årene er variationen i valg af præparat til nyopstartede forløb således blevet større:

DSAR – Årsrapport 2021

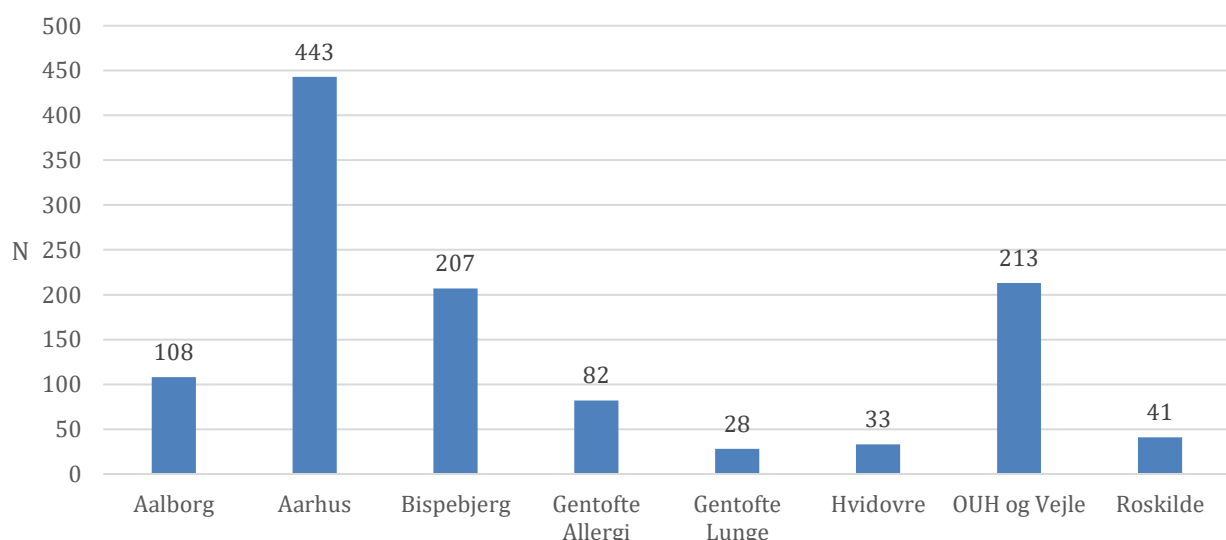
Fordelingen af præparat på nyopstartede forløb

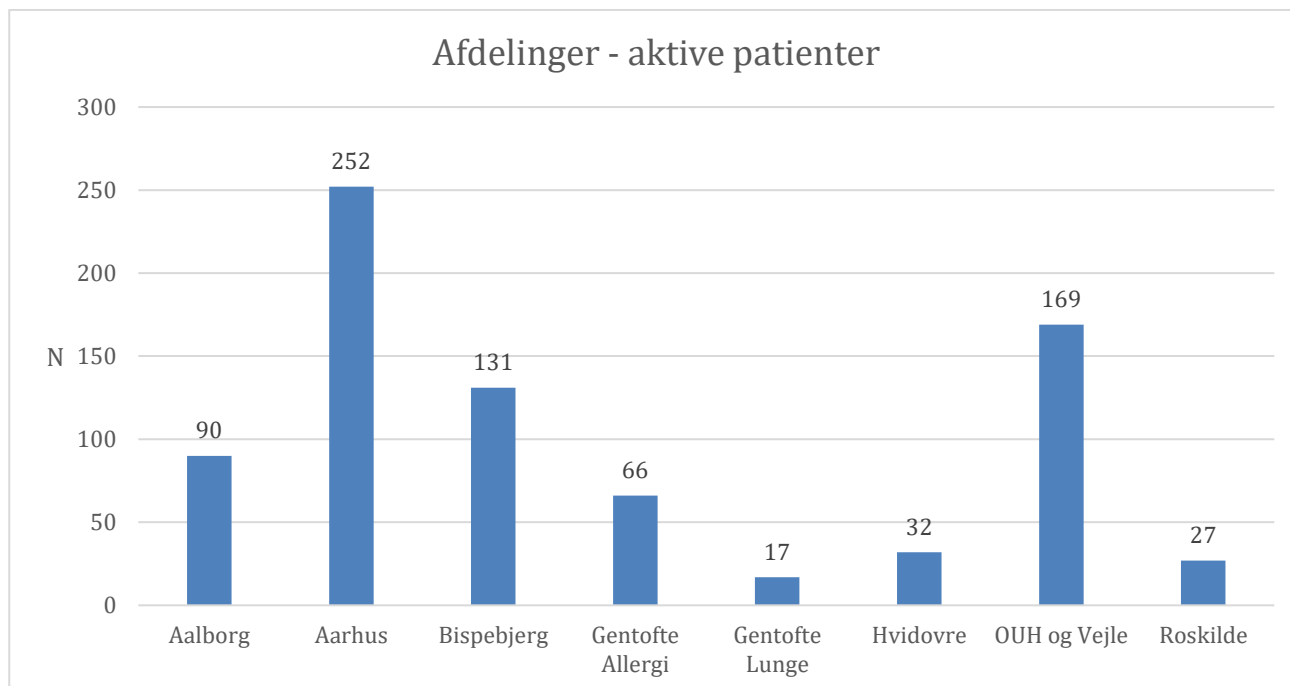


4.4 Fordelingen af patienter på afdelinger

Patienterne modtager behandling på en specialiseret afdeling. Fordelingen af patienter over hele landet ses nedenfor:

Afdelinger - alle forløb

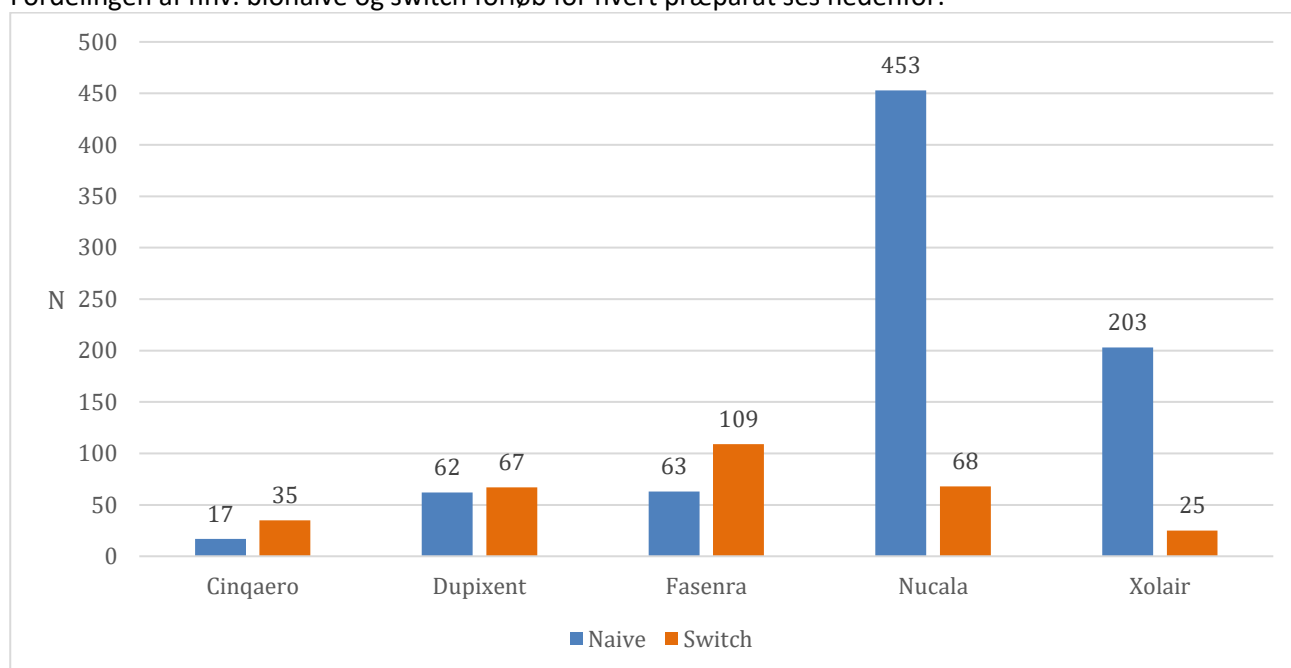




4.5 Switchers

I takt med at der er kommet flere præparater på markedet, er der også flere patienter, der skifter mellem behandlinger.

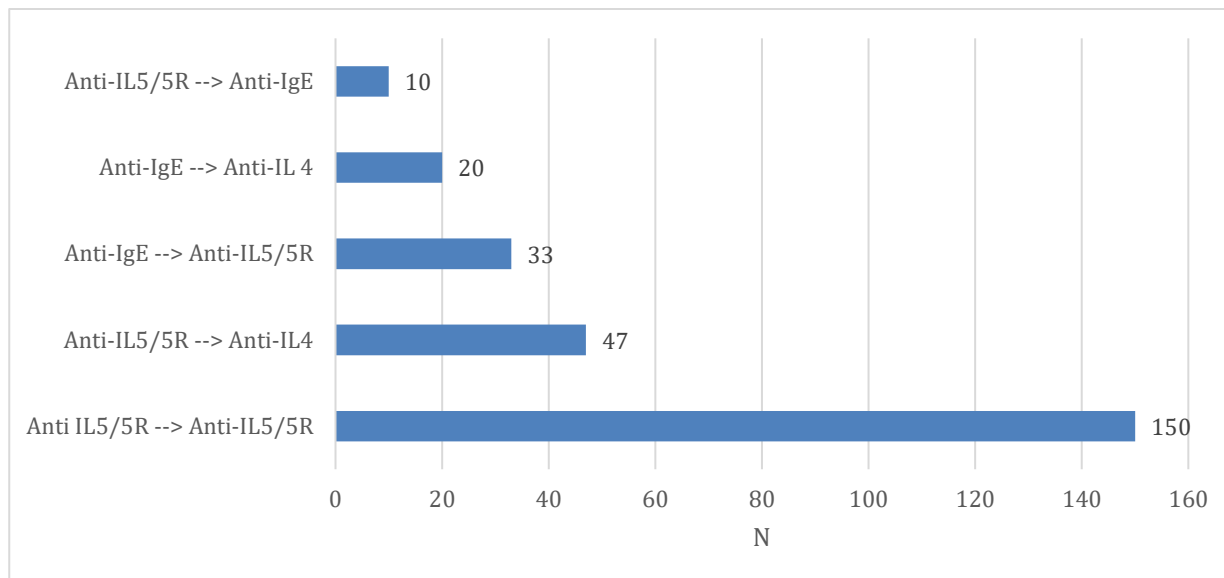
Fordelingen af hhv. bionaive og switch forløb for hvert præparat ses nedenfor:



De fleste patienter i behandling med Nucala og Xolair er således bionaive, hvorimod de fleste patienter i behandling med Cinquaero, Dupixent og Fasentra har været i behandling med et andet biologisk lægemiddel tidligere.

DSAR – Årsrapport 2021

Det mest hyppige switch er fra ét anti-IL5/anti-IL5R til et andet anti-IL5/IL5R, som udgør ca. halvdelen af alle registrerede switches i DSAR:



4.6 Hvordan ser den gennemsnitlige danske patient i biologisk behandling for svær astma ud?

Ud fra de indtastede baseline data er det muligt at karakterisere den gennemsnitlige danske svær astmapatient, som starter i biologisk behandling.

Demografiske karakteristika

Når patienterne starter i biologisk behandling, er de karakteriseret ved:

- 54 år (45-64)
- Astmadebut som 30-årig (15-48)
- Lige så ofte mænd som kvinder (51/49%)
- Aldrig rygere (61%), men 36% har tidligere røget med median pakkeår = 13 (6-22)
- Let overvægtige (BMI = 27 kg/m²) (24-31)

Blandt alle patienter havde 33% debut med astma i barndommen (<18 år), 30% havde astmadebut mellem 18-40 år, og 37% havde debut med astma >40 år.

Der er få forskelle på de patienter, der starter i behandling med de forskellige præparater, dog er patienter, der starter i behandling med Xolair ofte yngre end patienter, der starter i behandling med et anti-IL5/IL5R præparat eller Dupixent, og de er oftere kvinder.

Kliniske karakteristika

Når patienterne starter i biologisk behandling, er de karakteriseret ved følgende kliniske karakteristika:

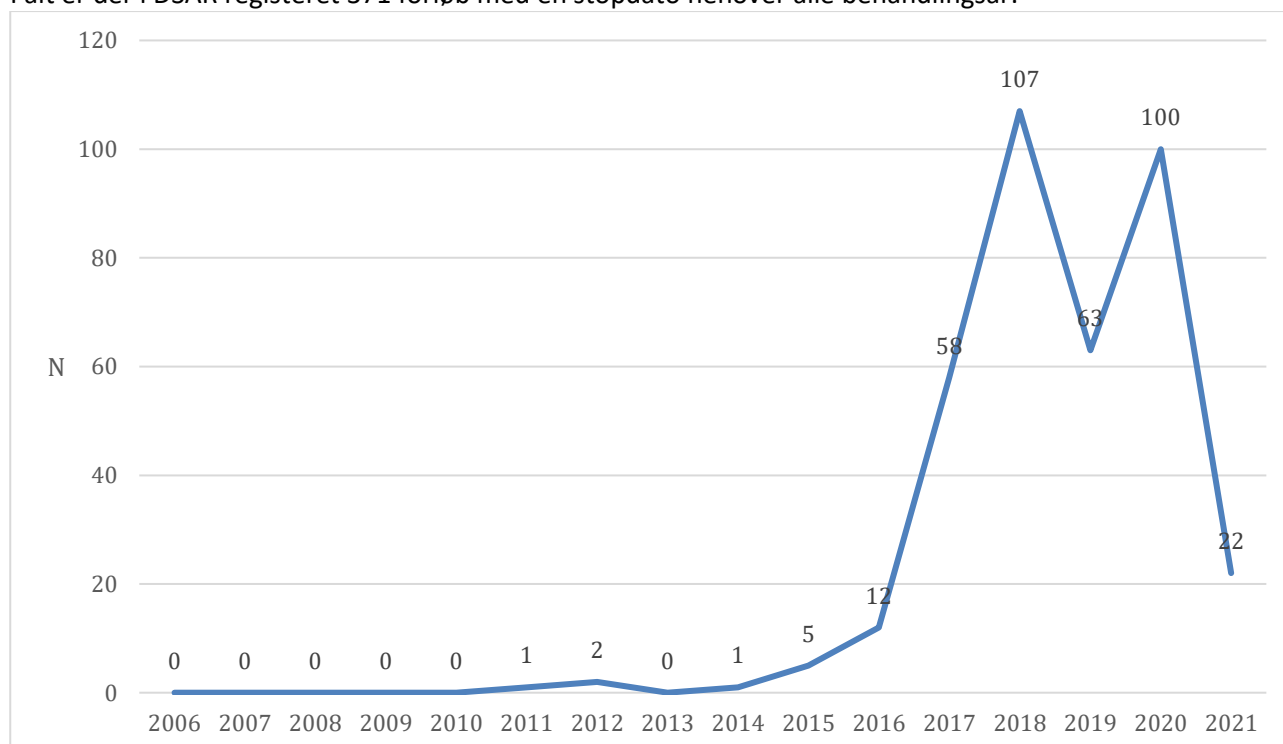
DSAR – Årsrapport 2021

	Værdier er andele (%) eller median (p25-75)
Asthma control questionnaire (ACQ)	2.57 (1.57-3.43)
Asthma control test (ACT)	13 (9-19)
Blod eosinofile (10 ⁹ /l)	0.38 (0.17-0.64)
Exacerbationer sidste 12 mdr.	2 (1-4)
FeNO (ppb)	32 (17-62)
FEV1 (L)	2.17 (1.60-2.81)
FEV1% forventet værdi	69 (53-83)
I OCS behandling	24%
Nuværende allergi (positiv priktest eller s-IgE)	38%
Total IgE ((kU _A /l)	166 (59-430)

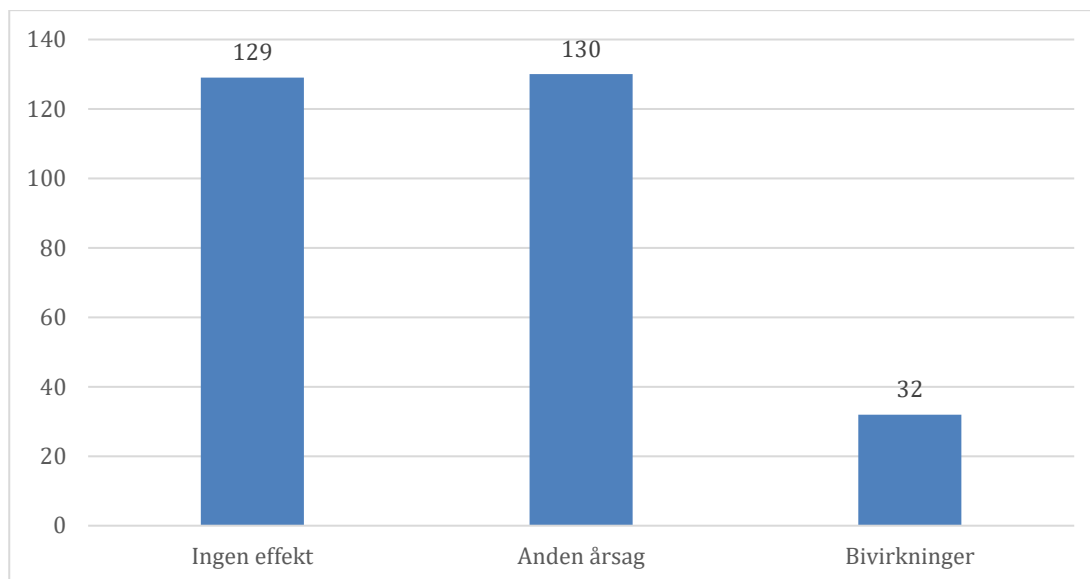
Der er overordnet set få forskelle hos patienterne, der starter i behandling med de forskellige præparater mht. symptomkontrol, lungefunktion og fast OCS. I forhold til inflammationsmarkører, så har patienter, der starter i behandling med Xolair ofte højere total IgE og lavere blod eosinofile og FeNO end patienter, der starter i behandling med et af de andre præparater. Denne forskel er forventelig. Der er meget lille forskel på patienter ved baseline, der starter i behandling med et anti-IL5/IL5 præparat eller Dupixent. Patienter, der tidligere har været i behandling med et andet biologisk lægemiddel (switchers) har generelt lavere blod eosinofile, end bionaive patienter.

4.7 Stop af biologisk behandling

I alt er der i DSAR registeret 371 forløb med en stopdato henover alle behandlingsår:



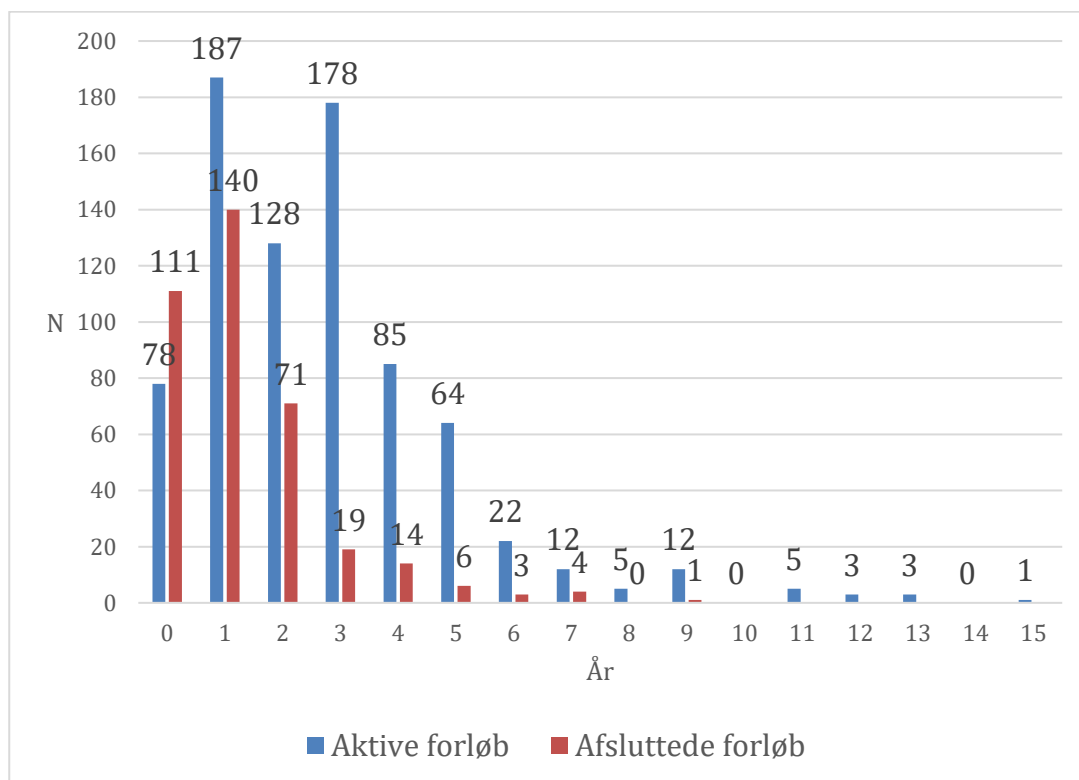
For 291 forløb er der angivet en årsag til behandlingsstoppet:



Det er således få forløb, der stoppes pga. bivirkninger til den biologiske medicin.

4.8 Varighed af biologisk behandling

Varigheden af behandling for både aktive og afsluttede patienter ses nedenfor.



5. Forskning med DSAR

Forskere kan søge om at få adgang til udtræk af data fra DSAR til forskningsprojekter. Udlevering af data forudsætter en indsendelse af en protokol til DSARs styregruppe, som beskriver studiets rationale, metode, formål, hvilke data der skal anvendes til analyserne, medlemmer af forskningsgruppen, budget, tidsplan samt evt. publikationsplan. Det skal som en del af ansøgningen fremgå, at der foreligger godkendelse til at udføre studiet fra relevante myndigheder.

Ansøgninger skal sendes til DSARs sekretariat (info@dsar.dk). Ansøgningen vurderes med henblik på, om formelle forudsætninger for videregivelse af opfyldt.

6. Internationale Samarbejder

DSAR samarbejder med det Internationale Svær Astma Register, ISAR, samt det europæiske astma register under ERS, SHARP.

ISAR er et globalt register over patienter med svær astma, ledet af professor David Price. DSAR samarbejder med ISAR, idet DSAR er repræsenteret i ISAR, og herunder deltager i den årlige prioritering af ISAR forskningsspørgsmål, og danske data indgår efter godkendelse fra DSARs styregruppe i internationale ISAR publikationer. Patienter giver specifikt samtykke til, om deres data må blive anvendt i ISAR (i pseudo-anonymiseret form) i ISAR regi, og Datatilsynet godkender overførslen af data.

SHARP er et forskningskonsortium i svær astma under det europæiske lungemedicinske selskab ERS (CRC: Clinical Research Consortium), som arbejder for bedre behandling af svær astma. SHARP er desuden i færd med at etablere et europæisk samarbejde mellem svær astma registre. DSAR er repræsenteret i SHARP ved formand Celeste Porsbjerg, som national SHARP repræsentant.

7. Publikationer

Den første DSAR artikel blev publiceret i 2020 i Eur Clin Respir J (Hansen et al.). Artiklen er en baggrundsartikel om DSAR og med karakteristika af patienter, der sættes i behandling med biologiske lægemidler i Danmark.

Aktuelt indgår data fra DSAR i én publikation i SHARP regi (van Bragt et al., ERJ), og vi har samarbejdet med forskere fra SHARP om en baggrundsartikel om SHARP (van Bragt et al., ERJ Open Research).

DSAR indgår desuden med data i to kommende ISAR arbejder, som er submitted og forventes accepteret i 2021:

- Real world biologic use and switch patterns in severe asthma: data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study
- Global access to severe asthma biologics: Equal evidence, random restrictions?

Der er desuden flere styregruppemedlemmer med på en kommende ISAR artikel med titlen "Impact of socioeconomic status on patients with asthma: a population-based cohort study from UK primary care".

Ligeledes bidrager DSAR med flere kommende ISAR arbejder, herunder et projekt om comorbiditeter (Impact of comorbidity in severe asthma – PRISM), hvor Celeste Porsbjerg er lead.

DSAR har været præsenteret til nationale møder i faglige selskaber, herunder DLS og DSA, samt til

DSAR – Årsrapport 2021

internationale møder med ISAR og NSAN. Til den kommende European Respiratory Congress vil DSAR være repræsenteret med to abstracts.

I det kommende år forventer vi at publicere flere artikler med DSAR data, herunder et studie om super-responders, et studie omkring påvirkningen af rygningen på effekten af biologisk behandling, samt et studie om real-life effekten af dupilumab.

8. Bilag

I nedenstående tabel er en række begreber, som anvendes i indeværende rapport, kort forklaret.

NR	Teknisk navn (input/beregnet)	Forklaret
	ACQ	Asthma Control Questionnaire
	AQLQ	Asthma Quality of Life questionnaire
	Lungefunktion	Lugefunktion måles ved en standard lungefunktionsundersøgelse (spirometri). Her måles FEV1, FVC og FEV1/FVC ratio.
	FEV1	Forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund; den maksimale mængde luft der udåndes det første sekund efter en maksimal indånding
	FVC	Forceret vitalkapacitet; den maksimale mængde luft, der udåndes efter en maksimal indånding
	FEV1/FVC ratio	Forholdet mellem FEV1 og FVC, er udtryk for graden af obstruktion i lungerne (hvor luften er hindret passage). En ratio < 0,70 defineres som en reel obstruktion, <0,80 for yngre
	Eosinofile celler	En type af leukocytter, som spiller en rolle i astmapatogenesen. Kan måles i blod eller sputum.
	FeNO	Fractional exhaled nitric oxide, dvs. Nitrogenoxid i udåndingsluften. Udtryk for inflammation i luftvejene. 0-25 ppb = normal, >50 ppb = høj
	Inflammationsmarkører	Disse markører måler typen og graden af inflammation, i blod og luftvejene
	Medicin	Overordnet findes der anfaldsmedicin, som er luftvejsudvidende (SABA og SAMA), samt fast forebyggende behandling (ICS, ICS/LABA, LAMA, LTRA, Teofyllin, makrolid og OCS, samt de biologiske behandlinger)
	ICS	Inhalations steroid, forebyggende astmabehandling. Indeholder et binyrebarkhormon, der hæmmer de

DSAR – Årsrapport 2021

		vævsreaktioner, som ses ved astma. Herved lettes luftpassagen til og fra lungerne
	IgE	Et antistof i blodet, der er forhøjet ved allergiske sygdomme eller ved infektion med parasitter. IgE binder sig til mastceller og udløser allergiske symptomer.
	LABA	Langtidsvirkende beta-2agonist, inhalation tages forebyggende. Virker afslappende på den glatte muskulatur, dermed udvides luftrørene (bronkierne), som fører luften ned i lungerne. Herved lettes luftpassagen til og fra lungerne.
	ICS/LABA	Langtidsvirkende beta-2-agonist og inhalationssteroid. Forebyggende kombinations præparat, virker luftvejsudvidende og virker på inflammation i luftvejene.
	LAMA	Langtidsvirkende antikolinergika, inhalation tages forebyggende. Virker ved at hindre sammentrækning af den glatte muskulatur i luftvejene og dermed udvide luftrørene (bronkierne), som fører luften ned i lungerne. Herved lettes luftpassagen til og fra lungerne
	LTRA	Leukotrien D ₄ -receptorantagonist, forebyggende tabletbehandling. Virker ved at hæmme virkningen af bestemte stoffer, såkaldte <i>leukotriener</i> , som findes i de små luftrør. Herved mindskes den betændelse og indsnævring af luftrørene, som leukotrienerne forårsager.
	SABA	Korttidsvirkende beta-2-agonist til inhalation. Akutmedicin/anfaldsmedicin. Virker ved at udvide luftrørene (bronkierne), som fører luften ned i lungerne. Herved lettes luftpassagen til og fra lungerne. Virkningen indtræder efter 5-10 minutter og varer 4-6 timer.
	SAMA	Korttidsvirkende antikolinergikum, til inhalation. Virker ved at udvide luftrørene (bronkierne), som fører luften ned i lungerne. Herved lettes luftpassagen til og fra lungerne. Virkningen indtræder efter 5-10 minutter og varer i 5-6 timer.
	OCS	Orale glukokortikoider, tabletbehandling, antiinflammatorisk virkning. Anvendes ved forværringer eller ved svær astma hvor inhalationsmedicin ikke har tilstrækkelig effekt
	Objektive astma tests	Diagnosen astma bekræftes objektivt ved påvisning af variabel luftvejsobstruktion, d.v.s. enten en reversibilitetstest, Peak flow

DSAR – Årsrapport 2021

		dagbog, eller bronkial provokationstest (Mannitol, metakolin eller EVH)
	PROMs	Patientrapporterede outcomes: Spørgeskemaer, besvaret af patienten selv

9. Referencer

Abraham et al., 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review, *Allergy* 2016; 71: 593-610.

Bel et al., Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma, *N Engl J Med* 2014 Sep; 371(13): 1189-97.

Bousquet et al., Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma, *Chest* 2004; 125(4): 1378-86.

Buhl et al., The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(5): 1088-94.

Castro et al, Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor a monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: A phase 2b randomized dose-ranging study, *Lancet Respir Med* 2014 Nov; 2(11): 879-890

Chung et al., International ERS/ATCS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma, *Eur. Respir. J.* 2014 Feb; 43(2): 343-373

Fajt & Wenzel, Development of new therapies for severe asthma, *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9(1): 3-14.

Hansen et al. The Danish Severe Asthma Register: an electronic platform for severe asthma management and research. *Eur Clin Respir J* 2020; 8(1):1842117.

Humbert et al., Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available treatment (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE, *Allergy* 2005 Mar; 60(3): 309-16

Medicinerådet, Behandlingsvejledning med lægemiddelrekommendation for biologiske lægemidler til svær astma – version 1.0, 2018. Downloadet d. 25/7 2019 fra <https://medicineradet.dk/media/9576/medicineradets-faelles-regionale-behandlingsvejledning-med-laegemiddelrekommandation-for-biologiske-laegemidler-til-svaer-astma-valg-mellem-laegemidler.pdf>

Pavord et al., Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 2012 Aug; 380(9842):651-9

DSAR – Årsrapport 2021

Porsbjerg et al., Nordic consensus statement on the systematic assessment and management of possible severe asthma in adults, *Eur Clin Respir J* 2018; 5(1): 1440866

Rodrigo et al., Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs. placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review, *Chest* 2011, 139(1): 2-35

Soler et al., The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics, *Eur Respir J* 2001; 18(2): 254-61

van Bragt et al., Characteristics and treatment regimes across ERS SHARP severe asthma registries, *Eur Respir J* 2020; 55(1): 1901163.

van Bragt et al., SHARP: enabling generation of real-world evidence on a pan-European scale to improve the lives of individuals with severe asthma. *ERJ Open Research* 2021; 7(2):00064-2021.

von Bülow et al., The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish Adults, *J Allergy Clin Immunol. Pract.* 2014 Nov-Dec; 2(6): 759-67

von Bülow et al. The level of diagnostic assessment in severe asthma: A nationwide real-life study, *Respir Medicine* 2017 Mar; 124: 21-29