



Dịch:

CAN THIỆP SỚM BẰNG THUỐC SINH HỌC NHẪM ĐẠT SỰ THUYỀN GIẢM TRONG HEN PHẾ QUẢN: ĐẦY HỨA HẸN HAY VẪN CÒN QUÁ SỚM?

Dịch từ: Nolasco, S., Bernaola, J., & Nair, P. (2026). *Early Intervention With Biologics for Asthma Remission: Promising or Premature?.* *Respirology* (Carlton, Vic.), 10.1002/resp.70276. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/resp.70276>

Người dịch: **NGUYỄN THỊ THÚY QUỲNH**

Email: nguyenttquynh06@gmail.com

Khoa Hô hấp - Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ

Các thuốc sinh học nhắm trúng đích vào những cytokine và thụ thể chủ chốt của con đường viêm type 2 đã mở rộng đáng kể những kết quả điều trị có thể đạt được. Nhờ đó, “sự thuyền giảm” hen phế quản nặng đã trở thành một mục tiêu điều trị được đề cập trong tài liệu đồng thuận của các chuyên gia [1], đồng thời được đưa vào các nghiên cứu quan sát và các phân tích hậu kiểm [2]. Định nghĩa về sự thuyền giảm lâm sàng bao gồm kiểm soát triệu chứng, bình thường hóa hoặc ổn định chức năng hô hấp (đánh giá bằng hô hấp ký), không còn đợt cấp và không cần sử dụng corticosteroid đường uống duy trì (oral corticosteroids - OCS), tỷ lệ bệnh nhân đạt được thuyền giảm dao động ở mức khoảng 20%-40%, và hầu như không có sự khác biệt đáng kể giữa các thuốc sinh học [2]. Với tính chất sinh bệnh học miễn dịch phức tạp của hen phế quản, việc chỉ nhắm vào một con đường cytokine đơn lẻ thường được lựa chọn chủ yếu dựa trên số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi, chỉ giúp không quá 40% bệnh nhân đạt được tình trạng thuyền giảm là điều không quá ngạc nhiên. Trên thực tế, khi định hướng lựa chọn điều trị bởi các đánh giá toàn diện hơn, khoảng 60% bệnh nhân có thể đạt được sự thuyền giảm lâm sàng [3]. Mặc dù vậy, nhiều nghiên cứu cho thấy thời gian mắc bệnh càng kéo dài thì khả năng đạt được thuyền giảm lâm sàng càng giảm [2]. Điều này có thể được giải thích bởi việc bệnh nhân mắc bệnh kéo dài trong nhiều năm thường tích lũy nhiều hơn sự suy giảm chức năng phổi cũng như các bệnh đồng mắc, khiến việc đạt được sự thuyền giảm lâm sàng trở nên khó khăn hơn, ngay cả khi liệu pháp sinh học đã cải thiện rõ rệt các đợt cấp, nhu cầu sử dụng corticosteroid và triệu chứng lâm sàng [4].

Những dữ liệu trên đặt ra một câu hỏi có vẻ hợp lý (Bảng 1): liệu việc khởi trị thuốc sinh học sớm hơn, chẳng hạn ngay từ giai đoạn hen vẫn còn nhẹ hoặc trung bình, có làm tăng khả năng đạt được sự thuyền giảm hay không? Trước hết, câu hỏi này phụ thuộc vào cách định nghĩa sự thuyền giảm, bởi thuyền giảm lâm sàng không đồng nghĩa với thuyền giảm sinh học. Để đạt được thuyền giảm sinh học, cần phải phục hồi tình trạng bình thường của các cơ chế bệnh sinh nền tảng. Bên cạnh đó, câu hỏi này còn dựa trên giả định rằng hen phế quản nặng là giai đoạn cuối



của quá trình tiến triển từ hen nhẹ đến hen trung bình. Tuy nhiên, trên thực tế, mức độ nặng của hen chủ yếu được xác định dựa trên cường độ điều trị cần thiết để đạt được kiểm soát bệnh. Vì vậy, việc suy luận tiến triển dựa trên sự gia tăng bậc điều trị có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố gây nhiễu như thói quen kê đơn của bác sĩ, mức độ tuân thủ điều trị của người bệnh, các yếu tố phơi nhiễm cũng như các bệnh đồng mắc.

Trong nghiên cứu đoàn hệ NORDSTAR - nghiên cứu lớn nhất hiện nay mô tả diễn tiến của hen theo thời gian - khoảng 80% bệnh nhân được phân loại vào các nhóm hen nặng kéo dài liên tục, hen nặng từng đợt, hoặc hen nặng khởi phát đột ngột [5]. Điều đáng chú ý là ở nhóm hen nặng khởi phát từ từ, việc kê đơn corticosteroid đường uống (OCS) đã xuất hiện từ khoảng 10 năm trước khi bệnh được xác định là hen nặng. Nếu giả định các đơn thuốc này chủ yếu là các đợt điều trị ngắn, thì điều đó tương ứng với khoảng 0,7-1,5 đợt cấp phải điều trị bằng OCS mỗi năm, gợi ý rằng mức độ nặng của bệnh trong giai đoạn đầu có thể đã được đánh giá thấp. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy hơn 90% bệnh nhân hen nhẹ hoặc trung bình vẫn duy trì ở các mức độ đó theo thời gian, thay vì tiến triển thành hen nặng [6,7]. Đáng lưu ý, việc tăng liều corticosteroid dạng hít hằng ngày không phải lúc nào cũng phản ánh tình trạng viêm type 2 mất kiểm soát. Sự nâng bậc điều trị này có thể bị chi phối bởi nhiều yếu tố khác, chẳng hạn như các bệnh đồng mắc làm trầm trọng thêm biểu hiện của hen hoặc các đợt nhiễm trùng đường hô hấp tái diễn. Đã có bằng chứng cho thấy cách tiếp cận đa chiều dựa trên các đặc điểm có thể điều trị (treatable traits) giúp cải thiện khả năng kiểm soát hen và làm giảm số đợt cấp [8]. Điều này cho thấy rằng một số bệnh nhân được xem là cần nâng bậc điều trị thực chất vẫn còn tồn tại những đặc điểm khác chưa được nhận diện hoặc xử trí đầy đủ.

Mặc dù chỉ có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân thực sự tiến triển thành hen phế quản nặng, việc xác định những bệnh nhân có nguy cơ tiến triển cao vẫn là một thách thức. Một số yếu tố nguy cơ bao gồm các đợt cấp mặc dù đã điều trị bằng corticosteroid dạng hít (ICS) liều trung bình, sử dụng nhiều thuốc đồng vận β_2 tác dụng ngắn (short-acting β_2 -agonists, SABA), nhiễm trùng đường hô hấp tái diễn và các dấu ấn sinh học của viêm type 2 có thể giúp nhận diện những bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển thành hen nặng. Ở một số nhóm bệnh nhân nguy cơ cao được lựa chọn, nguy cơ tiến triển trong vòng 5 năm có thể lên đến 30% [6]. Tuy nhiên, điều này cũng cho thấy quá trình tiến triển của bệnh không mang tính quyết định, mà nhiều khả năng chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm các yếu tố sinh học, môi trường, lâm sàng và hệ thống chăm sóc y tế.

Trong thực hành lâm sàng, việc nâng bậc điều trị (và qua đó xác định mức độ nặng của bệnh) thường được quyết định chủ yếu dựa trên gánh nặng triệu chứng. Trong khi đó, các đánh giá khách quan về chức năng hô hấp lại chưa được sử dụng rộng rãi ngoài các cơ sở chuyên khoa và ngay cả tại các trung tâm chuyên khoa cũng chỉ được thực hiện không thường quy [9]. Bên cạnh đó, vai trò của đợt cấp ở bệnh nhân hen nhẹ vẫn còn khó định lượng, bởi việc xác định một đợt cấp phụ thuộc một phần vào ngưỡng chỉ định OCS của bác sĩ điều trị cũng như kỳ vọng của người bệnh về việc được kê đơn thuốc này.



Bảng 1 | Bảng chứng hiện có và những khoảng trống kiến thức chính liên quan đến can thiệp sớm bằng thuốc sinh học nhằm đạt sự thuyên giảm trong hen phế quản.

Chú thích: AHR: airway hyperresponsiveness - tăng đáp ứng đường thở; BISE: thử nghiệm benralizumab ở bệnh nhân hen nhẹ đến trung bình; FeNO: fractional exhaled nitric oxide - phân suất nồng độ nitric oxide trong khí thở ra; IgE: immunoglobulin E; IL: interleukin; JAK: Janus kinase; T2: viêm type 2; TSLP: thymic stromal lymphopoietin.

Can thiệp sớm bằng thuốc sinh học nhằm đạt sự thuyên giảm trong hen phế quản

<i>Những điều đã biết (Bảng chứng hiện có)</i>	<i>Những điều chưa biết (Các khoảng trống kiến thức)</i>
Ở đa số bệnh nhân, hen nặng đã biểu hiện ở mức độ nặng ngay từ thời điểm khởi phát.	Diễn tiến tự nhiên thực sự của quá trình tiến triển thành hen nặng.
Sự tiến triển từ hen nhẹ/trung bình sang hen nặng là rất hiếm gặp.	Điều trị hen nhẹ ở trẻ em có ngăn ngừa được hen nặng ở tuổi trưởng thành hay không?
Hen phế quản có cơ chế bệnh sinh phức tạp, bao gồm cả viêm type 2 (T2) và không thuộc type 2 (non-T2).	Các yếu tố tiên lượng giúp dự báo bệnh nhân nào sẽ tiến triển thành hen nặng.
Các yếu tố phơi nhiễm, nhiễm trùng và bệnh đồng mắc góp phần làm gia tăng triệu chứng và mức độ nặng của bệnh.	Những cơ chế viêm T2 (ngoài bạch cầu ái toan máu và FeNO) chi phối diễn tiến lâu dài của bệnh, ví dụ: bệnh dị ứng nặng, tăng đáp ứng đường thở (AHR), dưỡng bào và tái cấu trúc đường thở do cơ chế cảm nhận cơ học.
Ở bệnh nhân hen nhẹ, các dấu ấn sinh học của viêm T2 có thể giúp nhận diện những trường hợp có nguy cơ cao; tuy nhiên, quá trình tiến triển thành hen nặng nhiều khả năng chịu tác động của nhiều yếu tố khác nhau.	Liệu việc tác động lên một con đường bệnh sinh duy nhất có làm giảm nguy cơ tiến triển thành hen nặng hay không? Ví dụ: tác động vào thượng nguồn hoặc có tác dụng đa hướng (IgE, TSLP, IL-4/IL-13, IL-33, JAK) so với các mục tiêu hạ nguồn (IL-5/IL-5Rα).
Việc chỉ nhắm vào một con đường viêm T2 (làm giảm bạch cầu ái toan ở bệnh nhân hen nhẹ) chỉ mang lại lợi ích lâm sàng hạn chế (BISE).	Những đặc điểm sinh học nào cản trở về bình thường và cần duy trì trong bao lâu để được định nghĩa là sự thuyên giảm sinh học?
Việc chẩn đoán chậm hen nặng có liên quan đến tiên lượng xấu; do đó, khởi trị thuốc sinh học sớm khi xác định hen nặng có thể mang lại lợi ích.	Làm thế nào để phát hiện sớm hen nặng mà không cần mở rộng chỉ định thuốc sinh học cho những bệnh nhân hen nhẹ nguy cơ thấp?



Mặc dù viêm type 2 đã được chứng minh có liên quan đến quá trình tái cấu trúc đường thở và sự suy giảm chức năng hô hấp diễn tiến nhanh hơn [9], diễn tiến của chức năng hô hấp theo thời gian không hoàn toàn tương ứng với các tiêu chuẩn hiện hành xác định hen phế quản nặng. Sự không tương đồng này cho thấy mức độ nặng của bệnh không chỉ đơn thuần là hệ quả của những biến đổi cấu trúc lâu dài tại đường thở. Ngay cả khi chấp nhận rằng việc kiểm soát sớm tình trạng viêm type 2 có thể ngăn ngừa tái cấu trúc đường thở và hạn chế sự tiến triển thành hen nặng trong tương lai, thì việc chỉ sử dụng thuốc sinh học nhằm ức chế một số cytokine hoặc thụ thể riêng lẻ trong chuỗi đáp ứng viêm type 2, bỏ qua vai trò của nhiễm trùng tái diễn và tình trạng tăng đáp ứng đường thở, có thể vẫn chưa đủ để đạt được mục tiêu này [7,10,11].

Đặc điểm viêm đường thở có sự khác biệt giữa hen nhẹ và hen nặng. Hơn 70% bệnh nhân hen nặng có kiểu hình tăng bạch cầu ái toan, và hầu như tất cả các trường hợp hen nặng đều được duy trì bởi cơ chế viêm type 2 [12]. Ngược lại, bệnh nhân hen nhẹ, vốn đa số có cơ địa dị ứng, thường khởi phát bệnh từ sớm; tuy nhiên, hơn một nửa số bệnh nhân này không có bằng chứng của tình trạng tăng bạch cầu ái toan kéo dài. Phần lớn trong nhóm này là trẻ em. Trong bối cảnh đó, tình trạng mẫn cảm với các dị nguyên hô hấp có thể góp phần vào cơ chế sinh bệnh theo hai cách: hoặc là tác nhân độc lập thúc đẩy quá trình viêm và tái cấu trúc đường thở, hoặc làm tăng tính nhạy cảm đối với các đợt nhiễm virus hô hấp nặng hơn [13]. Điều này nhấn mạnh tính không đồng nhất về cơ chế bệnh sinh ở giai đoạn hen nhẹ, đồng thời cho thấy vai trò quan trọng của các yếu tố khác như tác nhân môi trường, nhiễm virus và đáp ứng viêm qua trung gian tế bào Th1/Th17 [12]. Mặc dù số lượng bạch cầu ái toan trong máu ≥ 300 tế bào/ μ L và FeNO ≥ 50 ppb có liên quan đến nguy cơ xuất hiện đợt cấp cao hơn ngay cả ở bệnh nhân hen thuộc bậc điều trị 1 và 2 theo GINA [14], các cơ chế viêm type 2 khác có khả năng góp phần vào quá trình tái cấu trúc đường thở và sự tiến triển của bệnh, vẫn chưa được hiểu rõ và không nên bị bỏ qua. Những cơ chế này bao gồm dị ứng nặng với dị nguyên từ động vật, ILC2, bệnh lý do dưỡng bào gây ra và tình trạng tăng đáp ứng đường thở. Các yếu tố này có thể thúc đẩy sự lắng đọng chất nền ngoại bào thông qua cơ chế cảm nhận cơ học (mechanosensing) của nguyên bào sợi đường thở [10,15,16].

Tuy nhiên, đã xuất hiện những bằng chứng gợi ý rằng quá trình tái cấu trúc hệ miễn dịch có thể xảy ra ở bệnh nhân hen phế quản. Bằng chứng gián tiếp đến từ nhóm bệnh nhân hen dị ứng nhẹ khởi phát từ thời thơ ấu, trong đó sự thuyên giảm sinh học tự phát xảy ra ở khoảng 25% trường hợp [17]. Xét trên phương diện điều trị, ví dụ rõ ràng nhất về một biện pháp có khả năng làm thay đổi diễn tiến tự nhiên của bệnh là liệu pháp miễn dịch dị ứng. Nghiên cứu PAT cho thấy liệu pháp miễn dịch với phấn hoa ở trẻ em mắc viêm mũi kết mạc dị ứng theo mùa giúp làm giảm nguy cơ phát triển hen phế quản, và lợi ích này vẫn được duy trì ngay cả sau khi ngừng điều trị [18].

Cho đến nay, chưa có bằng chứng cho thấy thuốc sinh học có thể làm thay đổi diễn tiến tự nhiên của hen phế quản để đạt được thuyên giảm sinh học. Nếu giả định rằng việc điều hòa đáp ứng miễn dịch từ sớm bằng các thuốc sinh học nhắm vào viêm type 2 có thể làm tăng khả năng đạt được thuyên giảm, thì việc tác động lên các đích thượng nguồn hoặc có tác dụng đa hướng (như IgE, TSLP hoặc tín hiệu IL-4/IL-13) [19] có thể khả thi hơn so với việc chỉ ức chế các cytokine hạ



nguồn như IL-5. Tuy nhiên, hiện vẫn còn rất ít bằng chứng để ủng hộ giả thuyết này. Khác với hen phế quản nặng, tình trạng tăng bạch cầu ái toan ở bệnh nhân hen nhẹ có thể chỉ đóng vai trò là dấu ấn sinh học của tình trạng viêm, chứ không nhất thiết là cơ chế bệnh sinh chủ đạo của bệnh [20]. Do đó, việc sử dụng thuốc sinh học chỉ nhằm vào đích này có thể không mang lại kết quả điều trị tốt hơn. Chương trình thử nghiệm lâm sàng của benralizumab đã chứng minh điều này khi hiệu quả điều trị tăng lên tương ứng với mức độ nặng của hen ở các quần thể nghiên cứu; nói cách khác, bệnh nhân có mức độ hen càng nặng thì đáp ứng với benralizumab càng rõ rệt [21].

Tóm lại, việc đơn thuần đưa thời điểm khởi trị thuốc sinh học sang giai đoạn sớm hơn của bệnh, khi hen còn ở mức độ nhẹ, có nguy cơ hình thành một quan điểm điều trị tốn kém dựa trên giả thuyết thuốc sinh học có thể làm thay đổi diễn tiến tự nhiên của bệnh, trong khi giả thuyết này hiện vẫn chưa được chứng minh bằng những bằng chứng khoa học đầy đủ (Bảng 1). Ngược lại, việc khởi trị thuốc sinh học sớm dường như mang lại lợi ích rõ ràng hơn cho những bệnh nhân hen nặng, qua đó nhấn mạnh tầm quan trọng của việc giảm thiểu sự chậm trễ trong chẩn đoán [22]. Do phần lớn bệnh nhân hen nhẹ hiếm khi tiến triển thành hen nặng, và quá trình tiến triển này nhiều khả năng chịu tác động của nhiều yếu tố khác nhau [10], việc xem thuốc sinh học như một biện pháp dự phòng có thể dẫn đến điều trị quá mức, y tế hóa không cần thiết và làm gia tăng đáng kể chi phí chăm sóc sức khỏe. Vì vậy, can thiệp sớm không nên được đánh đồng với việc sử dụng thuốc sinh học sớm. Thay vào đó, cần xây dựng và đánh giá các quy trình can thiệp sớm toàn diện, hướng đến những yếu tố có khả năng quyết định diễn tiến lâu dài của bệnh, bao gồm các yếu tố miễn dịch, môi trường, hành vi, nhiễm trùng và phát triển. Thực tế, nếu không đồng thời kiểm soát các bệnh đồng mắc và các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được, thì ngay cả thuốc sinh học cũng chỉ có thể giải quyết một phần vấn đề. Cuối cùng, các tiêu chí đánh giá sự thuyên giảm cần xác định rõ những đặc điểm sinh học nào phải trở về bình thường, trước khi xem một biện pháp can thiệp sớm có thể làm thay đổi diễn tiến tự nhiên của bệnh.

Sự thuyên giảm ở bệnh nhân hen phế quản nặng là một mục tiêu hoàn toàn khả thi và xứng đáng để theo đuổi. Các chương trình nghiên cứu được thiết kế chặt chẽ hướng đến mục tiêu đạt sự thuyên giảm lâm sàng và một khi đã có định nghĩa rõ ràng về sự thuyên giảm sinh học, thông qua phân tầng kiểu hình chuyên sâu và các chiến lược điều trị cá thể hóa, bao gồm cả can thiệp sớm, vẫn là một hướng nghiên cứu có giá trị. Những chiến lược này cần được đánh giá trên các nhóm đối tượng bệnh nhân khác nhau, bao gồm cả hen khởi phát sớm và hen khởi phát muộn. Tuy nhiên, chúng ta cần thận trọng trước nguy cơ chuyển từ thực hành y học dựa trên bằng chứng sang thực hành y học dựa trên kỳ vọng.



Tài liệu tham khảo

1. M. Blaiss, J. Oppenheimer, M. Corbett, et al., "Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society Workgroup on Definition of Clinical Remission in Asthma on Treatment," *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 131, no. 6 (2023): 782-785.
2. A. Shackleford, L. G. Heaney, C. Redmond, P. J. McDowell, and J. Busby, "Clinical Remission Attainment, Definitions, and Correlates Among Patients With Severe Asthma Treated With Biologics: A Systematic Review and Meta- Analysis," *Lancet Respiratory Medicine* 13, no. 1 (2024): 23-34.
3. S. Nolasco, M. Kjarsgaard, S. Lauks, et al., "Clinical Remission by a Comprehensive Severe Asthma Management Strategy Guided by Airway Inflammometry and Bioimaging," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 211, no. 9 (2025): 1622-1635.
4. M. B. Soendergaard, F. Hjortdahl, S. Hansen, et al., "Pre- Biologic Disease Trajectories Are Associated With Morbidity Burden and Biologic Treatment Response in Severe Asthma," *European Respiratory Journal* 65, no. 4 (2025): 2401497.
5. A. von Bülow, S. Hansen, P. Sandin, et al., "Severe Asthma Trajectories in Adults: Findings From the NORDSTAR Cohort," *European Respiratory Journal* 62, no. 3 (2023): 2202474.
6. W. Chen, J. M. FitzGerald, L. D. Lynd, D. D. Sin, and M. Sadatsafavi, "Long- Term Trajectories of Mild Asthma in Adulthood and Risk Factors of Progression," *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 6, no. 6 (2018): 2024- 32.e5.
7. S. Hansen, A. von Bülow, A. Cooper, et al., "From Mild- To- Moderate to Severe Asthma: Risk Factors and Patient Profiles From the NORDSTAR Cohort," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2026).
8. V. M. McDonald, V. L. Clark, L. Cordova- Rivera, P. A. B. Wark, K. J. Baines, and P. G. Gibson, "Targeting Treatable Traits in Severe Asthma: A Randomised Controlled Trial," *European Respiratory Journal* 55, no. 3 (2020): 1901509.
9. A. Portacci, C. Pelaia, D. Bagnasco, G. Paoletti, S. Nolasco, and A. De Paulis, "Lung Function Decline in Asthma: Mechanisms, Risk Factors, and Clinical Implications for Personalized Management," *Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice* 14 (2026): 1295-1308.
10. E. J. Bari, S. Hansen, P. Sandin, et al., "Identifying an At- Risk Asthma Phenotype: Allergy and Recurrent Infections Predict Severe Disease," *Clinical & Experimental Allergy* 56, no. 6 (2026): 639-649.
11. J. Logan, K. Martin, L. Gillespie, et al., "Asthma Exacerbation Profile of Benralizumab for Severe Eosinophilic Asthma (The BenRex Study): A Multicentre, Prospective Cohort Study," *Lancet Respiratory Medicine* (2026).
12. C. Porsbjerg, E. Melén, L. Lehtimäki, and D. Shaw, "Asthma," *Lancet* 401, no. 10379 (2023): 858-873.
13. P. G. Holt and P. D. Sly, "Viral Infections and Atopy in Asthma Pathogenesis: New Rationales for Asthma Prevention and Treatment," *Nature Medicine* 18, no. 5 (2012): 726-735.
14. S. Couillard, A. Laugerud, M. Jabeen, et al., "Derivation of a Prototype Asthma Attack Risk Scale Centred on Blood Eosinophils and Exhaled Nitric Oxide," *Thorax* 77, no. 2 (2022): 199-202.



15. C. Leung, M. Tang, W. E. Finkbeiner, et al., "Clinical and Biological Features of a Thickened Basement Membrane Zone in Asthma," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 211, no. 5 (2025): 759-769.
16. B. D. Cosgrove, L. R. Bounds, C. K. Taylor, et al., "Mechanosensitive Genomic Enhancers Potentiate the Cellular Response to Matrix Stiffness," *Science* 390, no. 6778 (2025): eadl1988.
17. M. R. Sears, J. M. Greene, A. R. Willan, et al., "A Longitudinal, Population- Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood," *New England Journal of Medicine* 349, no. 15 (2003): 1414-1422.
18. L. Jacobsen, B. Niggemann, S. Dreborg, et al., "Specific Immunotherapy Has Long- Term Preventive Effect of Seasonal and Perennial Asthma: 10- Year Follow- Up on the PAT Study," *Allergy* 62, no. 8 (2007): 943-948.
19. "Study of Lunsekimig (SAR443765) Compared With Placebo in Adults With High- Risk Asthma (AIRLYMPUS)" (2026), [https:// clinicaltrials.gov/study/NCT06676319](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06676319).
20. M. Lommatzsch, R. Buhl, K. C. Bergmann, et al., "Eosinophils in Asthma Phenotypes: Perpetrators or Guilty by Association?," *Lancet Respiratory Medicine* 13, no. 10 (2025): 943-950.
21. G. T. Ferguson, J. M. FitzGerald, E. R. Bleecker, et al., "Benralizumab for Patients With Mild to Moderate, Persistent Asthma (BISE): A Randomised, Double- Blind, Placebo- Controlled, Phase 3 Trial," *Lancet Respiratory Medicine* 5, no. 7 (2017): 568-576.
22. A. Mohan, R. A. Panettieri, W. C. Moore, et al., "Biologic Effectiveness Increases With Shorter Time From Severe Asthma Onset to Biologic Initiation: Results From the Chronicle Study," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 211, no. Supplement_1 (2025): A5232..