

Läkemedelsbehandling vid astma – bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Astma – bakgrund, epidemiologi, astmafenotyper, diagnostik

Karin Lisspers

Inhalationssteroider vid astma

Christer Janson, Peter Odebäck

Beta-2-stimulerare

Karin Strandberg

Antileukotriener

Karin Strandberg

Barnastma

Jon R Konradsen

Svårbehandlad astma

Barbro Dahlén



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Astma – bakgrund, epidemiologi, astmafenotyper, diagnostik

Karin Lisspers

Sammanfattning

Astma är en heterogen sjukdom som karaktäriseras av kronisk luftvägsinflammation samt variabel luftvägsobstruktion som är reversibel, antingen spontant eller efter behandling. Sjukdomen ökar globalt och i Sverige beräknas den nuvarande prevalensen till cirka 10 %. Viktiga riskfaktorer för astma är hereditet för astma, allergisk sensibilisering samt tobaksrök i närmiljö hos barn.

Astmafenotyper är grupper med specifika kännetecken varav de vanligaste är allergisk och icke-allergisk astma.

Diagnostiken bygger på en grundlig anamnes med kartläggning av riskfaktorer, förekomst av de vanligaste luftvägssymtomen som episodisk andfäddhet, pip i luftvägarna, hosta och trångghetskänsla i bröstet samt fastställande av variabel luftvägsobstruktion. Lungauskultationen är oftast normal. Undersökning av näsan bör ingå för att påvisa eventuell förekomst av rinit eller näspolypos.

Den viktigaste lungfunktionsundersökningen är spirometri med reversibilitetstest, även om sensitiviteten vid astmadiagnostik är låg. Detta test kan användas från cirka 6–7 års ålder. För astmadiagnos gäller en ökning av FEV1 med minst 12 % och > 200 ml efter bronkdilatation. Om reversibilitet ej påvisas vid spirometri kan variabilitet bedömas med PEF-kurva. I de senaste internationella riktlinjerna föreslås som diagnostiska kriterier en genomsnittlig dygnsvariabilitet under en vecka på > 10 % hos vuxna och > 13 % hos barn. Metoden har visats ha begränsningar både vad gäller sensitivitet och specificitet. Allergitestning görs med pricktest, mätning av specifikt IgE i serum alternativt screeningtest. Vid fortsatt misstanke om astma trots negativa test kan behandlingsförsök med inhalationssteroider prövas.

Det vetenskapliga underlaget för ostandardiserat ansträngningstest och utandad kväveoxid vid astmadiagnostik bedöms som otillräckligt.

Alla astmapatienter bör bedömas med avseende på astmakontroll och framtida risk för negativa effekter som exacerbationer.

Bakgrund

Definition och karaktäristika

Astma är en heterogen sjukdom som karaktäriseras av kronisk luftvägsinflammation. I definitionen ingår luftvägsymtom som varierar över tid och i intensitet, tillsammans med en variabel luftvägsobstruktion samt hyperreaktivitet. De vanligaste symtomen är återkommande episoder med andnöd, pipande andning och hosta. Luftvägsobstruktionen är reversibel, antingen spontant eller efter behandling.

Epidemiologi

Astma är en vanlig kronisk sjukdom som fortfarande ökar generellt i världen och utgör ett stort globalt hälsoproblem i alla åldrar. Två stora internationella studier, ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*), och ISAAC (*the International Study of Asthma and Allergy in Children*), har visat stora variationer i prevalensen mellan olika länder, med en högre prevalens i västvärlden och en lägre i utvecklingsländer. I ISAAC-studien varierade den nationella prevalensen av symtomet väs (*wheeze*) i 6–7 års ålder mellan 2 % och 36 % och i ECRHS-studien, med en studiepopulation mellan 20 och 44 år mellan 4 % och 32 %. I ECRHS från 1996 varierade andelen med aktuell astmadiagnos mellan 2 % och 12 % (1,2).

”Astma utgör ett stort globalt hälsoproblem i alla åldrar”

Ökningen av astma i västvärlden bedöms avta men bilden är inte entydig. I tre svenska studier från olika delar av landet har man visat såväl avplanande som fortsatt ökad prevalens av diagnostiserad astma hos vuxna under de 20 senaste åren, medan prevalensen av symptom associerade med astma har kvarstått på samma nivå eller minskat (3,4,5). Ett liknande mönster har visats i en svensk studie med barn mellan 1996 och 2006 (6). En ökad medvetenhet om sjukdomen samt förbättrad diagnostik och behandling kan vara en del av förklaringen. Framför allt hos barn har andelen med allergisk sensibilisering, som är en riskfaktor för utveckling av astma, ökat vilket sannolikt innebär en fortsatt ökning av astma (7). Den uppskattade prevalensen av astma hos vuxna i Sverige idag är cirka 10 % (3,5).

Vad gäller det årliga insjuknandet i astma så är det högre hos barn och ungdomar, cirka 1/100/år, än hos vuxna, cirka 2/1 000/år (8,9). I barndomen är astma vanligare hos pojkar, men efter puberteten är sjukdomen lika vanlig hos båda könen och i vuxen ålder insjuknar fler kvinnor än män (8,10).

Även om astma i de flesta fall är en livslång sjukdom finns en grupp som tillfrisknar, vilket är vanligare hos barn och ungdomar än hos vuxna (11,12). I en svensk studie med barn som följdes från 7 år till 19 år fann man att hos 21 % hade sjukdomen gått i remission, 31 % bedömdes ha persisterande astma och 38 % hade periodisk astma (11). Utmärkande för de som tillfrisknat var att de bedömdes ha en lindrigare astma och ej var sensibiliserade mot pälsdjur.

Trots goda behandlingsmöjligheter har många astmapatienter i Sverige dålig astmakontroll och nedsatt livskvalitet (13,14). De samhällsekonomiska konsekvenserna av sjukdomen är också höga (15).

Risikfaktorer

Risikfaktorer vid astma kan vara både miljö- och värdrelaterade. Astma i familjen är en viktig riskfaktor och om någon/några inom närmaste familjen har astma ökar risken att insjukna flerfaldigt (16). Sambandet mellan allergisk sensibilisering och astma har länge varit känt och såväl allergisk som icke-allergisk rinit ökar risken för att utveckla astma (16,17). Övervikt är en annan riskfaktor (18).

Tobaksrök i närmiljö, eller passiv rökning, är en känd riskfaktor för utveckling av astma hos barn och en longitudinell studie i norra Sverige visar ökad risk för utveckling av astma hos tonåringar (19). När det gäller sambandet mellan rökning och ökad risk för astma hos vuxna är bilden inte lika klar (20).

Andra riskfaktorer är luftföroreningar i arbetsmiljön som även kan vara associerade med okontrollerad astma hos vuxna (21). Som vid många andra kroniska sjukdomar är också låg socioekonomisk status en riskfaktor (22).

”Passiv rökning är en känd riskfaktor för utveckling av astma hos barn”

Fenotyper

Astmafenotyper är grupper med specifika demografiska, kliniska och/eller patofysiologiska kännetecken. Många fenotyper har identifierats men mer forskning krävs för att påvisa den kliniska användbarheten vid astma (23). Nedan beskrivs de vanligaste fenotyperna:

- *Allergisk astma* – debuterar ofta i barndomen med samtidig allergisk sjukdom som allergisk rinit, eksem och/eller mat- eller läkemedelsallergi. Ofta föreligger eosinofil inflammation vid undersökning av inducerat sputum. Allergisk astma svarar ofta bra på behandling med inhalationssteroider.
- *Icke-allergisk astma* – drabbar oftast vuxna men svarar oftast sämre på behandling med inhalationssteroider.
- *Late-onset asthma eller astma med sen debut* – drabbar oftare vuxna och speciellt kvinnor utan samtidig allergi. Dessa patienter kräver oftast högre doser av inhalationssteroider men kan också vara behandlingsrefraktära.
- *Astma med permanent luftvägsobstruktion* – en del patienter som haft astma under lång tid utvecklar en permanent luftvägsobstruktion som anses bero på *remodeling* i luftvägarna.
- *Astma vid fetma* – vissa patienter med fetma har svåra luftvägssymtom men låg grad av eosinofil inflammation.
- *Astma vid salicylsyreöverkänslighet* – dessa patienter är ofta svårbehandlade och har samtidig näspolypos.

Diagnostik

Att diagnostisera astma kan vara svårt då sjukdomen är mångfacetterad och symtomen varierar både mellan individer och hos samma individ över tid. Många andra sjukdomstillstånd liknar astma vilket innebär risk för såväl under- som

överdiagnostik (se Tabell I). I den initiala bedömningen ingår även identifiering av komorbiditeter. Förutom allergisk rinit finns vid astma en ökad förekomst av samtidig gastroesofagal reflux, diabetes samt KOL.

Diagnostiken bygger på en grundlig anamnes med kartläggning av eventuella riskfaktorer, att identifiera förekomsten av de vanligaste luftvägssymtomen, såsom episodisk andfäddhet, pip i luftvägarna, hosta och trånghetskänsla i bröstet samt att fastställa en variabel luftvägsobstruktion (24,25).

Nedan beskrivs de karaktäristika som är typiska och som vid förekomst ökar sannolikheten för att patienten verkligen har astma:

- Mer än ett av följande luftvägssymtom (pip och väs, andfäddhet, hosta, trånghetskänsla i bröstet), speciellt hos vuxna.
- Förvärring av symtom, oftast nattetid eller under tidig morgon.
- Symtom som varierar över tid och i intensitet.
- Symtom som utlöses av virusinfektioner, ansträngning, allergenexposition, väderomslag, skrott eller irriteranter av olika slag.
- Om hereditet för astma, allergisk rinit eller eksem föreligger samt om luftvägssymtomen startade i barndomen ökar sannolikheten för att patienten har astma. Vid undersökning av en patient med misstänkt astma är status oftast normalt. Det mest typiska auskultationsfyndet ronki kan saknas eller höras enbart vid forcerad expiration. I status bör även undersökning av näsan ingå för att påvisa eventuell förekomst av rinit eller näspolypos.

Diagnostiska undersökningar

Den viktigaste lungfunktionsundersökningen är spirometri med reversibilitetstest, som kan användas från cirka 6–7 års ålder. För astmadiagnos gäller, förutom klinisk misstanke, en ökning av FEV1 med minst 12 % och > 200 ml, 10–15 minuter efter bronkdilatation. Spirometri med reversibilitetstest har i studier visat relativt låg sensitivitet vid astmadiagnostik, vilket innebär att en reversibilitet med < 12 % inte utesluter astma (26). KOL-patienter har i många fall en reversibilitet > 12 % (och 200 ml), men har till skillnad från astma en kvarstående obstruktivitet med sänkt FEV1/FVC(VC) efter behandling (27).

Om reversibilitet ej kunnat påvisas vid spirometri kan variabilitet testas med PEF-kurva under en 7–14-dagarsperiod. PEF-mätningar görs morgon och kväll före och efter bronkdilatation. I de senaste internationella riktlinjerna från GINA (*the Global Initiative for Asthma*) föreslår man att det talar för astma om den genomsnittliga dygnsvariabiliteten under en vecka överstiger 10 % hos vuxna och 13 % hos barn (24). PEF-mätning i hemmet vid diagnostik har i studier med barn visat sig ha begränsningar både vad gäller sensitivitet och specificitet (28).

Ytterligare en möjlighet är att mäta bronkiell hyperreaktivitet genom ansträngningstest, där en sänkning av FEV1 med > 10 % och 200 ml från utgångsvärdet hos vuxna, och en sänkning av FEV1 med > 12 % eller av PEF med > 15 % hos barn, anses tala för astmadiagnos. I klinisk praxis kan det vara svårt att standardisera ett ansträngningstest och det

vetenskapliga underlaget för att bedöma sensitivitet och specificitet för ostandardiserade ansträngningstester anses också vara otillräckligt (29).

Allergitestning ingår i astmadiagnostiken och kan utföras med pricktest eller mätning av specifikt IgE i serum alternativt screeningtest. Båda metoderna bedöms likvärdiga vad gäller diagnostisk säkerhet.

”Att diagnostisera astma kan vara svårt – det är viktigt med en strukturerad utredning”

Värdet av mätning av utandad kväveoxid, FENO-mätning (*Fractional Concentration of Exhaled Nitric Oxide*), vid diagnostik av astma är svårt att bedöma då det vetenskapliga underlaget är begränsat (30).

Vid fortsatt stark misstanke om astma trots negativa diagnostiska test kan behandlingsförsök med inhalationssteroider i medelhög till hög dos i två till tre månader prövas.

Vid fortsatt osäker diagnos kan bronkialprovokationstester göras. Det vanligaste är metakolintest och på vissa kliniker finns även möjlighet till bronkialprovokation med mannitol och torrluft. Vid negativt metakolintest kan astmadiagnos med stor sannolikhet uteslutas medan ett positivt test även kan innebära att patienten har andra sjukdomar (31). För mannitol och torrluft anses det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att kunna bedöma metodernas säkerhet vad gäller diagnostik av ansträngningsutlöst bronkialobstruktion (29).

Bedömningar av astmakontroll och framtida risk

Målsättningen med astmabehandlingen är att uppnå full kontroll av sjukdomen. Enligt de senaste internationella riktlinjerna bör alla patienter med astma bedömas med avseende på astmakontroll och även framtida risk för negativa effekter av astmasjukdomen, som exacerbationer, irreversibel lungfunktionsnedsättning och läkemedelsbiverkningar. Riskfaktorer för exacerbationer, oberoende av symtomkontroll, är mer än en exacerbation det senaste året, dålig följsamhet till behandling, felaktig inhalationsteknik, nedsatt lungfunktion, rökning och eosinofili (24).

Oberoende riskfaktorer för exacerbationer är okontrollerad astma, frekvent medicineringsmed SABA (kortverkande beta-2-agonister), otillräcklig behandling med inhalationssteroider, lågt FEV1 (< 60 % av förväntat) och stora psykologiska och socioekonomiska problem. Andra faktorer är rökning, allergen exponering, komorbiditeter, graviditet och om patienten haft en eller flera svåra exacerbationer senaste året.

För bedömning av astmakontroll finns flera välvaliderade frågeformulär som är användbara i klinisk praxis, såsom ACT (*Asthma Control Test*) och ACQ (*Asthma Control Questionnaire*). För barn 4–11 år finns ett speciellt ACT framtaget som har fem frågor med fem svarsalternativ poängsatta från 1–5 och som summeras. Maxpoäng är 25, och 20–25 bedöms som välkontrollerad, 16–20 som icke-välkontrollerad och 5–15 som mycket dåligt kontrollerad astma. Den kliniskt relevanta skillnaden är 3 poäng. I de internationella riktlinjerna föreslås ett förenklat frågeformulär med tre nivåer; välkontrollerad, partiellt kontrollerad och okontrollerad astma, baserat på symtom och aktivitetsbegränsningar (Tabell II).

Tabell I. Exempel på differentialdiagnoser vid astma (GINA 2014).

| Ålder | Diagnoser | Symtom |
|----------|---|--|
| 6–11 år | Kronisk infektion i övre luftvägarna med hosta | Nysningar, klåda, nästäppa, harklingar |
| | Främmande kropp | Plötslig symtomdebut, ensidigt väs |
| | Bronkopulmonell dysplasi | Prematur födsel, symtom sedan födseln |
| | Cystisk fibros | Svår hosta och slemproduktion, gastrointestinala symtom |
| | Medfött hjärtfel | Hjärtbiljud |
| 12–39 år | Kronisk infektion i övre luftvägarna med hosta | Nysningar, klåda, nästäppa, harklingar |
| | Vocal cord dysfunction/ ansträngningsutlöst laryngeal obstruktion | Dyspné, inspiratorisk stridor |
| | Hyperventilation, dysfunktionell andning | Yrsel, parestesier, suckande |
| | Cystisk fibros | Svår hosta och slemproduktion, gastrointestinala symtom |
| ≥ 40 år | Hyperventilation, dysfunktionell andning | Yrsel, parestesier, suckande |
| | KOL | Andfåddhet vid ansträngning, hosta, rökning eller annat skadligt agens i anamnes |
| | Bronkiektasier | Återkommande infektioner, produktiv hosta |
| | Hjärtsjukdom | Andfåddhet vid ansträngning, nattliga symtom |
| | Lungsjukdom | Andfåddhet vid ansträngning, icke-produktiv hosta |

Tabell II. Astma, symtomkontroll enligt GINA 2014.

| Nivå av symtomkontroll, astma | | | | | |
|---|----|-----|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Symtom de senaste 4 veckorna | | | Välkontrollerad | Partiellt kontrollerad | Okontrollerad |
| Symtom dagtid mer än två gånger per vecka | Ja | Nej | Inget av dessa symtom | En till två av dessa symtom | Tre till fyra av dessa symtom |
| Nattuppvaknande på grund av astma | Ja | Nej | | | |
| Behov av symtomlindrande läkemedel mer än två gånger/vecka* | Ja | Nej | | | |
| Begränsningar av dagliga aktiviteter på grund av astma | Ja | Nej | | | |

* Gäller ej beta-2-agonister som tas förebyggande före ansträngning.

Referenser

- Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687–95.
- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225–232.
- Backman H, Hedman L, Jansson S-A et al. Prevalence trends in respiratory symptoms and asthma in relation to smoking - two cross-sectional studies ten years apart among adults in northern Sweden. *World Allergy Organ J* 2014;7(1):1
- Lötvall J, Ekerljung L, Rönmark EP et al. West Sweden Asthma Study: Prevalence trends over the last 18 years argue no recent increase in asthma. *Respir Res* 2009;10(1):94.
- Ekerljung I, Andersson A, Sundblad BM et al. Has the increase in the prevalence of asthma and respiratory symptoms reached a plateau in Stockholm, Sweden? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(6):764–71.
- Bjerg A, Sandström T, Lundbäck B et al. Time trends in asthma and wheeze in Swedish children 1996-2006: prevalence and risk factors by sex. *Allergy* 2010;65:48–55.
- Rönmark E, Bjerg A, Lundbäck B et al. Major increase in allergic sensitization in schoolchildren from 1996-2006 in northern Sweden. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:357–63.
- Hedman L, Bjerg A, Lundbäck B et al. Conventional epidemiology underestimates the incidence of asthma and wheeze - a longitudinal population-based study among teenagers. *Clin Transl Allergy* 2012;2:1
- Torén K, Gislason T, Omenaas E et al. A prospective study of asthma incidence and its predictors: the RHINE study. *Eur Respir J* 2004;24:942–6.
- Ekerljung L, Rönmark E, Larsson K et al. No further increase of incidence of asthma: incidence, remission and relaps of adult asthma in Sweden. *Respir Med* 2008;102:1730–6.
- Andersson M, Hedman L, Bjerg A et al. Remission and persistence of asthma followed from 7 to 19 years of age. *Pediatrics* 2013;132:e435-42
- Holm M, Omenaas E, Gislason T et al. Remission of asthma: a prospective longitudinal study from northern Europe (RHINE study). *Eur Respir J*. 2007;30(1):62–5.
- Ställberg B, Lisspers K, Hasselgren M et al. Asthma control in primary care. A comparison between 2001 and 2005. *Prim Care Respir J* 2009;18:279–86.
- Ek A, Middelveld R, Bertilsson H et al. Chronic rhinosinusitis in asthma is a negative predictor of quality of life: results from the Swedish GA²LEN survey. *Allergy* 2013;68:213–19.
- Jansson SA, Rönmark E, Forsberg B et al. The economic consequences of asthma among adults in Sweden. *Respir Med* 2007;101(11):2263–70.
- Rönmark E, Jönsson E, Platts-Mills T et al. Different pattern of risk factors for atopic and nonatopic asthma among children - report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Allergy* 1999;9:926–35.
- Norrman E, Nyström L, Jönsson E et al. Prevalence and incidence of asthma and rhinoconjunctivitis in Swedish teenagers. *Allergy* 1998;53:28–35.
- Rönmark E, Andersson C, Nyström L et al. Obesity increases the risk for incident asthma among adults. *Eur Respir J* 2005;25:282–8.
- Hedman L, Bjerg A, Sundberg S et al. Both environmental tobacco smoke and personal smoking is related to asthma and wheeze in teenagers. *Thorax* 2011;66:20–5.
- Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J* 2013;41:716–26.
- Le Moual N, Carsin A-E, Siroux V et al. Occupational exposures and uncontrolled adult-onset asthma in the European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2014;43(2):374–86.
- Gong T, Lundholm C, Rejnö G et al. Parental Socioeconomic Status, Childhood Asthma and Medication Use – A Population-Based Study. *PLOS One* 2014;9(9):e106579.
- Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372(9643):1107–19.
- Global strategy for asthma management and prevention, global initiative for asthma (GINA) 2014. www.ginasthma.org
- Levy ML, Quanjer PH, Bookner R et al. Diagnostic Spirometry in Primary Care Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations. *Prim Care Respir J* 2009;18(3):130–47.
- Goldstein MF, Veza BA, Dunsky EH et al. Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV(1) responses and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest* 2001;119(4):1001–10.
- Tashkin DP, Celli B, Decramer B et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008;31(4):742–50.
- Brouwer AF, Visser CA, Duiverman EJ et al. Is home spirometry useful in diagnosing asthma in children with nonspecific respiratory symptoms? *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(4):326–32.
- Dryden DM, Spooner CH, Stickland MK et al. Exercise-induced bronchoconstriction and asthma. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2010;(189):1–154, v-vi.
- Harnan S, Tappenden P, Essat M et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. Measuring fractional exhaled nitric oxide concentration in asthma: NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014.
- Crapo RO, Casaburi R, Contes AL et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing -1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:309–29.

Inhalationssteroider vid astma

Christer Janson, Peter Odebäck

Sammanfattning

Behandling med inhalationssteroider är sedan lång tid den dominerande antiinflammatoriska behandlingen vid astma och rekommenderas vid alla stadier utom det allra lindrigaste. Trots att behandling är så pass etablerad finns det fortfarande obesvarade frågor om hur och på vilket sätt denna behandling ska ges. Syftet med detta bakgrundsdokument är att gå igenom dessa obesvarade frågor.

Data framtaget i samband med Socialstyrelsens arbete med nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL har använts vid denna genomgång.

Slutsatserna av genomgången är följande:

- Inhalationssteroider ska huvudsakligen ges regelbundet och inte periodiskt.
- Astmapatienter som har otillräcklig effekt av enbart vid behovs-behandling med kortverkande beta-2-agonist ska i första hand ha tillägg av inhalationssteroid och inte kombinationsbehandling med inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist.
- Dubblering av inhalationssteroiddos verkar inte ha effekt vid hotande exacerbation, däremot kan en fyrfaldig dosökning prövas hos vuxna patienter med hotande exacerbationer.
- Det saknas ännu tillräckligt med data för att kunna bedöma huruvida inhalatorer som ger en mer perifer deponering ger några avgörande fördelar mot traditionella inhalatorer.
- De doser som används vid behandling med flutikasonfuroat motsvarar en medelhög till hög dos inhalationssteroid.

Bakgrund

Astma är en sjukdom som kännetecknas av inflammation, och behandling av inflammationen är en grundsten i den farmakologiska astmabehandlingen. Behandling med inhalationssteroider är sedan lång tid den dominerande antiinflammatoriska behandlingen vid astma och rekommenderas vid alla stadier av astma utom det allra lindrigaste (1,2). Trots att behandling med inhalationssteroider är så pass etablerad används denna sorts behandling långt ifrån av alla patienter med astma. Data från *European Community Respiratory Health Survey II* från 2000–2002 visade att endast knappt 50 % av vuxna med astma använt inhalationssteroider under det senaste året, och av dessa hade bara hälften använt dem kontinuerligt under de senaste tre månaderna (3). Data från slumpvis valda astmapatienter från primär- och sekundärvård i Uppsala-Örebroregionen 2005 ger en delvis anorlunda bild, där uppemot 80 % uppgav att de använde inhalationssteroider (4). Skillnaden beror troligen i första hand på urvalet av personer med astma, där den första undersökningen omfattar slumpvis utvalda personer från befolk-

ningen medan den andra omfattar patienter från primärvårds- och sjukhusmottagningar.

Även om behandling med inhalationssteroider är etablerad finns det fortfarande obesvarade frågor. En fråga är om inhalationssteroider alltid ska ges kontinuerligt eller om det kan räcka med behandling periodvis. En annan är om enbart inhalationssteroider ska ges till patienter där det inte räcker med vid behovs-behandling med kortverkande beta-2-agonist eller om man hellre bör börja direkt med kombinationsbehandling med inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist. Ytterligare en fråga är hur inhalationssteroider ska användas vid hotande försämring av astma, till exempel i samband med en luftvägsinfektion. Det är inte heller klart om typen av inhalator kan ha betydelse för effekten av inhalationssteroidbehandling, och då särskilt behandling med ultrafina partiklar som ger en mer perifer deposition i luftvägarna. Det har också nyligen tillkommit ytterligare ett nytt preparat med flutikasonfuroat, och det är viktigt att utreda dos-effektrelation för detta preparat jämfört med andra. Syftet med detta bakgrundsdokument är att gå igenom dessa obesvarade frågor. Data framtaget i samband med Socialstyrelsens arbete med nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL (5) har använts vid denna genomgång.

”Det är inte klart om typen av inhalator kan ha betydelse för effekten”

Kontinuerlig eller intermitterande behandling?

Effekten av regelbunden jämfört med periodisk behandling med inhalationssteroid hos barn och vuxna med astma och behov av kortverkande beta-2-agonister mer än två gånger i veckan har utvärderats i en systematisk översikt (6). Översikten omfattade sex randomiserade kontrollerade studier varav fyra var barnstudier.

Patienter som fick regelbunden behandling hade fler symtomfria dagar och mindre behov av daglig behandling med kortverkande beta-2-stimulerare än patienter med periodisk behandling. Däremot förelåg ingen skillnad på livskvalitet eller i antal exacerbationer. Hos barn med regelbunden behandling sågs en något större påverkan på längdtillväxten (4 mm) än hos barn med periodvis behandling (6). Utifrån dessa data fick regelbunden behandling med inhalationssteroider högre prioritet än periodisk behandling i Socialstyrelsens nationella riktlinjer (5). Avgörande för rekommendationen är att regelbunden behandling har en bättre effekt på astmakontroll och vid behovsmedicinering med kortverkande beta-2-agonist i jämförelse med periodisk behandling, och att kostnaden för den bättre effekten är låg till mätlig.

Inhalationssteroid eller kombination?

I tre randomiserade kontrollerade studier har tillägg av behandling med inhalationssteroid jämförts med tillägg av kombinationsbehandling med inhalationssteroid och långverkande beta-2-stimulerare hos patienter med otillräcklig effekt av enbart kortverkande beta-2-stimulerare vid behov (7–9). Kombinationsbehandling med inhalationssteroid och långverkande beta-2-stimulerare uppvisade ingen fördel när det gäller att förebygga exacerbationer eller uppnå symtomkontroll jämfört med enbart inhalationssteroidbehandling. Däremot sågs en viss förbättring på lungfunktion och i en av studierna en mer gynnsam effekt på hälsorelaterad livskvalitet (0,48 skalsteg högre poäng på AQLQ-skalan, *Asthma Quality of Life Questionnaire*) för kombinationsbehandling jämfört med inhalationssteroidbehandling (8).

Enligt Socialstyrelsens rekommendation bör hälso- och sjukvården endast i undantagsfall erbjuda regelbunden behandling med inhalationssteroider i kombination med långverkande beta-2-stimulerare som tilläggsbehandling till barn och vuxna med astma som har behov av kortverkande beta-2-stimulerare mer än två gånger per vecka. Avgörande för rekommendationen är att kombinationsbehandling inte har någon bättre effekt på astmakontroll och exacerbationer, i jämförelse med behandling med enbart inhalationssteroider. Kombinationsbehandling är också betydligt dyrare än behandling med enbart inhalationssteroider.

”Effekten av inhalationssteroider vid exacerbationer kan vara svårbedömd”

Exacerbationer

Exacerbationer vid astma är förenade med stor sjuklighet och dödlighet samt betydande kostnader för sjukvården. Den kliniska effekten av inhalationssteroider vid behandling av exacerbationer är svårbedömd, eftersom systemiskt kortison ofta ges samtidigt. Samtidigt erbjuder inhalationssteroider teoretiska fördelar jämfört med systemiska steroider, såsom lokal deponering med högre lokal effekt och potentiellt snabbare verkan.

Effekten av ökad dos inhalationssteroid har studerats i en systematisk översikt omfattande knappt 1 500 patienter

med exacerbationer (10). Dubbling av dosen inhalationssteroid har ingen effekt på behov av systemiska kortikosteroider jämfört med oförändrad dos av inhalationssteroid. Däremot visade en subanalys av vuxna patienter att fyra gånger så hög dos vid exacerbation gav ett mindre behov av systemiska steroider jämfört med oförändrad dos (10). Baserat på dessa resultat gavs åtgärden att ge fyra gånger den normala dosen av inhalationssteroid hos vuxna patienter med astma en medelhög prioritering i Socialstyrelsens riktlinjer (5), medan en dubbling av dosen inte rekommenderas överhuvudtaget.

Administration

De inhalatorer som används mest vid behandling med inhalationssteroider ger en relativt central deponering av läkemedlet. Det har nu tillkommit inhalatorer som ger en mer perifer deponering genom att man använder en drivgas med andra egenskaper än den som traditionellt använts vid spraybehandling av astma.

Effekten av att byta till inhalationssteroid med mer perifer deposition har studerats i fem studier, varav en är en systematisk översikt (11–15). Studierna visar inga signifikanta skillnader vad gäller exacerbationer, lungfunktion eller dagar utan astmasymtom hos patienter som erhåller inhalationssteroid med inhalator som ger en mer perifer deponering jämfört med inhalator som ger en mer central deponering av läkemedlet. I en observationsstudie ses dock en bättre effekt avseende astmakontroll vid behandling med inhalationssteroid med perifer deposition jämfört med inhalationssteroid med central deposition (15).

Olika preparat

Fem olika sorters inhalationssteroider har använts vid astma och en sjätte substans, flutikasonfuroat, har precis blivit godkänd. Flutikasonfuroat finns i Sverige bara godkänt tillsammans med en långverkande beta-2-agonist – vilanterol. Preparatet ges en gång per dag. Dos-responsförhållandet är inte lika utrett som för övriga substanser men en flutikasonfuroatdos på 92 µg bör räknas som medelhög medan 184 µg är en hög inhalationssteroiddos (16,17). Ett förslag på dos-effektförhållande mellan olika inhalationssteroider presenteras i behandlingsrekommendationen, Tabell II.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Slutsatser

- Inhalationssteroider ska huvudsakligen ges regelbundet och inte periodiskt.
- Astmapatienter som har otillräcklig effekt av enbart vid behovs-behandling med kortverkande beta-2-agonist ska i första hand ha tillägg av inhalationssteroid och inte kombinationsbehandling med inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist.
- Dubblering av inhalationssteroiddos verkar inte ha effekt vid hotande exacerbation, däremot kan en fyrfaldig dosökning prövas hos vuxna patienter med hotande exacerbationer.
- Det saknas ännu tillräckligt med data för att kunna bedöma huruvida inhalatorer som ger en mer perifer deponering ger några avgörande fördelar mot traditionella inhalatorer vid behandling med inhalationssteroider vid astma.
- De doser som ges vid behandling med flutikasonfuroat motsvarar en medelhög till hög dos inhalationssteroid.

Referenser

1. Läkemedelsverket. Farmakologisk behandling vid astma – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2007;18 Suppl 1:3–27.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Report, updated 2014. Available from: www.ginasthma.org
3. Janson C, de Marco R, Accordini S, et al. Changes in the use of anti-asthmatic medication in an international cohort. *Eur Respir J*. 2005;26:1047–55.
4. Lisspers K, Ställberg B, Janson C, et al. Sex-differences in quality of life and asthma control in Swedish asthma patients. *J Asthma*. 2013;50:1090–5.
5. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL, 2014 <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19602/2014-11-18.pdf>
6. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD009611.
7. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1392–7.
8. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of budesonide/formoterol combination therapy versus budesonide alone on airway dimensions in asthma. *Respirology*. 2012;17(4):639–46.
9. Nathan RA, D'Urzo A, Blazhko V, et al. Safety and efficacy of fluticasone/formoterol combination therapy in adolescent and adult patients with mild-to-moderate asthma: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2012;12:67.
10. Quon BS, Fitzgerald JM, Lemiere C, et al. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD007524.
11. Lasserson TJ, Cates CJ, Lasserson EH, et al. Fluticasone versus 'extra-fine' HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
12. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, et al. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy*. 2007;62:1182–8.
13. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, et al. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J*. 2007;29:682–9.
14. Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A, et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med*. 2009;103:41–9.
15. Barnes N, Price D, Colice G, et al. Asthma control with extrafine-particle hydrofluoroalkane-beclomethasone vs. large-particle chlorofluorocarbon-beclomethasone: a real-world observational study. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1521–32.
16. Woodcock A, Bleecker ER, Lötvalld J, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. *Chest*. 2013;144(4):1222–9.
17. Global Initiative for Asthma (GINA). Correction to wording about fluticasone furoate/vilanterol in GINA 2014 Global Strategy for Asthma Management and Prevention and Online Appendix 2014. <http://www.ginasthma.org/Errata-and-Updates/>



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Beta-2-stimulerare

Karin Strandberg

Sammanfattning

Beta-2-stimulerare (beta-2-agonister) är de i särklass vanligaste luftrörsvidgande läkemedlen vid astma och kan utifrån sin effektduration delas in i kortverkande (4–6 timmar), långverkande (cirka 12 timmar) och ultralångverkande (cirka 24 timmar). I dagsläget är det endast kortverkande och långverkande beta-2-stimulerare som används för astmabehandling i Sverige. De i Sverige använda kortverkande beta-2-stimulerarna är salbutamol och terbutalin. De långverkande beta-2-stimulerare som används är formoterol och salmeterol. Formoterol har förutom sin långa effektduration även en snabbt insättande bronkvidgande effekt.

Långverkande beta-2-stimulerare har en väl dokumenterad god effekt vid underhållsbehandling av astma men ska endast ges i kombination med inhalationssteroider, och då helst i samma inhalator för att undvika monoterapi med enbart den långverkande beta-2-stimuleraren. Tillägg av långverkande beta-2-stimulerare till barn och vuxna astmatiker som behandlas med inhalationssteroider ger ingen ökad risk för allvarliga biverkningar eller oönskade effekter. Kortverkande beta-2-stimulerare har ingen plats vid underhållsbehandling. Vid tillfälliga astmabesvär kan kortverkande beta-2-stimulerare eller formoterol ges. Beta-2-stimulerare ska i första hand alltid ges som inhalation även vid svåra astmaanfall. Toleransutvecklingen mot beta-2-stimulerare har sannolikt ingen klinisk betydelse vad gäller den bronkvidgande effekten medan toleransutveckling gentemot den skyddande effekten mot bronkkonstriktiva stimuli är mer oklar.

Bakgrund

Beta-2-stimulerare (beta-2-agonister) är effektiva bronkdilaterare och utgör en av hörnstenarna vid behandling av astma. Den viktigaste effekten av beta-2-stimulerare vid behandling av luftvägsobstruktion är sannolikt relaxation av den glatta bronkialmuskulaturen som har rikligt med beta-2-receptorer från trakea ut i terminala bronkioler. År 1903 rapporterades att subkutana injektioner med binjureextrakt hade extremt bra effekt vid akut astma, 1929 provades i England adrenalininhalationer mot astma och på 40-talet kom isoprenalin, ett syntetiskt noradrenalin. Den farmakologiska utvecklingen har sedan gått mot mer beta-2-selektiva läkemedel för att minska de biverkningar som stimulering av alfa-receptorer och beta-1-receptorer ger i form av till exempel vasokonstriktion och hjärtklappning. Beta-2-receptorer finns inte bara på glatta muskelceller utan även på lungepitelceller och endotelceller, typ II-celler och mastceller (1). Olika kliniska studier har visat divergerande resultat angående långverkande beta-2-stimulerares effekt på antalet inflammatoriska celler i blod och luftvägar. I en metaanalys omfattande 32 studier och

1 105 försökspersoner som gjordes för att undersöka en eventuell antiinflammatorisk effekt av långverkande beta-2-stimulerare, kunde inte någon minskning av antalet inflammatoriska celler *in vivo* påvisas (2). Det är väl belagt i kliniska studier att det är effektivare att lägga till en långverkande beta-2-stimulerare än att öka steroiddosen för att minska risken för astmaexacerbationer (3).

Beta-2-stimulerare kan utifrån sin effektduration delas in i kortverkande (4–6 timmar), långverkande (cirka 12 timmar) och ultralångverkande (cirka 24 timmar). I dagsläget är det endast kortverkande och långverkande beta-2-stimulerare som rekommenderas för astmabehandling medan de ultralångverkande ingår i behandlingsarsenalen för KOL. De kortverkande rekommenderas för lindring av tillfälliga astmasymtom men ska inte användas för underhållsbehandling då istället långverkande beta-2-stimulerare rekommenderas, och då alltid tillsammans med inhalationssteroider. I Sverige används för astmabehandling två snabbverkande beta-2-stimulerare (salbutamol och terbutalin) och två långverkande beta-2-stimulerare (salmeterol och formoterol). Orsaken till den längre effektdurationen är sannolikt den högre fettlösligheten hos de långverkande beta-2-stimulerarna, som också är högggradigt beta-2-selektiva. Salmeterol är en partiell agonist medan formoterol är i det närmaste en full agonist. Formoterol har även snabbt insättande effekt och kan därför användas vid akuta astmabesvär.

”Beta-2-agonister utgör en av hörnstenarna i astmabehandling”

Beta-2-stimulerare vid behov

Enligt Läkemedelsverkets rekommendationer från 2007 ska de selektiva beta-2-stimulerarna kombineras med inhalationssteroider då de ges som underhållsbehandling. Snabbverkande beta-2-stimulerare (terbutalin, salbutamol, formoterol) kan användas vid behov som enda läkemedel för symtomlindring vid lindrig astma. Sedan 2006 är kombinationen formoterol/budesonid godkänd för att kunna användas för såväl underhållsbehandling som ”vid behovs-medicinering”, vilket innebär att den fasta kombinationen ges som regelbunden underhållsbehandling, men även som tillägg vid behov istället för en snabbverkande beta-2-stimulerare. I en Cochranerapport från 2013 (4) omfattande fyra studier med 9 130 patienter från 12 år och uppåt, konkluderades att patienter som använder en fast kombination med formoterol/budesonid både för underhållsbehandling och vid behovs-behandling har färre astmaexacerbationer jämfört med de patienter som står på en högre underhållsdos med steroid i form av antingen salmeterol/flutikason eller formoterol/budesonid, och som vid behov endast tar kortver-

kande beta-2-stimulerare. Till skillnad mot för bara ett par decennier sedan ges beta-2-stimulerare i första hand alltid i form av inhalation även vid svår akut astma. Vad gäller intravenös behandling med beta-2-stimulerare vid akut astma hos barn och vuxna är det oklart om det ger någon fördel överhuvudtaget jämfört med enbart inhalation (5).

”Beta-2-stimulerare ges i första hand i form av inhalation”

Underhållsbehandling med långverkande beta-2-stimulerare

I och med introduktionen av de långverkande beta-2-stimulerarna förändrades terapirekommendationerna. I Cochrane-rapporter från 2006 (6) och 2010 (7) fann man övertygande stöd för att långverkande beta-2-stimulerare har en positiv effekt på lungfunktion, symtom, behov av tillfällig extra-medicinering samt på livskvalitet vid underhållsbehandling av astma hos ungdomar och vuxna som står på inhalationssteroider. Däremot kunde man hos barn < 12 år inte finna att kombinationsterapi ledde till någon signifikant minskad, utan snarare en tendens till ökad, risk för astmaexacerbationer.

Sammanställning av tre studier, varav en med enbart vuxna patienter (50 patienter) och två med både vuxna och barn (1 153 patienter), visar att vid astma hos barn och vuxna som kräver behandling med kortverkande beta-2-stimulerare minst två gånger per vecka, ses ingen fördel med kombinationsbehandling (inhalationssteroid + långverkande beta-2-stimulerare) jämfört med enbart inhalationssteroid, vad gäller symtomkontroll eller att förebygga astmaexacerbationer. Däremot ses en viss förbättring av lungfunktionen (2–9 procentenheter för FEV1) och i en av studierna en mer gynnsam effekt på hälsorelaterad livskvalitet för kombinationsbehandling jämfört med inhalationssteroidbehandling (8,9,10). Effekten av tilläggsbehandling med långverkande beta-2-stimulerare hos vuxna astmatiker som redan står på regelbunden behandling med enbart inhalationssteroid har utvärderats i två systematiska översikter (7,11) och visar en minskad risk för exacerbationer som kräver systemisk steroidbehandling. Dessutom ses en symtomförbättring med en genomsnittlig förändring i andelen symtomfria dagar med 12 procentenheter och en

förbättrad lungfunktion med en genomsnittlig förändring i FEV1 med 111 ml. Tillägg av långverkande beta-2-stimulerare innebär ingen ökad risk för allvarliga biverkningar eller oönskade effekter.

Tre systematiska översikter (11–13) visar att vid astma hos barn ≥ 6 år som behandlas med inhalationssteroid med otillräcklig effekt, ger tilläggsbehandling med långverkande beta-2-stimulerare inte någon minskning av exacerbationer som kräver systemisk steroidbehandling, eller någon minskning av sjukhusinläggningar. Inte heller någon symtomlindring kan påvisas, men däremot en förbättrad lungfunktion med en genomsnittlig förändring i FEV1 på 80 ml. Tillägg av långverkande beta-2-stimulerare till barn ger ingen ökad risk för biverkningar eller oönskade effekter.

Säkerhetsaspekter

I en Cochrane-rapport från 2014 (14) sammanställs sex tidigare Cochrane-rapporter med fem nyare studier angående säkerhet vid regelbunden användning av formoterol eller salmeterol, totalt omfattande 70 980 patienter. Studierna omfattar dels behandling med formoterol eller salmeterol som monoterapi, dels behandling med formoterol eller salmeterol i kombination med inhalationssteroid. Väldigt få dödsfall rapporteras i kombinationsterapistudierna, men studiedesignen i dessa skiljer sig från dem i monoterapistudierna varför författarna till Cochrane-rapporten bedömer att någon slutsats om eventuell skillnad mellan monoterapi och kombinationsterapi inte kan dras. Icke-fatala allvarliga händelser är ökade hos vuxna som får salmeterol som monoterapi (OR 1,14 [95 % KI 1,01–1,28], 30 196 patienter) medan ingen signifikant ökning kan ses vid monoterapi med formoterol (OR 1,26 [95 % KI 0,78–2,04], 5 758 patienter), formoterolkombination (OR 0,99 [95 % KI 0,77–1,27], 11 271 patienter) eller salmeterolkombination (OR 1,15 [95 % KI 0,91–1,44], 13 447 patienter). Vid direkta jämförelser mellan salmeterol och formoterol ses ingen skillnad i risk för icke-fatal händelse hos vuxna. Däremot drar författarna till Cochrane-rapporten slutsatsen att i de fall tillägg av formoterol eller salmeterol till inhalationssteroid förbättrar symtomkontrollen, är det säkrare att ge den långverkande beta-2-stimuleraren tillsammans med steroid i samma inhalator för att undvika risken att patienten fortsätter med långverkande beta-2-stimulerare som monoterapi. Författarna påpekar samtidigt att det är oklart exakt hur mycket säkrare det är. Samma slutsatser drar författarna till en översiktsartikel/debattartikel i Lancet 2013 (15).



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Toleransutveckling

För beta-adrenerga receptorer liksom för andra 7-TM-receptorer (membranreceptorer vars proteinkedja passerar cellmembranet sju gånger) utvecklas tolerans mot effekter av receptorstimulering. Den kliniska betydelsen av denna toleransutveckling har diskuterats. Vissa studier har visat en minskning av kortverkande beta-2-stimulerares skyddande effekt mot bronkkonstriktion orsakad av histamin, metakolin och adenosin. Liknande toleransutveckling för dessa stimuli har visats även för salmeterol. Tolerans mot skyddseffekt mot ansträngningsutlöst bronkkonstriktion har visats både för salmeterol (16) och formoterol (17). Toleransutveckling vad gäller bronkdilaterande effekter av långverkande beta-2-stimulerare tycks dock vara minimal och sakna klinisk betydelse (16).

Referenser

1. Johnson M. Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonists. *Paediatr Respir Rev.* 2001;2(1):57–62.
2. Sindi A, Todd DC, Nair P. Antiinflammatory effects of long-acting beta2-agonists in patients with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2009;136(1):145–54.
3. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Apr 14;(4).
4. Kew KM, Karner C, Mindus SM, et al. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 16;12.
5. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, et al. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12.
6. Walters EH, Walters JA, Gibson MD. Inhaled long acting beta agonists for stable chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD0011385.
7. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, et al. Addition of long-acting β_2 -agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD005535.
8. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of budesonide/formoterol combination therapy versus budesonide alone on airway dimensions in asthma. *Respirology.* 2012;17(4):639–46.
9. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. The OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(8 Pt 1):1392–7.
10. Nathan RA, D'Urzo A, Blazhko V, et al. Safety and efficacy of fluticasone/formoterol combination therapy in adolescent and adult patients with mild-to-moderate asthma: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med.* 2012;12:67.
11. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, et al. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev:* John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
12. Ni Chroinin M, Lassersson TJ, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007949.
13. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med.* 2010;362(11):975–85.
14. Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M, et al. The Cochrane Library 2014;(2):1–94. www.thecochranelibrary.com.
15. Cockcroft DW, Sears MR. Are inhaled longacting β_2 -agonists detrimental to asthma? *Lancet Respir Med.* 2013;1(4):339–46.
16. Larj MJ, Bleeker ER. Effects of β_2 -agonists on airway tone and bronchial responsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(6 Suppl):S304–12. Review.
17. García R, Guerra P, Feo F, et al. Tachyphylaxis following regular use of formoterol in exercise-induced bronchospasm. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2001;11(3):176–82.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Antileukotriener

Karin Strandberg

Sammanfattning

Leukotriener är viktiga mediatorer för inflammation vid astma. Leukotrienernas effekter i andningsvägarna förmedlas via CysLT1-receptorer. I Sverige används endast montelukast, en CysLT1-blockerare, för astma-behandling. Vid monoterapi är inhalationssteroider överlägsna antileukotriener vad gäller att minska risken för astmaexacerbationer, förbättra lungfunktionen och minska astmasymtomen. Som tillägg till inhalationssteroid är antileukotriener mindre effektiva än beta-2-stimulerare vad gäller minskning av exacerbationer, men ger sannolikt bättre skydd mot ansträngningsutlöst bronkospasm.

Bakgrund

Leukotriener är viktiga mediatorer vid astma och produceras av eosinofiler, mastceller och makrofager som medverkar vid den kroniska inflammationen vid astma. Leukotriener bildas genom metabolism av arakidonsyra med hjälp av enzymet 5-lipoxigenas (5-LO). Vid astma har B-leukotrienerna C₄, D₄ och E₄ betydelse. På grund av en cysteinylgrupp i sin struktur kallas de cysteinylleukotriener och deras effekt förmedlas via cysteinylleukotrienreceptorer. Leukotrienproduktionen ökar vid exposition för allergener och vid akut astma. I andningsvägarna orsakar cysteinylleukotrienerna kontraktion av glatt muskulatur, ökad slemproduktion, slemhinnesvullnad och ansamling av eosinofila leukocyter. Man känner till två undertyper av cysteinylleukotrienreceptorer: CysLT1 och CysLT2. Leukotrienernas effekter i andningsvägarna förmedlas via CysLT1-receptorer. Två klasser av antileukotriener har använts för kliniskt bruk: CysLT1-blockerare (montelukast, zafirlukast, pranlukast) och 5-LO-hämmare (zileuton) (1). I Sverige används endast montelukast för astmabehandling. Antileukotriener minskar den bronkiella reaktiviteten för ett flertal stimuli som ansträngning, acetylsalicylsyra och allergener. Antileukotriener har i olika studier också visats minska antalet eosinofiler i perifert blod, sputum och bronksköljvätska.

Montelukast har tidigare rekommenderats för användning vid måttligt svår astma som ett möjligt alternativ till långverkande beta-2-stimulerare då enbart inhalationssteroid inte ger fullgod astmakontroll. Det terapeutiska svaret på montelukast varierar stort mellan olika patienter och det är svårt att förutsäga vilka patienter som kommer att ha nytta av behandlingen.

Jämförelse mellan antileukotriener och inhalationssteroider

I en Cochrane-rapport från 2012 (2) visades att astmapatienter som behandlas med enbart antileukotriener löper större risk att drabbas av en exacerbation än de patienter som behandlas med enbart inhalationssteroid (6 077 patienter;

RR 1,51 [95 % KI 1,17–1,96]), och skillnaden var större vid måttlig astma (RR 2,03 [95 % KI 1,41–2,91]) jämfört med vid lindrig astma (RR 1,25 [95 % KI 0,97–1,61]). Ingen skillnad sågs mellan olika åldersgrupper. Skillnader till inhalationssteroidernas fördel sågs även för sekundära utfallsvariabler som sjukhuskrävande exacerbationer, förändring i FEV1 och andra lungfunktionsparametrar, astmasymtom, nattliga uppvaknanden, livskvalitet och antal symtomfria dagar. Sammanfattningsvis är inhalationssteroider överlägsna antileukotriener vid monoterapi hos barn och vuxna med astma.

”Leukotriener är viktiga mediatorer för inflammation vid astma”

Tillägg av antileukotrien till inhalationssteroid

I två Cochrane-rapporter omfattande 13 randomiserade kontrollerade studier (3,4) har effekten av tilläggsbehandling med leukotrienhämmare hos personer med astma som redan står på regelbunden behandling med enbart inhalationssteroider utvärderats. Fyra av de ingående studierna är utförda i en pediatrik population (6–18 år) medan de övriga nio studierna består av en blandpopulation av barn och vuxna. Sammanställningen visar ingen förbättrad livskvalitet, ingen minskad exacerbationsrisk eller symtomlindring hos de patienter som fått tilläggsbehandling med antileukotrien, men däremot en minskad användning av beta-2-stimulerare vid behov med 0,15 färre puffar per dag samt en förbättrad (dock ej signifikant) lungfunktion med ökning av PEF med 7,7 l/min.

Antileukotriener eller långverkande beta-2-stimulerare som tillägg?

I en Cochrane-rapport från 2014 (5) jämfördes effekten av tillägg av långverkande beta-2-stimulerare med tillägg av antileukotriener till astmatiker som trots behandling med inhalationssteroider inte hade astman under kontroll. Exacerbationsrisken visades vara lägre hos patienter som behandlades med inhalationssteroid i kombination med långverkande beta-2-stimulerare jämfört med dem som behandlades med inhalationssteroid i kombination med leukotrienhämmare (5 923 vuxna och 334 barn; RR 0,87 [95 % KI 0,76–0,99]). Typ av antileukotrien, steroiddos eller patientens ålder hade ingen signifikant inverkan på resultatet. Tillägg av långverkande beta-2-stimulerare gav jämfört med tillägg av antileukotrien en större förbättring av lungfunktion, symtom och, i viss mån, livskvalitet. Tillägg av antileukotrien föreföll dock bättre när det gällde att förebygga ansträngningsutlöst bronkospasm (tre studier, 1 625 vuxna; RR 1,12 [95 % KI 1,04–1,20]). De flesta pa-

tienter var mer nöjda med långverkande beta-2-stimulerare i kombination med inhalationssteroid än med antileukotrien i kombination med inhalationssteroid.

Vid astma hos barn som behandlas med inhalationssteroid med otillräcklig effekt tycks tilläggsbehandling med långverkande beta-2-stimulerare jämfört med tilläggsbehandling med antileukotrien, eller dosökning av inhalationssteroid, ge en bättre effekt på ett kombinationsmått bestående av exacerbationer, astmakontroll dagar och FEV1 (6–8).

”Biverkningsprofilen för leukotrienhämmare är välkänd”

Antileukotriener vid kombinationsbehandling

Effekten av leukotrienhämmare som tillägg till kombinationsbehandling med inhalationssteroid och långverkande beta-2-stimulerare har utvärderats i två randomiserade kontrollerade studier och tre observationsstudier (9–13). Fyra av dessa studier har inkluderat enbart vuxna (9–12), medan en studie har inkluderat både vuxna och barn (13). Slutsatserna baseras på 153 personer för effekt på livskvalitet, 6 250 personer för effekt på symtom och 448 personer för effekt på lungfunktion. Interventionsgrupperna behandlades med inhalationssteroid i kombination med långverkande beta-2-stimulerare med tillägg av antileukotrien, medan kontrollgrupperna fick kombinationsbehandling med inhalationssteroid och långverkande beta-2-stimulerare. Studierna visar sammanfattningsvis att tilläggsbehandling med antileukotrien ger en ökad livskvalitet hos astmapatienter med rinit, minskade astmasymtom och en förbättrad lungfunktion. Skillnaden i behandlingseffekt mellan astmapatienter med och utan samtidig rinit är dock inte helt klar och det saknas vetenskapligt underlag för att utvärdera biverkningar och oönskade effekter.

Antileukotriener vid akut astma

I en Cochranerapport från 2012 baserad på tio studier (470 barn och 1 470 vuxna) kunde ingen fördel påvisas med tillägg av antileukotriener till standardbehandling med peroral steroider, inhalation av beta-2-stimulerare och syrgas vid akut astma hos barn och vuxna (14).

Säkerhetsaspekter

Biverkningsprofilen för leukotrienhämmare är välkänd. De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling med antileukotriener är infektion, astma, nasofaryngit, huvudvärk samt illamående. De studier som finns tyder inte på att tilläggsbehandling med antileukotriener innebär någon ökad risk för allvarliga biverkningar eller oönskade effekter. Biverkningarna av montelukast är få, vanligast är huvudvärk och magsmärtor.

Referenser

1. Scott JP, Peters-Golden M. Antileukotriene agents for the treatment of lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:538–44.
2. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD002314y.
3. Ducharme F, Schwartz Z, Hicks G, et al. Addition of antileukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003133.
4. Chauhan BF, Ducharme FM. 2013. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev: John Wiley & Sons, Ltd.*
5. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD003137.
6. Ni Chroinin M, Lasseresson TJ, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007949.
7. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, et al. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.*
8. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med.* 2010;362:975–85.
9. Dupont L, Potvin E, Korn D, et al. Improving asthma control in patients suboptimally controlled on inhaled steroids and long-acting beta2-agonists: addition of montelukast in an open-label pilot study. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:863–9.
10. Keith PK, Koch C, Djandji M, et al. Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids alone or inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (the RÁDAR trial). *Can Respir J.* 2009;16(SupplA):17A–31A.
11. Patel YA, Patel P, Bavadia H, et al. A randomized, open labeled, comparative study to assess the efficacy and safety of controller medications as add on to inhaled corticosteroid and long-acting beta2 agonist in the treatment of moderate-to-severe persistent asthma. *J Postgrad Med.* 2010;56:270–4.
12. Snowise NG, Clements D, Ho SY, et al. Addition of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor to an inhaled corticosteroid (ICS) or an ICS/long-acting beta-2-agonist combination in subjects with asthma. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:1663–74.
13. Korn D, Van den Brande P, Potvin E, et al. Efficacy of add-on montelukast in patients with non-controlled asthma: a Belgian open-label study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:489–97.
14. Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD006100.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Barnastma

Jon R Konradsen

Sammanfattning

I detta dokument redovisas bakgrundsdokumentationen för Läkemedelsverkets nya rekommendation för underhållsbehandling av astma hos barn. Målsättningen med underhållsbehandling av astma är att barnet ska ha en fullgod astmakontroll, klara vardagsaktiviteter utan besvär och inte ha några nattliga symtom. Det är endast vid kraftig ansträngning, luftvägsinfektion eller kontakt med ämnen som barnet inte tål som lindriga besvär bör accepteras. Lungfunktionen ska behållas normal och medicineringen ska inte ge besvärande biverkningar. Barnets besvär av sin astmasjukdom är fortfarande utgångspunkten för den behandling barnet bör erbjudas. Vid återkommande eller kontinuerliga besvär rekommenderas, som tillägg till kortverkande beta-2-stimulerare, behandling med inhalationssteroider till såväl förskolebarn som till skolbarn. Leukotrienhämmare kan övervägas som alternativ eller som tilläggsbehandling till inhalationssteroider. Till barn äldre än 4 år kan också tillägg av långverkande beta-2-stimulerare vara en möjlighet. Till skolbarn med särskilt svår astma kan flera olika behandlingsalternativ bli aktuella, såsom omalizumab, temperaturreglerat laminärt luftflöde – Airsonett, teofyllin och behandling med makrolidantibiotika.

Inledning

De nya rekommendationerna från Läkemedelsverket för behandling av astma hos barn baserar sig på terapirekommendationer från Barnläkarföreningens sektion för Barn- och ungdomsallergologi (www.barnallergisektionen.se) samt remissversionen av Socialstyrelsens nya Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL som publicerades hösten 2014 (1). I detta bakgrundsdokument redovisas ett urval av det vetenskapliga underlaget för underhållsbehandling av astma hos förskolebarn och skolbarn.

Periodisk behandling av förskolebarn

Till förskolebarn med svårare infektionsslösta obstruktiva besvär kan periodisk behandling med inhalationssteroider eller leukotrienhämmare övervägas. Det vetenskapliga underlaget är inte helt entydigt, men behandlingsrekommendationen baserar sig på följande bakgrundsdokumentation.

Inhalationssteroider

Effekten av periodvis behandling med inhalationssteroider vid episodiska obstruktiva besvär hos förskolebarn har utvärderats i en systematisk översikt och i ytterligare tre randomiserade kontrollerade studier (2–5). Interventionsgrupperna bestod av förskolebarn med lindriga till svåra episodiska astmabesvär som behandlades med inhalations-

steroider, och kontrollgrupperna fick placebo. En sammanställning av resultaten visar att hos förskolebarn med episodiska astmabesvär ger behandling med inhalationssteroider i samband med exacerbation lindrigare symtom jämfört med placebo, men ingen säkerställd minskad risk för besök på akutmottagning eller sjukhusinläggning, inget säkerställt minskat behov av orala steroider eller ökat antal symtomfria dagar. Behandling med inhalationssteroider föredras dock i större utsträckning av föräldrar, jämfört med placebo. I en av studierna (5) fick förskolebarn med virusutlösta astmabesvär periodisk behandling med nebuliserat flutikason i högdos (1 500 µg flutikason per dag i 10 dagar). Med denna intensiva behandling kunde man påvisa en reduktion i antalet perorala steroidkurer jämfört med placebo, men behandlingen påverkade långtillväxten.

”Barnets besvär av sin sjukdom är utgångspunkt för den behandling som bör erbjudas”

Leukotrienhämmare

Effekten av periodvis behandling med leukotrienhämmare har analyserats i fyra randomiserade kontrollerade studier (4,6-9). Interventionsgrupperna fick leukotrienhämmare och kontrollgrupperna fick placebo i perioder vid luftvägsinfektioner, i tillägg till inhalation av beta-2-stimulerare. Resultaten är inte entydiga, men man har kunnat visa att periodisk behandling med leukotrienhämmare, jämfört med placebo, gav en minskning av akuta läkarbesök på grund av astma, symtomlindring, reduktion av behovet av beta-2-agonister och en minskning av frånvaro från förskola/skola. Däremot har man inte påvisat något minskat behov av perorala steroider och ingen skillnad i antal symtomfria dagar.

I en av ovan nämnda studier (4) jämfördes intermittenta behandling med budesonid och montelukast. Man hittade inga signifikanta skillnader mellan budesonid- och montelukastgrupperna i den studien. Båda behandlingsalternativen minskade symtomens svårighetsgrad, men antal besvärsfria dagar ökade inte. Både budesonid och montelukast hade störst möjlighet att fungera om barnet hade positivt astmaprediktivt index (astma hos förälder, atopiskt eksem, allergisk sensibilisering, förhöjda eosinofiler i blod eller besvär mellan infektionerna). Vid negativt astmaprediktivt index (renodlad infektionsastma) sågs en siffermässig förbättring, men effekten var inte längre statistiskt signifikant vilket kan bero på att studien inte var dimensionerad för analyser av undergrupper.

Kontinuerlig behandling av förskolebarn

Till förskolebarn som har symptom mellan de infektionsutlösta episoderna, återkommande infektionsutlösta besvär mer än en gång per månad under flera månader, eller svåra astmaanfall, rekommenderas i första hand underhållsbehandling med låg till medelhög dos inhalationssteroid. Kontinuerlig behandling med leukotrienhämmare är ett alternativ till inhalationssteroid i låg dos, men det går inte att förutspå vilka patienter som eventuellt svarar på de olika behandlingsalternativen (10). Indikationen för daglig behandling ökar om barnet visar tecken på atopi eller annan allergisk sjukdom.

”Indikationen för daglig behandling ökar om barnet visar tecken på allergisk sjukdom”

Inhalationssteroider

Effekten av denna behandling har utvärderats i en systematisk översikt och resultaten visar att behandlingen ger minskad risk för exacerbationer och en minskad risk för sjukfrånvaro på grund av exacerbationer. Resultaten talar också för att behandlingen lindrar symptomen, ger en minskad användning av luftvägsvidgande läkemedel och en förbättring av lungfunktion (11). Underhållsbehandling med inhalationssteroider kan ge en tillfällig påverkan på längdtillväxten under första behandlingsåret, vilket i så fall innebär en kortare slutlängd (vuxenlängd) på ungefär 1 cm (12).

Leukotrienhämmare

Effekten av regelbunden behandling med leukotrienhämmare till denna åldersgrupp har studerats i en randomiserad kontrollerad studie (13). Interventionsgruppen fick leukotrienhämmare dagligen i ett år och kontrollgruppen fick placebo. Resultaten visar att behandlingen reducerade frekvensen av exacerbationer med 32 % (från 2,3 till 1,6 exacerbationer per år). En jämförelse av effekten av kontinuerlig behandling, episodisk behandling och placebo har också publicerats (8). Denna studie visade ingen effekt av behandlingen på exacerbationer, men kontinuerlig behandling med leukotrienhämmare gav lindrigare symptom, och både kontinuerlig och periodisk behandling gav reducerat behov av inhalationer med beta-2-agonister.

Kombination av inhalationssteroid och leukotrienhämmare

Om barnet har kvarstående besvär trots regelbunden behandling bör behandling med inhalationssteroid i låg till medelhög dos kombineras med leukotrienhämmare. Effekten av denna behandling har utvärderats i en studie på förskolebarn (14) och i en systematisk översikt av studier i åldersgruppen 5–18 år (15). Hos förskolebarn med okontrollerad

astma trots behandling med inhalationssteroider kan tilläggsbehandling med leukotrienhämmare ge en minskad andel dagar med försämrad astma (sågs bara hos pojkar 2–5 år) och ett minskat antal oplanerade läkarbesök jämfört med ordinarie behandling. Ingen effekt på lungfunktion eller sjukfrånvaro har påvisats jämfört med behandling med enbart inhalationssteroid.

Långverkande beta-2-stimulerare

Från fyra års ålder kan man lägga till långverkande beta-2-agonist till barn med kvarstående besvär trots regelbunden behandling med inhalationssteroider. I metaanalyser av studier på barn från 4 till 18 års ålder (16–18) har denna behandling inte visat sig ha någon effekt på exacerbationer eller dagliga symptom jämfört med fortsatt behandling med samma eller ökad dos inhalationssteroid. Behandlingen kan ge en minskad användning av vid behovs-inhalationer med kortverkande beta-2-stimulerare med 0,11 färre puffar per dag, och den ger mindre påverkan på längdtillväxten jämfört med då man ökar dosen inhalationssteroid.

Underhållsbehandling av astma till barn ≥ 6 år

Från ungefär sex års ålder är underhållsbehandling av astma lik behandlingen av astma hos vuxna, även om läkemedelsdoserna kan skilja sig åt.

Inhalationssteroider

Till barn med återkommande astmabesvär > 2 gånger per vecka rekommenderas att underhållsbehandling inleds med inhalationssteroid i låg till medelhög dos. Leukotrienhämmare kan användas som alternativ, 5 mg från 6 års ålder och 10 mg från 15 år. Underhållsbehandling bör också övervägas om barnet är sensibiliserat mot perenna allergener (framför allt pälsdjur eller kvalster), då dessa barn kan ha pågående inflammation i luftvägarna utan uttalade symptom.

Det vetenskapliga underlaget för att rekommendera regelbunden istället för periodisk behandling med inhalationssteroider har redovisats i en systematisk översikt (19). Översikten omfattade sex randomiserade kontrollerade studier varav fyra var barnstudier. Patienterna i interventionsgruppen fick periodisk behandling med inhalationssteroid medan patienterna i kontrollgruppen fick daglig behandling med inhalationssteroid. Periodisk behandling med inhalationssteroider ger, jämfört med regelbunden behandling, färre symptomfria dagar (i genomsnitt 9 % mindre andel symptomfria dagar, 95 % KI 0,14–0,04), ett större behov av daglig behandling med beta-2-stimulerare med i genomsnitt 0,12 fler inhalationer per dag (95 % KI 0,00–0,23), men en mindre påverkan på längdtillväxten. Barnen som fick periodisk behandling var i genomsnitt 0,41 cm längre (95 % KI 0,13–0,69) än de som fick regelbunden behandling. Ingen skillnad på livskvalitet har påvisats, och studierna talar också för att det inte är någon skillnad i risk för exacerbationer eller besök på akutmottagning, även om det vetenskapliga underlaget för dessa utfallsvariabler är begränsat.

Kombinationsbehandling

Hos patienter som *inte sedan tidigare* har regelbunden astmabehandling uppvisar kombinationsbehandling med inhalationssteroid och långverkande beta-2-stimulerare ingen fördel när det gäller att förebygga exacerbationer eller uppnå symtomkontroll jämfört med enbart inhalationssteroidbehandling (20–22). Behandling av astma bör därför inte inledas med kombinationspreparat.

Till barn som har otillräcklig astmakontroll trots underhållsbehandling med inhalationssteroider rekommenderas att man kombinerar inhalationssteroid i låg till medelhög dos (motsvarande högst 400 µg budesonid/dag) med långverkande beta-2-agonist och/eller leukotrienhämmare.

Långverkande beta-2-stimulerare

Effekten av tilläggsbehandling med långverkande beta-2-stimulerare hos barn med astma som redan står på regelbunden behandling med enbart inhalationssteroid har utvärderats i tre systematiska översikter (23–25). Interventionsgrupperna har fått tillägg av långverkande beta-2-stimulerare till inhalationssteroid och jämförts med enbart inhalationssteroid. Vid astma hos barn som har otillräcklig effekt av enbart inhalationssteroid ger tilläggsbehandling med långverkande beta-2-stimulerare jämfört med behandling med enbart inhalationssteroid ingen ökning av astmaspecifik livskvalitet, ingen minskad risk för exacerbationer som kräver systemisk steroidbehandling, ingen minskad risk för sjukhusinläggningar på grund av astma, ingen symtomlindring men inte heller någon ökad risk för allvarliga biverkningar. Man kunde däremot påvisa en förbättrad lungfunktion med en genomsnittlig förändring i FEV1 på 80 ml (95 % KI 50–111).

Vid astma hos barn som behandlas med inhalationssteroid med otillräcklig effekt kan tilläggsbehandling med långverkande beta-2-stimulerare jämfört med tilläggsbehandling med leukotrienhämmare eller dosökning av inhalationssteroid ge en bättre effekt på ett kombinationsmått bestående av exacerbationer, astmakontroll dagar och FEV1, men det vetenskapliga underlaget för denna slutsats är begränsat.

Leukotrienhämmare

Effekten av tilläggsbehandling med leukotrienhämmare hos barn med astma som redan står på regelbunden behandling med enbart inhalationssteroid är sammanställd i två systematiska översikter (26,27). I dessa översikter sammanställs resultaten från 13 randomiserade kontrollerade studier (RCT), varav fyra är utförda i en pediatrik population och övriga RCT består av barn och vuxna. Interventionsgrupperna har fått tillägg av leukotrienhämmare medan kontrollgrupperna har fortsatt med enbart inhalationssteroider.

Vid astma hos barn som behandlas med inhalationssteroid med otillräcklig effekt ger tilläggsbehandling med leukotrienhämmare, jämfört med enbart inhalationssteroidbehandling, en minskad användning av vid-behovsbehandling med beta-2-stimulerare med 0,15 färre puffar per dag (95 % KI -0,24 – -0,05) och en förbättrad lungfunktion med en genomsnittlig förändring på 9,7 l/min vid morgon-

PEF-mätning (95 % KI 1,3–18,1). Skillnaden är dock inte av klinisk betydelse. Någon ökning av astmaspecifik livskvalitet, minskad risk för exacerbationer som kräver systemisk steroidbehandling eller effekt på symtomen är inte påvisat.

Behandlingsalternativ särskilt riktade till skolbarn med svår astma

Ungefär 5 % av alla barn med astma har bristande astmakontroll trots behandling med höga doser inhalationssteroider med tillägg av långverkande beta-2-stimulerare och/eller leukotrienhämmare, och dessa barn betraktas ha svår astma. Efter att alla identifierbara och åtgärdbara förklaringar till barnens svåra symtom har uteslutits (till exempel nedsatt följsamhet, kronisk allergenexponering, obehandlad komorbiditet), kan flera olika behandlingsalternativ vara aktuella för denna patientgrupp.

”Det är stor variation i hur patienter svarar på behandling med höga doser inhalationssteroider”

Höga doser inhalationssteroider och perorala steroider

Det är stor individuell variation i hur väl patienter svarar på behandling med höga doser inhalationssteroider, men det finns visst vetenskapligt stöd för att den har effekt hos patienter med svår astma (28), särskilt då behovet av perorala steroider kan minskas. Behandling med perorala steroider kan bli aktuellt till patienter med svår astma, till exempel vid exacerbationer eller i ett övergångsskede innan man nått full behandlingseffekt av annan insatt behandling. I takt med att behandlingsalternativen vid svår astma blivit fler och effektivare, har också behovet av systemiska steroider i underhållsbehandling av svår astma minskat. Kontinuerlig behandling med höga doser inhalationssteroider och/eller perorala steroider fordrar vaksamhet med tanke på utveckling av eventuella biverkningar av behandlingen, vilket bland annat inkluderar bedömning av om barnets tillväxt påverkats eller om andra undersökningar behöver göras för att påvisa eventuella kortisonorsakade biverkningar (till exempel högt blodtryck, binjurebarkshämning, katarakt).

Omalizumab

Omalizumab är en monoklonal IgG-antikropp som injiceras subkutant och binder till cirkulerande IgE-antikroppar. Behandlingen leder till en minskning av fritt IgE i serum, nedreglering av IgE-receptorer på mastceller och basofiler och begränsar därigenom den IgE-medierade allergiska inflammationen (29). Barn (≥ 6 år) med svår okontrollerad allergisk astma kan erbjudas behandling med omalizumab under förutsättning att deras IgE-nivåer ligger innanför det rekommenderade intervallet (30). Effekten av tilläggsbehandling med omalizumab har utvärderats i en systematisk översikt

(31) och i tre randomiserade kontrollerade studier (32–34) som har publicerats efter översikten. Interventionsgruppen har fått omalizumab som tillägg till standardbehandling vid persisterande astma. Vid svår allergisk astma som är okontrollerad trots behandling ger tilläggsbehandling med omalizumab (anti-IgE) jämfört med placebo en minskad risk för exacerbationer (OR 0,55 [95 % KI 0,45–0,69]) och ett minskat behov av inhalationssteroider. Behandling med omalizumab kan också ge en minskad användning av vid behovs-medicinering med beta-2-stimulerare, minskning av astmasymtom och förbättrad livskvalitet. Det vetenskapliga underlaget för de sistnämnda utfallsvariablerna är dock begränsat. Nackdelarna med behandlingen är att den är kostsam, den måste ges som upprepade injektioner var 14:e eller 28:e dag och det finns inget klart svar på hur länge behandlingen ska fortgå. Dessutom är det cirka 30 % av patienterna som inte svarar på behandling med omalizumab (35) varför en noggrann utvärdering av patienten före och efter 16 veckors behandling ska göras. Patienter med höga nivåer av FENO och/eller eosinofiler i blod har visat sig ha störst sannolikhet för att få effekt av behandlingen (36). Enligt klinisk erfarenhet har behandlingen också effekt på allergisk komorbiditet – såsom födoämnesallergi, eksem eller rhinokonjunktivit.

Airsonett

Airsonett är en luftrenare som skapar en allergenfri zon runt den sovande patientens andningsvägar genom ett kontinuerligt flöde av allergenfri luft. Behandlingsprincipen är att minskad exponering för luftvägsallergener resulterar i mindre allergenutlöst allergisk inflammation och förbättrad sjukdomskontroll hos patienter med luftvägsallergi (37). Två randomiserade, dubbelblinda kontrollerade studier på vuxna och barn (från 7 år) med allergisk astma har visat att behandlingen ger en förbättrad sjukdomsrelaterad livskvalitet och reducerad luftvägsinflammation (38,39). Subgruppsanalyser visade störst effekt på patienter med svårast sjukdom. Det kan därför vara indicerat att göra ett behandlingsförsök med Airsonett hos patienter med svår allergisk astma som utsätts för kronisk exponering för ”icke-åtgärdbara” allergenkällor (till exempel indirekt kattexponering eller kvalster). En noggrann utvärdering av patienten före och efter en tremånaders provperiod är nödvändig för att utvärdera behandlingseffekten.

Makrolider

Makrolider har i tillägg till en antibakteriell effekt visat sig reducera antalet neutrofiler i inducerat sputum, reducera cytokinproduktionen i luftvägsepitelet och förbättra den bronkiala hyperreaktiviteten hos patienter med astma. Detta tillsammans med möjligheten att patienter med svår astma kan vara infekterade med atypiska bakterier har gjort att makrolider har lyfts fram som ett behandlingsalternativ. Kliniska resultat från studier på vuxna är inte entydiga, men behandling med azitromycin har i några studier medfört en signifikant minskning av antalet exacerbationer och en gynnsam effekt på livskvalitet, framför allt hos patienter med icke-allergisk astma (40,41). En bidragande orsak till behandlingens effekt kan vara att makrolider reducerar elimineringen av steroider. I nuläget rekommenderas inte behandlingen generellt till barn och ungdomar med svår astma (30), men den kan ha en plats i terapin hos ett urval av patienter med svår astma där man misstänker eller har påvisat ett inslag av neutrofil inflammation (40,41). Behandlingen kan då ges i form av azitromycin 10 mg/kg, max 500 mg, 3 gånger per vecka. Man måste beakta risken för resistensutveckling, levertoxicitet, ototoxicitet och påverkan på QT-intervallet.

”Makrolider kan ha en plats i terapin hos vissa patienter med svår astma”

Teofyllin

Behandling med en låg dos teofyllin (serumkoncentration kring 30 µmol/l) har visat sig ha gynnsamma antiinflammatoriska effekter som tros bero bland annat på nedreglering av inflammationsgener, inhibition av den allergiska sen-fasreaktionen, ökad neutrofil apoptos samt ökad känslighet för steroidbehandling (42). Bronkvidgande effekter och risken för biverkningar är mycket mindre vid denna lägre dosering jämfört med behandling med högre doser som tidigare var vanligt i klinisk praxis (55–110 µmol/l). I kliniska studier, huvudsakligen på vuxna, har behandlingen visat sig kunna ge förbättrad astmakontroll och reducera antalet exacerbationer (42). Behandling kan ges med halva den rekommenderade dosen som anges i produktresumén, två gånger dagligen, och kan ha en plats i terapin till patienter med svår astma och tecken till obehandlad inflammation.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL – stöd för styrning och ledning – remissversion 2014. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2014/2014-11-18>.
2. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD001107.
3. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*. 2006;354(19):1998–2005.
4. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1127–35 e8.
5. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(4):339–53.
6. Harmanci K, Bakirtas A, Turktas I, et al. Oral montelukast treatment of preschool-aged children with acute asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2006;96(5):731–5.
7. Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):323–9.
8. Valovirta E, Boza ML, Robertson CF, et al. Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2011;106(6):518–26.
9. Nwokoro C, Pandya H, Turner S, et al. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multi-centre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(10):796–803.
10. Brand PL, Caudri D, Eber E, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1172–7.
11. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123(3):e519–25.
12. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012;367(10):904–12.
13. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):315–22.
14. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics*. 2007;120(3):e702–12.
15. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2010;95(5):365–70.
16. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting beta2-agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. *Pediatrics*. 2012;130(3):e650–7.
17. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(5):CD005535.
18. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4):CD005533.
19. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD009611.
20. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of budesonide/formoterol combination therapy versus budesonide alone on airway dimensions in asthma. *Respirology*. 2012;17(4):639–46.
21. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1392–7.
22. Nathan RA, D'Urzo A, Blazhko V, et al. Safety and efficacy of fluticasone/formoterol combination therapy in adolescent and adult patients with mild-to-moderate asthma: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2012;12:67.
23. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, et al. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD006922.
24. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med*. 2010;362(11):975–85.
25. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD007949.
26. Ducharme F, Schwartz Z, Hicks G, et al. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD003133.
27. Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD009585.
28. Adams NP, Bestall JC, Jones P, et al. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD003534.
29. Humbert M, Busse W, Hania NA, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):525–36 e1.
30. 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.
31. Walker S, Monteil M, Phelan K, et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD003559.
32. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005–15.
33. Hania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573–82.
34. Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2009;124(6):1210–6.
35. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2007;101(7):1483–92.
36. Hania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804–11.
37. Custovic A, Simpson A, Chapman MD, et al. Allergen avoidance in the treatment of asthma and atopic disorders. *Thorax*. 1998;53(1):63–72.
38. Boyle RJ, Pedroletti C, Wickman M, et al. Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2011.
39. Pedroletti C, Millinger E, Dahlen B, et al. Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: A double-blind randomized cross-over trial. *Respir Med*. 2009;103(9):1313–9.
40. Wong EH, Porter JD, Edwards MR, et al. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):657–70.
41. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68(4):322–9.
42. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):901–6.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Svårbehandlad astma

Barbro Dahlén

Sammanfattning

Svårighetsgraden av astma bedöms utifrån det behov av läkemedel som krävs för att minimera symtom och förebygga försämringsperioder. Eftersom begreppet svår astma grundar sig på den behandlingstrappa som introducerats av *Global Initiative for Asthma*, GINA, inleds detta kapitel med en sammanfattning av det under 2014 uppdaterade dokumentet ”*Global strategy for asthma management and prevention*” (www.ginasthma.com). Definitionen av astma är här delvis omformulerad för att inrymma de olika fenotyper som identifierats i flera studier, samt för att bereda väg för riktade terapier. Stor vikt läggs vid betydelsen av att ställa en korrekt och objektivt grundad astmadiagnos. Diagnostik och uppföljning ingår som fundament i behandlingstrappan.

En internationell expertgrupp har på uppdrag av *European Respiratory Society* (ERS) och *American Thoracic Society* (ATS) granskat och uppdaterat definitionen av svår astma, dess utredning och behandling samt möjliga mekanismer/fenotyper. I en kritisk evidensbaserad litteraturgenomgång fann man att det inte finns tillräckligt stöd för allmän klinisk användning av många behandlingar som prövas vid svår astma (till exempel svampmedel, makrolider, metotrexat och bronkiell termoplastik) eller för att styra behandlingen med utandad kväveoxid eller sputumeosinofiler. Däremot finns det stöd för att behandla med anti-IgE vid svår astma med starkt allergiskt inslag.

Nya möjliga biologiska läkemedel vid svår astma är dock under utveckling. Exempelvis har en antikropp mot IL-5 prövats i fas III-studier vid eosinofil astma och en antikropp mot IL-13 vid allergisk astma. Det är sannolikt att flera biologiska läkemedel kommer att introduceras för patofysiologiskt definierade grupper av patienter med svår astma. Nyligen publicerade rapporter och pågående studier kan leda till framtida omprövning av huruvida till exempel makrolider ska användas och medför förhoppningsvis att icke-farmakologiska behandlingsalternativ som termoplastik och luftrening kan finna sina platser i behandlingsarsenalen.

Behandlingstrappan för astma – vad är nytt i GINA 2014?

Behandlingstrappan för astma har sedan den introducerades av GINA 1993, kommit att utgöra en internationellt vida spridd och accepterad modell för läkemedelsrekommendationer. Den har blivit ett kliniskt användbart stöd, inte bara för läkemedelsbehandling utan även för att definiera sjukdomens svårighetsgrad och för att specificera vårdnivåer. Trappan har kunnat anpassas till förhållanden i olika länder och den har successivt modifierats.

Behandlingstrappan enligt GINA 2014 (1) har fem steg. Steg 1 föreslår snabbverkande bronkdilaterare vid mycket lindrig astma och i steg 2 tillkommer inhalationskortikosteroider i låg dos som basbehandling. För steg 3 och 4 är basbehandlingen inhalationskortikosteroider i ökande dosering med tillägg av långverkande bronkdilaterare för att uppnå kontroll av symtom och minska exacerbationer. Behandling med leukotrienantagonist eller teofyllin anges som alternativ eller tillägg. Steg 5 innebär maximal behandling genom tillägg av kortison peroralt och/eller riktad behandling med anti-IgE hos individer med svår astma och perenn allergi.

”Insikten om att astma är en heterogen sjukdom har ökat successivt”

I GINA 2014 har behandlingstrappan anpassats till ett bredare synsätt vad gäller förekomst av olika kliniska astmafenotyper och betydelsen av att identifiera olika bakomliggande mekanismer och individuella förutsättningar. Insikten om att astma är en heterogen sjukdom har ökat successivt, bland annat som ett resultat av senare års ansträngningar att, i stora multicenterstudier, försöka klarlägga orsakerna till varför vissa patienter har svåra symtom och försämringsperioder trots maximal läkemedelsbehandling. Jämförande studier av svår astma, lindrig till måttlig astma och KOL har utförts inom ramen för EU-projekt liksom i stora nätverk i USA (2–5). Studierna visar på heterogenitet tvärs över de olika svårighetsgraderna. Nytt för GINA 2014 är därför en delvis omformulerad definition av astma där den gemensamma nämnaren i form av variabla symtom associerade med variabel luftvägsobstruktion lyfts fram. Den nya definitionen tar mer hänsyn till heterogenitet och öppnar för möjligheten till individanpassad behandling, även om konkreta råd om hur detta skulle kunna genomföras i stort sett saknas. Det verkar som om GINA 2014 bereder marken för de olika mekanismbaserade substanser, som för närvarande befinner sig under utveckling och har potential att snart komma ut på marknaden som effektiva läkemedel för undergrupper av patienter med astma.

Nytt i GINA 2014 är även att en bekräftad astmadiagnos ingår som ett fundament i behandlingstrappan, i syfte att minimera både över- och underbehandling. Betydelsen av 1) en korrekt och objektivt grundad astmadiagnos, 2) rationellt behandlingsval och 3) en strukturerad utvärdering löper som en röd tråd i hela dokumentet. Det finns i GINA 2014 praktiska råd om hur standardiserade formulär för värdering av astmakontroll kan användas kliniskt, till exempel *Asthma Control Test* (ACT) och *Asthma Control Questionnaire* (ACQ).

Svårbehandlad astma

Det finns ett stort behov av nya terapiformer för den grupp av patienter som, trots att de får omfattande och adekvat behandling (steg 4 och 5 i behandlingstrappan), inte erhåller astmakontroll utan har kvarstående symtom och försämringsperioder. Det kan finnas flera olika orsaker till terapi-svikt, vilket resulterat i att en rad olika termer förekommer i litteraturen för att beskriva patientgruppen. Svår astma, svårkontrollerad astma, svårbehandlad astma, terapi-refraktär astma, kortisonokänslig astma och problematisk astma är de begrepp som oftast använts för att belysa problemet. Det är, som framgår av denna nomenklaturförvirring, uppenbart att svårbehandlad astma också är en heterogen sjukdom, vilket inkluderar olika fenotyper vars respektive patofysiologi fortfarande är oklar. Denna slutsats stöds av flera publicerade observationsstudier (t.ex. 5–7).

För att skapa förutsättningar för ett bättre omhändertagande av denna patientgrupp och underlag för läkemedelsutveckling, tillsattes år 2009 en internationell expertgrupp av *European Respiratory Society* (ERS) och *American Thoracic Society* (ATS). Gruppen fick uppdraget att granska och uppdatera definitionen av svår astma, dess utredning och behandling, samt att identifiera möjliga mekanismer/fenotyper. Resultatet publicerades i *European Respiratory Journal* 2013 (8) och kan laddas ned från ERS webbplats (www.ersnet.org/). Riktlinjerna bygger på en systematisk litteraturgenomgång enligt evidensgraderingssystemet GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (9) och inkluderar publikationer tryckta fram till 2012. Planerna är att dessa riktlinjer ska bli ett levande dokument som kommer att uppdateras ungefär årligen för att inkludera resultaten av nya studier. Ett problem som expertgruppen redovisar är att det inte har gjorts speciellt många randomiserade kontrollerade studier av olika behandlingar på grupper av patienter som uppfyller dagens kriterier för definition av svår astma.

Expertgruppen från ERS/ATS definierar svår astma som ”astma vilken kräver regelbunden behandling med höga doser inhalationskortison plus ytterligare minst ett läkemedel, i första hand långverkande beta-2-agonist (och/eller kortison peroralt) för att hållas under kontroll eller, astma som är okontrollerad trots denna behandling”. Definitionen förutsätter att diagnosen astma har bekräftats, differentialdiagnoser uteslutits, följsamhet till behandling kontrollerats och eventuell samsjuklighet har behandlats. Det finns en rad studier som dokumenterat att huvudorsaken till dåligt kontrollerad astma är att patienterna inte använder de förskrivna läkemedlen. Det har rapporterats att 12–30 % (8) av de patienter som remitterats för svår eller svårbehandlad astma

vid utredning visat sig ha en annan diagnos, och dålig följsamhet med läkemedelsbehandlingen har påvisats i 32–56 % av fallen (8). Den diagnostiska utredningen syftar därför till att skilja ut äkta svår astma från astma som är svårbehandlad på grund av faktorer, som om de åtgärdas leder till förbättring, exempelvis dålig följsamhet, miljöfaktorer och yrkesexponering. Utredningen ska ske systematiskt och utföras på specialistnivå under minst tre månader.

”Fenotypning av astma befinner sig generellt sett i sin linda”

Astmans svårighetsgrad definieras efter att effekten av olika behandlingsalternativ på steg 4 och 5 i behandlingstrappan har utvärderats. Här ingår också en bedömning av huruvida astman är kontrollerad eller okontrollerad, liksom en enkel karakteristik av fenotyp. Att astman är okontrollerad och symtomgivande, trots god följsamhet med allmän och farmakologisk behandling, bör dokumenteras genom validerade frågeformulär, registrering av antal akutbesök, antal kortisonkurer peroralt eller objektiva mått på kvarstående luftflödesbegränsning.

Fenotypning av astma befinner sig generellt sett i sin linda, men synsättet att försöka gruppera patienterna baserat på olika kliniska, funktionella, cellulära och molekyllära egenskaper väcker förhoppningar om ett framtida mer rationellt underlag för val av terapi (10). Förutom vanliga anamnestiska uppgifter, där debutålder av astman är ett viktigt underlag, utgör lungfunktionsmått, differentialräkning av blodceller, analys av IgE-antikroppar i blod eller pricktest, *body mass index* (BMI), mätning av FENO (*Fraction of Exhaled Nitric Oxide*) och grad av bronkiell hyperreaktivitet med metakolintest, de variabler som idag kan användas som underlag för klinisk fenotypning av astma.

Allergisk astma som debuterat tidigt i livet, astma associerat med fetma med debut i vuxen ålder samt eosinofil astma med debut i högre åldrar, är tre konkreta exempel på etablerade fenotyper där anti-IgE, viktreduktion respektive optimerad oral kortisonbehandling utgör mekanismbaserade terapival. Den mest välkarakteriserade fenotypen när det gäller svår astma utgör de patienter som är överkänsliga för acetylsalicylsyra och andra NSAID-läkemedel (11). De har ofta en ilsken, symtomgivande eosinofil inflammation i de nedre och de övre luftvägarna med näspolypos och engagemang av sinus. Dessa patienter har en överproduktion av leukotriener och kan ha särskild nytta av tillägg av en leu-

Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

kotrienantagonist (12–13). Beträffande andra föreslagna fenotyper, som exempelvis patienter med neutrofil astma eller lättväckt bronkobrastruktion, är grupperna inte lika reproducerbara i olika studier, och möjlighet till riktad behandling saknas idag. För infektionsutlösta astmaexacerbationer finns det hopp att en del nya biologiska läkemedelskandidater kan tillföra behandlingsalternativ (se nedan).

I ERS/ATS-dokumentet (8) tar expertgruppen ställning till vilket evidensbaserat underlag som finns för olika specifika kliniska frågeställningar. När det gäller val av farmakologisk behandling finner man endast tydlig dokumentation för en gynnsam effekt av anti-IgE, medan metotrexat inte uppvisar positivt risk-nyttoförhållande. Man finner inte heller stöd för användning av sputumeosinofiler för att styra behandling utanför de få specialistcentra som har stor erfarenhet av tekniken. Att styra behandling av svår astma efter nivån på utandad kväveoxid (FENO) rekommenderas inte heller eftersom de höga steroiddoserna gör dessa värden svåra att bedöma.

Biologiska läkemedel

Omalizumab är en antikropp mot IgE, vilken har introducerats som behandling av svår allergisk astma. De kontrollerade studierna vid astma har dokumenterat signifikanta effekter på livskvalitet, medan effekterna på lungfunktion och luftvägshyperreaktivitet var måttliga. Det är en klinisk uppfattning att det finns stora individuella skillnader i svaret på denna behandlingsform. Omalizumab är indicerad för svår astma där perenn allergi är påvisad. Det finns dock studier som antyder att även icke-allergiska patienter kan ha nytta av denna behandlingsform (14). Kronisk urtikaria, vilken inte säkert anses vara IgE-medierad, har visat sig förbättras av omalizumab (15). Detta ger en indikation på bristerna i kunskapsläget. Det finns inga biomarkörer eller kliniska effektmått som säkert förutsäger vilken patient som har nytta av omalizumab, och verkningsmekanismen är i grunden oklar även om bindning av antikroppen till IgE givetvis startar de gynnsamma effekterna. Det finns nya och mer potenta uppföljare till omalizumab som genomgår kliniska prövningar (16).

Det finns en rad nya biologiska läkemedel vilka prövas för behandling av svår astma. De flesta riktar sig mot mekanismer som är förknippade med eosinofila granulocyter som sedan länge associerats med olika former av astma. Medan lindrig allergisk astma kan ha en eosinofili som elimineras med inhalationssteroider, finns det en undergrupp av patienter med svårbehandlad astma där eosinofili kvarstår även efter behandling med orala steroider. Det har nyligen visats att mepolizumab, en antikropp mot IL-5, minskar antalet astmaexacerbationer i just denna grupp av patienter med steroidresistent eosinofili och svår astma (17–18). Liknande effekter har nyligen presenterats för andra anti-IL-5-preparat (19). Mepolizumab förefaller att ge samma terapivärde vid subkutan som intravenös behandling (18). Denna behandlingsform är ett exempel på att en biomarkör (steroidresistent eosinofili) kan användas för att identifiera de patienter som är lämpliga för denna behandling. Det bör noteras att flera behandlingsstudier med mepolizumab och andra antikroppar mot IL-5 genomfördes för omkring tio år sedan, med i huvudsak negativa resultat (20–21), då effekten studerades på helt oselektade populationer av astmatiker.

Det finns flera studier med monoklonala antikroppar som pekar på att IL-4 och IL-13 har en sjukdomsdrivande effekt vid så kallad Th2-astma (22–24). Resultaten i en studie av IL-13-antikroppen lebrikizumab pekar på att proteinet periostin kan vara en möjlig biomarkör för terapivärde (24). En studie av allergenprovokation hos lindriga astmatiker visade på en tydlig hämning av såväl den omedelbara som den sen-allergiska reaktionen efter fyra veckors behandling med en anti-TSLP-antikropp (*Thymic Stromal Lymphopoietin*) (25).

Sammanfattningsvis finns det flera biologiska läkemedelskandidater som förefaller att ha god potential att under de närmaste åren introduceras som nya behandlingar av svår astma. Då dessa behandlingar kan förväntas bli dyra föreligger ett stort behov att identifiera biomarkörer eller kliniska karaktäristika som ger upplysningar om vilka patienter som lämpar sig för respektive terapivärde. De senaste studierna med anti-IL-5-antikroppar (17–19) förefaller att vara vägvisare för individualiserad behandling av svår astma. En nyligen publicerad klusteranalys av en stor studie hos barn, där ett amerikanskt nätverk visade effekterna av behandling av astmatiska barn med placebo, nedokromil och budesonid har gett resultat som också pekar på möjligheten att identifiera undergrupper av patienter som svarar på specifik behandling (26). I den ursprungligen publicerade rapporten av denna tre år långa studie av över tusen barn, var endast budesonid bättre än placebo för de primära utfallsvariablerna lungfunktion och symtom (27). Nu identifieras fem ungefär lika stora patienttyper på basen av kliniska karaktäristika och biomarkörer (26). Två av dessa har mycket hög frekvens exacerbationer. I den ena gruppen är nedokromil och budesonid likvärdiga och signifikant bättre än placebo, medan bägge aktiva substanserna saknar effekt i den andra okontrollerade gruppen.

”Det finns uppföljare till omalizumab som genomgår kliniska prövningar”

Övriga behandlingar inklusive termoplastik

Det finns studier som pekar på att svampinfektioner kan ha speciell etiologisk betydelse vid svår astma (28). Expertgruppen från ERS/ATS fann dock inte tillräcklig evidens för att rent allmänt pröva de dyra och biverkningsbenägna svampmedlen vid svår astma, annat än då kliniska och mikrobiologiska fynd så motiverar. Expertgruppen drog också slutsatsen att det saknades dokumentation för allmänt användande av makrolidantibiotika vid svår astma. Nyligen har dock en rapport framfört positiva resultat med makrolider som, om de kan replikeras, kan komma att ändra denna uppfattning (29).

Bronkiell termoplastik är en ny möjlig icke-farmakologisk behandling av svår astma. Tekniken innebär att luftvägarna via bronkoskop lokalt hettas upp. Detta sker med radiovågor som alstrar kontrollerad värmeenergi, i detta fall 65 C. Teorin bakom behandlingen är att värmen reducerar den glatta muskelmassan i luftvägarna, vilket skulle leda till minskad obstruktivitet, minskad bronkiell hyperreaktivitet och därigenom färre och lindrigare symtom. Försök på hund stöder

denna verkningsmekanism, men det är oklart vad som händer i luftvägarna hos patienter med astma där effekter på epitel, inflammatoriska celler, nerver eller andra strukturer också kan ha betydelse.

Tre randomiserade kontrollerade behandlingsstudier har genomförts hos patienter med måttlig till svår astma, varav två studier jämförde effekten med standardbehandling och en studie jämförde aktiv behandling med simulering (30–32). Studierna hade delvis olika design och utfallsvariabler, men sammantaget ses förbättrad livskvalitet enligt *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) vid uppföljning efter ett år i de tre studierna. I den senaste och viktigaste studien med simuleringskontroll, AIR 2, ses också en kliniskt betydelsefull reduktion i antalet svåra exacerbationer och akutbesök. Dessa effekter kvarstår vid uppföljning efter fem år (33–35). Däremot sågs ingen förbättring av lungfunktion (FEV1 efter bronkdilatation) eller metakolinkänslighet. Det pågår nya studier med bland annat biopsier och *imaging*, för att försöka förstå verkningsmekanismer och förstå vilka patienter som kan ha nytta av termoplastik.

”En icke-farmakologisk behandlingsform som prövas vid svår astma är en luftreningsapparat”

Behandlingen, som sker med en kateter via bronkoskop i tre omgångar om cirka 45 minuter, ställer stora krav på behandlingsteam och faciliteter. Dygnet efter behandling och ibland även senare finns risk för komplikationer i form av astmaförsämring, hemoptyser, atelektaser, infektioner, svår obstruktivitet, och slemluggar. Utredning och selektion av patienter med svår astma, informerat medgivande, behandling och handlingsplan dygnet efter samt uppföljning, bör ske vid specialiserade centra där stor erfarenhet finns samlad av både svår astma och interventionell bronkoskopi (36).

I de aktuella riktlinjerna från GINA kan termoplastikbehandling övervägas hos den patientgrupp som har okontrollerad astma trots maximal behandling (steg 5), och ERS/ATS expertgrupp rekommenderar att behandlingen utförs inom ramen för etiskt granskade forskningsstudier eller med användande av kvalitetsregister för uppföljning.

En annan icke-farmakologisk behandlingsform som prövas vid svår astma är en luftreningsapparat (Airsonett) som installeras i sovrummet hos patienten. Apparaten skapar ett temperaturkontrollerat laminärt flöde runt den sovande och har ett HEPA-filter som kraftigt sänker partikel- och allergenhalten i rummet. Det finns ett par kontrollerade studier som i blandade grupper av astmatiker dokumenterat förbättring av livskvalitet och minskad halt kväveoxid i utandningsluft (FENO) (37–38). Prospektiva studier av patienter med svårbehandlad astma bör hjälpa till att värdera vilken roll denna behandling kan ha specifikt hos dessa patienter. En *post hoc*-subgruppanalys inom en tidigare studie (38) väcker förhoppningen om att patienter med okontrollerad astma kan ha speciell nytta av luftrening.

Referenser

1. Global strategy for asthma management and prevention 2014. Available from www.ginasthma.com.
2. Abraham B, Antó JM, Barreiro E et al. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470–77.
3. Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI) project U-BIOPRED. *Thorax* 2011;66:910–7.
4. Kupczyk M, Haque S, Sterk PJ, et al. Detection of exacerbations in asthma based on electronic diary data - results from a one year prospective study. *Thorax* 2013;68:611–8.
5. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of severe asthma phenotype by the National Heart, Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:405–13.
6. Sweeney J, Brightling CE, Menzies-Gow A et al. Clinical management and outcome of refractory asthma in the UK from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2012;67:754–6.
7. Kupczyk M, Dahlén B, Sterk PJ, et al. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy* 2014;69:1198–204.
8. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343–73.
9. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:383–94.
10. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Med*. 2012;18:716–25.
11. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111–8.
12. Dahlén B, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Amer J Resp Crit Care Med* 1998;157:1187–94.
13. Dahlén S-E, Malmström K, Nizankowska E, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene receptor antagonist. A randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165:9–14.
14. Garcia G, Magnan A, Chiron R, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013;144:411–9.
15. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924–35 [Erratum in: *N Engl J Med*. 2013;368:2340–1].
16. Gauvreau GM, Boulet LP, Leigh R, et al. Efficacy of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting the allergen-induced early asthmatic response, submitted.
17. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198–207.
18. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1189–97.
19. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α -monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:879–90.
20. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Resp Crit Care Med*. 2003;167:1655–9.
21. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356:2144–8.
22. Wenzel SE, Wilbraham D, Fuller R, et al. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007;370:1422–31.
23. Wenzel SE, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368:2455–66.
24. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365:1088–98.
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;370:2102–10.

26. Howrylak JA, Fuhlbrigge AL, Strunk RC, et al. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1289–1300.
27. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343:1054–63.
28. Denning DW, O’Driscoll BR, Powell G, et al. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:11–8.
29. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013;68:322–9.
30. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327–37.
31. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1185–91.
32. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116–24.
33. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma intervention research (AIR) trial. *BMC Pulmonary medicine* 2011;11:8.
34. Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, et al. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:402–7.
35. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1295–302.
36. Bicknell S, Chaudhuri R, Thomson NC. How to: Bronchial Thermoplasty in Asthma. *Breathe* 2014;10:48–59.
37. Pedroletti C, Millinger E, Dahlén B et al. Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: A double-blind randomized cross-over trial. *Respir Med.* 2009;103:1313–9.
38. Boyle RJ, Pedroletti C, Wickman M, et al. Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012;67:215–21.



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se