

Epidemiologi

Bo Lundbäck

Några viktiga frågor om astmaepidemiologin gäller trender i prevalens, incidens i olika åldrar, nya fynd avseende riskfaktorer samt prövning av hypoteser för varför astman ökar, eller rättare sagt varför prevalensen av astma ökat så påtagligt under de senaste decennierna. För den som inte specialstuderat astmaepidemiologi kan nämnas att framför allt två stora internationella studier frambringat stora mängder data om prevalens av astma, symtom och med astmaassocierade tillstånd som typ-1-allergi och hyperreaktivitet, och också belyst riskfaktorer. Det gäller European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) (1,2), i Sverige benämnd "Europa-studien luftvägar och hälsa" och International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC)(3). Två svenskar spelar framträdande internationella roller i var sin av de båda studierna, Bengt Björkstén i studien om barn och Christer Jansson i studien om vuxna, och båda är författare till publikationer som har sin utgångspunkt i de två studierna.

Denna genomgång fokuseras på prevalens, incidens och remission av astma, framför allt i Sverige.

Prevalens

Prevalensen astma i Sverige, men också i andra länder i norra Europa som Finland och Estland, beskriver en hängmatteform (4-7). För Sverige kan följande bild beskrivas: Prevalensen är högst bland unga vuxna, omkring 10%, för att sedan minska ner till 6-7% i medelåldern för att därefter öka igen. Om det verkligen sker en ökning i högre åldrar är osäkert, utan ökningen i läkardiagnostiserad astma kan förklaras av felklassificering av personer med KOL. Från tonåren till och med medelåldern synes astma vara något mer prevalent bland kvinnor. Om man skall ange ett genomsnittligt prevalenstal för läkardiagnostiserad astma i Sverige kommer man nära 8%, vilket också är prevalenstalet för Stockholm där också 8% använder astmamediciner (4). Resultaten är baserad på de senaste större studierna från vilka publikationer föreligger, och som genomfördes i Norrbotten, Stockholm och Örebro. Prevalensen i Stockholm och Örebro var lika, medan den var något högre i Norrbotten.

När det gäller trender i prevalens, framgår tydligt att en allt större andel av personer med symtom associerade med astma blir diagnostiserade med astma, medan symtomen i sig under 1990-talet endast ökat obetydligt, om något alls, bland vuxna. Detta beror knappast på att en allt ökande andel av befolkningen använder astmamediciner, eftersom så gott som alla bland medicin användarna i epidemiologiska studier anger att de har symtom som är vanligt förekommande vid astma. När det gäller svårighetsgrad av astma synes grovt räknat hälften av dem med läkardiagnostiserad astma ha en sjukdom av sådan svårighetsgrad att de fyller kriterierna för underhållsmedicinering, vilket också motsvaras väl av förskrivningen av inhalationssteroider.

Incidens

Den epidemiologiska astmaforskningen under 1980- och 1990-talen var framför allt inriktad på frågeställningar om prevalens och identifiering av riskfaktorer och samband som kunde erhållas genom tvärsnittsstudier. Sedan slutet av 1990-talet och idag är den epidemiologiska forskningen avseende astma alltmer inriktad på incidens och riskfaktorer baserade på incidenta fall. När man

mäter incidens används två termer. *Kumulativ incidens* är den proportion av en definierad del av befolkningen som får ett tillstånd eller en sjukdom under en definierad tidsperiod, till exempel andelen av en befolkning som varit förkyld under en viss tidsperiod, till exempel under ett år. Den kumulativa incidensen kan aldrig anta ett större värde än 1, eller 100%. Incidensen (*incidence rate*) uttrycker antal fall, och i exemplet förkyllningar kan det bli mycket högt, eftersom var och en kan ha haft många förkyllningar under året ifråga. När man studerar sjukdomar med en låg incidens och en mycket låg remission, dvs kroniska sjukdomar som astma, kan incidensen för tidsperioden approximeras med den kumulativa incidensen. Incidensen astma anges vanligen som antalet nya fall/per 1000 personer under risk/år. Med personer under risk avses de som inte hade astma vid observationsperiodens början.

Studier som rapporterar incidens av astma är fortfarande försvinnande få i jämförelse med studier som rapporterar prevalens. Resultat från studierna uppvisar en mycket stor variation, och incidenstalen varierar från 0,4 - 11/1000 personer under risk/år, vilket indikerar att resultaten i hög grad är beroende av vilka metoder som använts (8). Vissa studier har mätt läkardiagnostiserad astma, andra astma och "wheezing", och nämnaren "befolkning under risk" varierar dessutom betydligt i olika studier. I vissa studier har endast de kända astmatikerna utlämnats från befolkningen under risk, medan man till exempel i andra har exkluderat alla lung- och luftvägssjuka samt symtomatiker. Om tonåringar inkluderas ökar variationen till 0,4-14/1000/år, eller 34 gånger, där 14 kommer från studier i Jämtland för en treårsperiod i början av 1990-talet (9). Incidensen är högst i tidiga barnår, då den är över 1/100/år. Bland 12-14 år gamla barn med astma hade 1/3 haft astmadebuten före 1,5 års ålder och 50% före treårsåldern (10). I Eva Rönmarks avhandling finns en summering av flertalet dittills (1999) publicerade incidensstudier från världen (8), och hon finner själv en incidens bland 7-9 års barn på 1/100/år.

Prospektiva longitudinella befolkningsstudier, fastän fortfarande ytterst få, har rapporterat incidens av astma från i regel 2-5/1000/år, och i enstaka fall än högre, beroende på hur astma definierats och vilka som exkluderats från personer under risk (11-13). Andra studier har visat på lägre incidens på omkring 1/1000/år (14-16). I registerstudier och retrospektiva försök till mätning av incidens finner man oftast lägre incidens än i prospektiva studier (8). I en prospektiv studie från Finland var incidensen 1,5/1000/år, medan den retrospektivt i kohorten mättes till hälften av den prospektivt uppmätta (17). Incidensen astma och/eller wheeze uppmättes prospektivt i en stor brittisk kohort från födelsen till 33 års ålder till i genomsnitt 13/1000/år, men när man vid observationsperiodens slut efterfrågade om astma och/eller wheeze, blev resultatet en incidens på 9/1000/år (18). En svensk retrospektiv studie om incidens fann en lägre incidens i avlägsen tid, vilken både kan avspegla en ökning av incidens eller en effekt av glömska (19). Vuxna glömmer ofta att de haft astma i sin barndom.

Incidensen astma bland medelålders och äldre har studerats i longitudinella studier inom ramen för OLIN-studierna i Norrbotten för tidsperioderna 1986-1992 samt 1986-1996 (5,20,21), och kliniskt validerade resultat föreligger för tidsperioden 1986-1996 (21). Incidenta fall validerades med intervjuer och metacholintester. Efter exklusion av personer under risk av samtliga som vid observationstidens början hade bronkit eller symtom som är vanliga vid astma, men som inte hade astmadiagnos, mättes incidensen till 2,3/1000/år (21). Riskfaktorer för incident astma var astma i familjen, pågående och ex-rökning samt kvinnligt kön. Rökning var en signifikant riskfaktor till skillnad från tvärsnittstudieresultat från samma kohort.

Remission

Remission av astma är betydligt vanligare bland barn än vuxna. Uppemot hälften av barn med astma har blivit kvitt sin astma då de uppnått vuxen ålder. Bland sju år gamla barn med astma var 9% medicin fria och fria från astma ett år senare (22). Emellertid kommer astman inte i så få fall tillbaka i efterhand (18). När det gäller vuxna har endast tre publicerade studier fokuserats på

remission av astma (23-25). Remission har definierats olika i studierna, och den noggrannaste är en studie från Nederländerna med en uppföljningstid på 25 år (24). OLIN-studiernas resultat, som i stora drag överensstämmer med de två andra studiernas, ger en bild av att omkring eller knappt 1% av vuxna astmatiker blir kvitt sin astma varje år (25).

Sammanfattning

Prevalensen astma i Sverige är ungefär 8%. Incidensen bland vuxna korrigerad för personer med astmasymtom och bronkit, som borttagits bland personer under risk, är ungefär 2/1000/år enligt OLIN-studierna och något mindre enligt en retrospektiv studie i Väst-Sverige. Hypoteser till ökning diskuterats, främst den sk *dirty hypothesis*, som innebär att en tidig uppväxttid mer eller mindre fri från infektioner skulle leda till att immunförsvaret inte får den träning den behöver utan istället skulle utvecklas till att angripa naturligt förekommande ämnen som uppträder som allergen. Hypotesen är den mest förfäktade, men den är inte allmänt accepterad i forskarvärlden. Man kan också ifrågasätta om det fortfarande, särskilt bland vuxna, sker en ökning av astmaprevalensen i Sverige.

Referenser:

1. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1996;9:687-95
2. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Physician-diagnosed asthma and drug utilisation in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1979;10:1795-1802.
3. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International study of asthma and allergies on childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8: 483-91.
4. Lundbäck B. Epidemiology of asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1998;28:3-10.
5. Pallasaho P, Lundbäck B, Läspä S-L, Jönsson E, Sovijärvi A, Laitinen L. Increasing prevalence of asthma but not chronic bronchitis in Finland - Report from the FinEsS-Helsinki study. *Respir Med* 1999; 93: 798-809.
6. Kotaniemi J, Lundbäck B, Nieminen M, Sovijärvi A. Increase of asthma in adults in Northern Finland - a report from The FinEsS study. *Allergy* 2001;56:169-174.
7. Meren M, Jannus-Pruljan L, Loit H-M, Pölluste J, Jönsson E, Lundbäck B. Asthma, chronic bronchitis and respiratory symptoms among adults in Estonia. *Respir Med* 2001; in press.
8. Rönmark E. Asthma - incidence, remission and risk factors. The Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study II. Umeå Univ Med Diss, ISSN 0346-6612, Umeå 1999.
9. Larsson L. Incidence of asthma in Swedish teenagers: relation to sex and smoking habits. *Thorax* 1995;50:260-4.
10. Croner S, Kjellman N. Natural history of bronchial asthma in childhood. A prospective study from birth up to 12-14 years of age. *Allergy* 1992; 47: 150-157.
11. Broder I, Higgins MW, Mathews KP, Keller JB. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. *J Allergy Clin Immunol* 1974;54: 100-10.

12. Dodge R, Burrows B. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:567-75.
13. Pedersen PA, Weeke ER. Epidemiology of asthma in Denmark. *Chest* 1987;91S:107-14.
14. McWhorter WP, Polis MA, Kaslow RA. Occurrence, predictors, and consequences of adult asthma in NHANESI and follow-up survey. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:721-4.
15. Troisi RJ, Speizer FE, Rosner B, Trichopoulos D, Willett WC. Cigarette smoking and incidence of chronic bronchitis and asthma in women. *Chest* 1995;108:1557-61.
16. Schachter EN, Doyle CA, Beck GJ. A prospective study of asthma in a rural community. *Chest* 1984;85:623-30.
17. Vesterinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Prospective study of asthma in relation to smoking habits among 14 729 adults. *Thorax* 1988;43:534-9.
18. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *Br Med J* 1996;312:1195-99.
19. Toren K, Hermansson BA. Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking. A Swedish population-based study of 15 813 adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:192-7.
20. Rönmark E, Lundbäck B, Jönsson E, Jonsson A-C, Lindström M, Sandström T. Incidence of asthma in adults - report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden study. *Allergy* 1997;52:1071-78.
21. Lundbäck B, Rönmark E, Jönsson E, Larsson K, Sandström T. Incidence of physician-diagnosed asthma in adults – a real increase or a result of increased awareness? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2001;95:685-92.
22. Rönmark E, Jönsson E, Platts-Mills T, Lundbäck B. Incidence and remission of asthma in school children - report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden. *Pediatrics* 2001; 107(3): e37.
23. Bronniman S, Burrows B. A prospective study of the natural history of asthma. Remission and relapse rates. *Chest* 1986; 90: 480-484.
24. Panhuysen CIM, Vonk JM, Koeter GH, Schouten JP, van Altena R. Adult patients may outgrow their asthma. A 25-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1267-72.
25. Rönmark E, Jönsson E, Lundbäck B. Remission of asthma in the middle aged and elderly: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden study. *Thorax* 1999;54:611-3.

Bronkdilaterare

Tony Foucard, Claes-Göran Löfdahl och Kjell Larsson

Underhållsbehandling vid astma hos barn

Beta-agonister, antikolinergika och teofyllin

Eftersom bronkospasm är en påtaglig delkomponent i den kliniska astmabilden är det naturligt att beta-agonister haft en central roll vid behandling av astma i alla åldrar. I första hand har medlen använts vid akut astma men i lägre dos även som underhållsbehandling. Utvecklingen under 1900-talet gick mot alltmer selektiva beta-2-agonister för att reducera biverkningar som takykardi och motorisk oro. Under 1980-talet spreds insikten om att astma är en inflammatorisk sjukdom och att inflammationshämmande medel, inte beta-2-agonister, skulle ha den centrala platsen i astmabehandlingen. Grundtanken var till och med den att beta-2-agonister som underhållsbehandling vid astma var olämplig på grund av att man med sådan antisymtomatisk behandling kunde maskera symtom som egentligen skulle behandlas effektivare med inflammationshämmande medel. Denna grundtanke blev dock inte långlivad. När de långverkande beta-2-agonisterna blev tillgängliga kunde man snart visa gynnsamma tilläggseffekter av dessa preparat till inflammationshämmande kortikosteroider. Tillgången till långverkande beta-2-agonister har dock medfört att kortverkande beta-2-agonister inte längre har någon plats i underhållsbehandling av astma. Tvärtom används behovet av kortverkande beta-2-agonister som tecken på otillräcklig behandling av den bakomliggande sjukdomen. Behövs tre eller fler doser per vecka anses den basala inflammationshämmande behandlingen vara otillräcklig.

Eftersom den kliniska bilden vid astma skiljer sig för spädbarn och småbarn och äldre barn behandlas åldersgruppen 0-3 år separat.

0-3 år

Astmabilden i denna åldersgrupp domineras av infektionsutlösta symtom. Flertalet barn med astmasymtom enbart vid infektioner har dessa på grund av en inflammatorisk reaktion i luftvägarna med dominans av neutrofila granulocyter. I kombination med gracila och mjuka luftrör ger detta obstruktiva luftvägssymtom som inte kan skiljas från äkta astma. Prognosen för denna grupp är god och flertalet barn med sådana besvär växer ifrån sin besvärbenägenhet till tidig skolålder såvida de inte dessförinnan utvecklar luftvägsallergi mot perenna allergen. I så fall brukar deras astmabenägenhet bli bestående och kronisk. Varken kortverkande eller långverkande beta-2-agonister har någon plats vid underhållsbehandling av barn i denna åldersgrupp. Att inte ens långverkande beta-2-agonister kan användas till dessa barn beror på att preparaten ännu endast finns tillgängliga som pulver för inhalation och sådan behandling kan inte genomföras på småbarn. Antikolinergika och teofyllinpreparat har inte heller någon plats vid underhållsbehandling av astma och astmaliknande symtom i denna åldersgrupp.

Barn över 3 år

I denna åldersgrupp föreligger knappast längre astmaliknande besvär beroende på ospecifika faktorer som smala eller mjuka luftrör. Andelen barn med tydligt allergiinslag i sin astma ökar snabbt med åldern och i skolåldrarna har ungefär 80% ett sådant inslag. Hos många utgör allergin den viktigaste orsaken till astmabesvär. Det är framför allt de pälsdjursallergiska barnen som besväras av den indirekta kontakten med pälsdjursallergen som de får via kläderna hos kamrater som har djur hemma. Slemhinnebilden vid astma i denna åldersgrupp skiljer sig inte från den hos äldre ungdomar och vuxna. Den karakteriseras av ett betydande inslag av eosinofil inflammation. Behandlingen följer därför samma principer som för vuxna. Inhalerad glukokortikoid utgör basen i behandlingen. Lämplig startdos är 400 µg per dygn. Från 6 års ålder kan i regel tillförsel ske via pulverinhalator, till yngre barn via dosaerosol och spacer. När eftersträvd behandlingseffekt uppnåtts bör dosen sänkas till den lägsta som fortfarande ger tillräcklig effekt. I lindrigare fall kan uppehåll göras framför allt på sensommaren när gräspollensäsongen är över. Vid denna tidpunkt är risken för infektioner med luftvägsvirus liten och barnen vistas ej i förskolor och skolor, vilket minskar risken för frekvent exponering för allergen och irriterande ämnen.

Om otillräcklig effekt erhålls med 400 mg inhalerad glukokortikoid per dygn bör man i första hand kontrollera att barnet inhalerar medicinen på rätt sätt. Om så är fallet står valet mellan att höja steroiddosen eller komplettera med annan behandling. Dos-effektkurvan för inhalationssteroid är flack, vilket innebär att en fördubbling av dosen sällan räcker för att åstadkomma en förbättring. En fyrdubbling av dosen är mer rimlig. Denna dos ger dock viss steroidbiverkan vid längre tids behandling. Räkner man med ett ökat behandlingsbehov under minst ett par veckor framöver bör därför hellre komplettering med annat läkemedel ske. I detta läge finns fem alternativ, långverkande beta-2-agonist, antikolinergika, teofyllinpreparat, kromoglikat eller leukotrienreceptorantagonist. För de två sista preparaten hänvisas till andra kapitel.

Även för barn och ungdomar är det precis som hos vuxna mer fördelaktigt att komplettera en måttlig dos inhalationssteroid med långverkande beta-2-stimulerare än att fördubbla dosen inhalationssteroid. Långverkande teofyllinpreparat användes förr mycket som underhållsbehandling vid astma. Jämfört med placebo har teofyllin kunnat visas ha en symptomreducerande effekt hos barn men någon tilläggseffekt till en måttlig dos inhalationssteroid har inte kunnat dokumenteras. Dessutom ger preparatet lätt gastrointestinala och centralnervösa biverkningar. Det utesluter naturligtvis inte att enstaka patienter kan svara gynnsamt på behandling med teofyllinpreparat.

Någon dokumentation som stöder att antikolinergika skulle ha en gynnsam effekt underhållsbehandling vid astma hos barn finns ej.

Behandling med bronkdilaterare vid astma hos vuxna

Beta-2-stimulerare

Sedan senaste workshop 1997 har beta-2-stimulerare i astma behandlingen en väsentligen oförändrad plats. Ett antal studier har publicerats, framförallt sådana som studerar långverkande beta-2-stimulerares plats i kombination med inhalationssteroider. Dessutom har antalet studier med de långverkande beta-2-stimulerarna, formoterol och salmeterol ökat, och nyligen har en studie publicerats där man visat att behandling med formoterol också med fördel kan ges vid behov.

Behandling av akuta exacerbationer av astma hos vuxna

Som framgår av SBU:s publikation om behandling av astma och KOL är beta-2-stimulerare säkerligen effektiva vid behandling av akut astma. Denna kunskap är grundad på en gedigen klinisk erfarenhet under lång tid, men placebokontrollerade studier saknas. Emellertid har man i flera studier funnit en signifikant ökning av lungfunktion vid akut inhalation av kortverkande beta-2-stimulerare salbutamol. Två av dessa studier visar också att inhalationsbehandling är bättre än, eller minst lika bra som, intravenös behandling (9,12).

Sammanfattningsvis vad gäller akut behandling framkommer således att den vedertagna behandlingen med inhalation av beta-2-stimulerare i akutsituationer är väl etablerad och har underlag för fortsatt rekommendation. Detta har på inget sätt ändrats sedan föregående rekommendationer 1997.

Underhållsbehandling hos vuxna

De kortverkande beta-2-stimulerarna har också en plats som vid behovsmedicinering till patienter med annan regelbunden underhållsbehandling för astma. Även denna behandling är initialt grundad

på en gedigen klinisk erfarenhet, och i ett flertal moderna studier har kortverkande beta-2-stimulerare använts som vid behovsbehandling till olika underhållsbehandlingsregimer.

Inom detta område har det nyligen publicerats en studie som jämför vid behovsmedicinering med formoterol med den kortverkande beta-2-stimuleraren terbutalin hos astmapatienter (medelålder 47 år) med inhalationssteroider som underhållsbehandling. Medeldosen hos patienterna var 870 µg dagligen, och FEV1 var minst 50% av förväntat värde. Patienter som tog tre till åtta extra inhalationer dagligen randomiserades till formoterol 4,5 µg eller terbutalin 0,5 mg vid behov. Studien pågick i 12 veckor och var dubbelblind med parallellgruppsdesign.

Patienter som tog formoterol vid behov hade en längre tid till sin första allvarliga astmaexacerbation, definierad som behov av oral steroidkur. De tog dessutom färre vid behovsinhalationer och hade en större ökning av FEV1, liksom högre värden på morgon och kvälls PEF. Totalt studerades 362 patienter. Denna studie visar således på möjligheten att vid regelbunden underhållsbehandling med inhalationssteroid i stället för en kortverkande beta-2-stimulerare ge den långverkande substansen formoterol. Liknande studier har ej gjorts med salmeterol och experimentella studier visar ett något långsammare tillslagseffekt av salmeterol jämfört med formoterol .

Vad gäller underhållsbehandling med olika beta-2-stimulerare som monoterapi saknas god dokumentation. En tolvveckors studie jämför salbutamol 180 µg x 4, salmeterol 42 µg x 2 och placebo, och man iakttog mindre symtom i salmeterolgruppen medan ingen symtomskillnad iaktogs mellan salbutamol och placebo . Sedan föregående konsensuskonferens har dessutom en stor studie publicerats där kombinationen inhalationssteroid och långverkande beta-2-stimulerare formoterol har jämförts med en fyra gånger högre dos inhalationssteroid samt med enbart en låg dos steroid. Även den högre dosen inhalationssteroid har i samma studie jämförts med formoteroltillägg .

Primär effektvariabel i denna studie, FACET, var exacerbationer. Kombinationen mellan den högre dosen inhalationssteroid och formoterol var mest effektiv med avseende på exacerbationer och andra sekundära parametrar. På mer allvarliga exacerbationer visade sig en fyrdubbel dos inhalationssteroid vara mer effektiv än låg dos inhalationssteroid med formoteroltillägg, men för övriga parametrar förelåg ingen skillnad mellan dessa båda behandlingsregimer. Den kliniska sammanfattningen är att man vid täta exacerbationer, om patienten står på en låg underhållsdos med inhalationssteroid, i första hand bör höja denna. Om exacerbationsfrekvensen däremot är låg kan man i stället med fördel kombinera en lägre dos inhalationssteroid med en långverkande beta-2-stimulerare.

Antikolinergika

Behandling av akuta exacerbationer av astma hos vuxna

Antikolinergika som tillägg till beta-2-stimulerare vid behandling av akut astma hos vuxna har undersökts i ett flertal studier. Genomgående finner man att antikolinergika har en tilläggs effekt till beta-2-agonist på de flesta uppmätta parametrar. Dessa studier är genomgående utförda så att man jämför en basbehandling med beta-2-agonist med ett tillägg av placebo eller antikolinergikum. I tre studier med samma uppläggning samt bedöms lungfunktion och oxygenmättnad, andnings- och hjärtfrekvens och auxiliärändring. Med undantag för studien av FitzGerald och medarbetare finner man genomgående bättre effekt av kombinationen än av beta-2-agonist som en monoterapi. Vid en sammantagen bedömning av dessa tre studier fann man att lungfunktion, behov av tilläggsmedicinering samt tid till nästa exacerbation och hospitalisering var signifikant bättre i kombinationsgruppen än vid monoterapi med beta-2-agonist. En kritik som kan riktas mot dessa studier är att man genomgående jämför en dos salbutamol (beta-2-agonist) med

tillägg av antikolinergika eller placebo i stället för att jämföra med en ökad dos beta-2-agonist. Det finns dock data som tyder på att kombinationen har bättre effekt än tillägg av beta-2-agonist. I en studie av Lin och medarbetare gavs salbutamol med 20 minuters intervall, där den första dosen kombinerades med placebo eller ipratropium. Man fann här att effekt på lungfunktion var bättre och vårdbehovet mindre hos de som fick beta-2-agonist plus antikolinergika som första dos. I en mätnalys baserad på 10 studier noteras bättre effekt på lungfunktion och minskat behov av sjukhusvård hos patienter som behandlas med kombinationen beta-2-agonist och ipratropiumbromid jämfört med monoterapi av beta-2-stimulerare vid akut astma.

Underhållsbehandling hos vuxna

Antikolinergika har ingen plats vid underhållsbehandling av astma.

Teofyllin

Behandling av akuta exacerbationer av astma hos vuxna

Teofyllin, givet som rent teofyllin eller som teofyllamin, har i ett flertal studier jämförts med olika beta-2-stimulerare. I en metaanalys inkluderande 13 studier och 468 astmapatienter fann man ingen skillnad mellan teofyllamin och jämförd beta-2-stimulerare. Genomgående finner man i dessa studier att teofyllinpreparat ger mer biverkningar och det finns inget underlag att rekommendera teofyllin framför beta-2-stimulerare som förstahandsbehandling vid akut astma.

Teofyllin intravenöst som tillägg till beta-2-agonist har vid akut astma en viss gynnsam effekt. I en undersökning av 176 astmapatienter fann man att intravenöst teofyllin gav en tilläggs effekt till inhalerat och intravenöst givet salbutamol vad gäller lungfunktion. Det finns inget underlag för bedömning huruvida tillägg av teofyllin är gynnsamt vid en basbehandling av kombinationen beta-2-agonist och antikolinergikum.

Underhållsbehandling hos vuxna

Vid tre månaders underhållsbehandling av astma hos vuxna gav teofyllin inte bättre symtomlindring än placebo och var underlägsen behandling fluticasone i detta avseende. I en Cochrananalys av fem studier fann man genomgående att salmeterol var överlägset teofyllin vad gäller, symtom, lungfunktion och biverkningar. Även om klinisk erfarenhet starkt talar för att teofyllin har en god effekt vid underhållsbehandling hos vissa patienter kan denna behandling inte generellt rekommenderas. Behandlingen kan provas om annan terapi inte givit fullgott resultat.

Referenser

1. Everard ML, Swarbrick A, Wright M, McIntyre J, Dunkley C, James PD. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 1994;71:428-32.
2. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1533-40.
3. Foucard T, Sjöberg O. A prospective 12-year follow-up study of children with wheezy bronchitis. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:577-83.
4. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000;106:1406-12.

5. Langton Hewer S, Hobbs J, French D, Lenney W. Pilgrim's progress: the effect of salmeterol in older children with chronic severe asthma. *Respir Med* 1995;89:435-40.
6. Russell G, Williams DAJ, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy, Asthma, Immunol* 1995;75:423-8.
7. Nassif EG, Weinberge M, Thomson R, Huntley W. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1981;304:71-5.
8. Meltzer EO, Orgen HA, Ellis EP, Eigen HN, Hemstreet MP. Long-term comparison of three combinations of albuterol, theophylline, and beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:2-11.
9. Bloomfield P, Carmichael J, Petrie GR, Jewell NP, Crompton GK. Comparison of salbutamol given intravenously and by intermittent positive-pressure breathing in life-threatening asthma. *British Medical Journal* 1979;1:848-50.
10. Idris AH, McDermont MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Hendeles L. Emergency Department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993;103:665-72.
11. Shrestha M, Bidadi K, Gourlay S, Hayes J. Continuous vs intermittent albuterol, at high and low doses, in the treatment of severe acute asthma in adults. *Chest* 1996;110:42-7.
12. Swedish Society of Chest Medicine. High-dose inhaled versus intravenous salbutamol combined with theophylline in severe acute asthma. *Eur Respir J* 1990;3:163-70.
13. Palmkvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lötvall J. Inhaled dry powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur Respir J* 1997;10:2484-9.
14. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, Seltzer JM, Southern DL, Kemp JP, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1420-5.
15. Pauwels RA, Löfdahl C-G, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
16. FitzGerald JM, Grunfeld A, Pare PD, Levy RD, Newhouse MT, Hodder R, et al. The clinical efficacy of combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilators vs nebulized adrenergic bronchodilator alone in acute asthma. *Chest* 1997;111:311-5.
17. Garrett JE, Town GI, Rodwell P, Kelly A-M. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *J Allergy Clin Immunology* 1997;100:165-70.
18. Karpel JP, Schacter EN, Fanta C, Levey D, Spiro P, Aldrich T, et al. A comparison of ipratropium and albuterol vs albuterol alone for the treatment of acute asthma. *Chest* 1996;110:611-6.
19. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, Fitzegerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma. A pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114:365-72.
20. Lin RY, Pesola GR, Bakalchuk L, Morgan JP, Heyl GT, Freyberg CW, et al. Superiority of ipratropium plus albuterol over albuterol alone in the Emergency Department Management of adult asthma: A randomized clinical trial. *Annals of Emergency Medicine* 1998;31:208-13.

21. Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: A metaanalysis of randomized clinical trials. *Annals of Emergency Medicine* 1999;34:8-18.
 22. Galant SP, Lawrence M, Meltzer EO, Tomasko M, Baker KA, Kellerman DJ. Fluticasone propionate compared with theophylline for mild-to-moderate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:112-8.
 23. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long-acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Oxford Update Software*; 1999.
-

Natriumkromoglykat i behandling av astma

Kai-Håkon Carlsen

Inhalert natrium kromoglykat har blitt brukt i over 30 år. Mange studier har dokumentert effekt og lav forekomst av bivirkninger. Natrium kromoglykat ansees å være et forebyggende og anti inflammatorisk medikament. Betydningen av denne type medikamenter har blitt underbygget av den økende kunnskap om astma som en inflammatorisk tilstand. Natriumkromoglykat ble tidlig ansett å ha en mastcelle stabiliserende effekt og hemme frisetting av mediator substanser. Det har blitt vist at natriumkromoglykat har en effekt på chlorid transporten over celle membranen og hemmer chlorid influx i cellene. Dette kan forhindre mediatorfrisetting og således ha en anti inflammatorisk effekt (1).

De første resultater vedrørende natrium kromoglykat i behandlingen av astma hos barn ble rapportert allerede i 1968 (2). På grunn av at astma har forskjellige årsaker og forskjellig klinisk presentasjonsform i forskjellige aldre vil man gjennomgå effekten av kromoglykat både hos spedbarn og småbarn (0-3 år), hos barn 3-16 år, hos voksne og dessuten ved anstrengelsesutløst astma, hvor natriumkromoglykat har blitt brukt på en annen måte, nemlig som formedisinering før fysisk aktivitet.

Barn 0-3 år

Astmaliknende symptomer er svært vanlige i de første leveår, oftest forårsaket av respiratoriske virusinfeksjoner, i sær respiratorisk syncytialt virus. Mange av disse barn utvikler astma, mens andre har forbigående besvær. Med vår nåværende kunnskap kan vi ikke forutsi hvilke barn som vil utvikle astma, slik at behandlingen som barna får må gies på grunn av graden og hyppigheten av symptomer.

I de første leveår kan inhalasjonsbehandling gies ved hjelp av forstøvning av medikamentene eller ved å benytte doseaerosol og inhalasjonskammer. Det er vanskelig å vurdere hvor mye av medikamentet som når lungene hos små barn. Lungeabsorpsjonen av natriumkromoglykat gitt gjennom ansiktsmaske ved hjelp av doseaerosol og inhalasjonskammer i sammenlikning med Aircorn® forstøver ble vurdert av Salmon og medarbeidere. De beregnet at absorpsjonen av kromoglykat fra lungene var lav, men signifikant høyere ved forstøver (0,61% av nominell dose) enn ved hjelp av doseaerosol og inhalasjonskammer (0,13% av nominell dose), representerende henholdsvis lungedeposering på 1,5% og 0,3% av nominell dose (3).

Effekten av forstøvet natriumkromoglykat ved tidlige astmaliknende symptomer (wheezing) hos barn under to års alder har variert fra undersøkelse til undersøkelse. I en undersøkelse med natriumkromoglykat 20 mg tre ganger daglig i tre måneder god virkning på hoste, wheezing,

symptom frie dager og ble foretrukket av foreldrene hos barn mellom ett og tre år, men hadde ikke effekt hos barn under ett år (4). Tilsvarende aldersavhengig effekt av forstøvet natriumkromoglykat ble funnet av Geller-Bernstein og medarbeidere (5), mens Bertelsen og medarbeidere ikke fant noen effekt (6). Hos spedbarn (4-12 måneders alder) fant Furfaro og medarbeidere ingen effekt i det hele tatt på symptomskår og lungefunksjon (V_{\max} FRC) av forstøvet kromoglykat 40 mg tre ganger daglig i en randomisert dobbelt blind kontrollert studie (7). Reijonen og medarbeidere ga i en klinisk kontrollert studie enten forstøvet natrium kromoglykat 20 mg 4 ganger daglig eller forstøvet budesonide i 8 uker og deretter lett redusert dose i ytterligere 8 uker sammenliknet med en kontrollgruppe uten behandling. Begge behandlingsgruppene hadde færre episoder med legediagnostisert wheezing sammenliknet med kontrollgruppen i de siste 8 ukene. Færre sykehusinnleggelses med astmaliknende symptomer ble funnet i undergrupper med atopi i begge behandlingsgruppene, mens antall dager uten symptomer ikke atskilte seg mellom de tre gruppene (8).

Tasche og medarbeidere utførte en randomisert dobbelt blind placebo kontrollert studie over natriumkromoglykat 10 mg tre ganger daglig gitt som doseaerosol ved hjelp av inhalasjonskammer og ansiktsmaske for 5 måneder i ett til fire år gamle barn med astma. Ingen forskjell ble funnet i forhold til placebo (9).

Barn 3 – 16 år gamle

Førskolebarn

Opp gjennom førskolealder mestrer barna bedre og bedre inhalasjonsteknikker. I den laveste aldersgruppen er forstøvning mye brukt. Newth og medarbeidere sammenlignet i en dobbel blind kontrollert studie forstøvet natriumglykat og oral theofyllin samt kombinasjonen av disse på symptomkontroll hos 26 førskolebarn med kronisk astma, i alder 13 måneder til 5 år (10). Både natriumkromoglykat alene og i kombinasjon med theofyllin hadde signifikant bedre effekt enn theofyllin alene på symptomfrie dager. Kombinasjonen natriumkromoglykat og teofyllin hadde signifikant lavere bruk av salbutamol som tilleggsmedisinering enn noen av medikamentene alene. Tross dette konkluderte forfatterne at forverrelser med "wheezing" opptrådte hyppig sel ved kombinasjonen av medikamentene og at det var behov for tilleggsmedisinering med salbutamol (10). I en 13 senters undersøkelse ble effekten av natriumkromoglykat undersøkt på 53 barn med en gjennomsnittsalder på 4.8 år. Det ble observert en signifikant forbedring på daglig astma skår, foreldrenes symptom vurdering og reduksjon i bruk av annen antiastmatisk medikasjon i løpet av en fem ukers behandlingsperiode (11).

Skolebarn

I denne alderen er det meget lettere å utføre studier enn hos yngre barn. Samarbeidet er bedre med medisinering, samt ved kontroll av lungefunksjon med forskjellige metoder. Berman og medarbeidere utførte en dobbelt blind placebo kontrollert overkryssingsstudie med natriumkromoglykat inhalasjonspulver 20 mg 4 ganger daglig i to perioder på fire uker, kun atskilt av en to ukers utvaskningsperiode, på 276 barn med alvorlig helårs astma mellom fem og 17 års alder (12). Barna hadde signifikant lavere symptomskår, bruken av bronkodilatorer avtok under bruk av natriumkromoglykat, og 80% av barna som fullførte undersøkelsen foredro natriumkromoglykat mot 9% som foredro placebo. Det var lite bivirkninger, kun sår følelse i brystet var anført (12).

Dickson og Cole rapporterte i en åpen studie om langtidsprognosen hos 50 barn med alvorlig astma, gjennomsnittsalder 8 ½ år, og fulgt i ti år med behandling med natrium kromoglykat (13). De registrerte en reduksjon i antall anfall per år, morgen obstruksjon, nattlige forstyrrelser, sykehus innleggelses, lekeaktivitet og bruk av oral bronkodilatorer. Imidlertid etter ti år brukte kun

14 av de femti barna fortsatt natrium kromoglykat. De hadde bedret resultat på histamin provokasjon, men ikke på anstrengelses test. Disse resultatene må tolkes med varsomhet på grunn av den spontane bedring som ofte sees i denne alderen (13). Senere utførte Furukawa og medarbeidere en randomisert dobbelt blind kontrollert studie hvor de sammenliknet natrium kromoglykat pulver, 20 mg fire ganger daglig med theofyllin (Theo-Dur) tablett i dose med serum nivå regulert til 10+15 µg/ml (14). Studien inkluderte 46 barn mellom 5 og 15 år og varte i tre måneder. Begge behandlingsgrupper ble bedret for symptom skår, redusert bruk av beta-2-agonister og lungefunksjon. Pasienter som ble behandlet med theofyllin hadde signifikant flere bivirkninger enn de som fikk natrium kromoglykat. Det var signifikant bedring i metakolinfølsomhet etter tre måneder i gruppen som ble behandlet med natrium kromoglykat ($p=0,04$), men ikke i theofyllin gruppen. Denne studien viser at natrium kromoglykat som et forebyggende medikament, kunne kontrollere astma minst like så godt som det bronkodilaterende medikamentet theofyllin (14).

I en annen dobbelt blind placebo kontrollert studie over 32 barn, 8-20 år gamle, ble natrium kromoglykat gitt i lave doser, 2mg fire ganger daglig, i ti uker (15). Det var ingen forskjell mellom de to gruppene i legens vurdering av astma alvorlighetsgrad, men symptomskår falt signifikant mer i den aktive behandlingsgruppen, sammenliknet med placebo. Det var en marginal, men signifikant reduksjon i bruk av beta-2-agonister i natrium kromoglykat gruppen, men ikke i placebo gruppen. Bedring i baseline FEV₁ nærmet seg signifikans i behandlingsgruppen etter 6 og ti uker, men ikke i placebo gruppen. Ingen bivirkninger ble rapportert. Selv om den observerte bedring var på grensen av signifikans, og antallet forsøkspersoner i hver gruppe var få, medførte likvel denne lave dose natrium kromoglykat bedret astma kontroll (15).

Shapiro og medarbeidere vurderte effekten av forstøvet natrium kromoglykat 20 mg tre ganger daglig som eneste behandling, sammen med forstøvet terbutaline 0,1 mg/kg tre ganger daglig eller av terbutaline alene hos 27 barn fra seks til 12 års alder (16). Dette var en randomisert dobbelt blind overkryssingsstudie med tre 8 ukers behandlingsperioder, men uten utvaskningsperioder i mellom. Følsomheten for metakoline was mindre etter natriumkromoglykat enten alene eller sammen med terbutaline enn etter terbutaline alene. Måling av "peak expiratory flow" var signifikant bedre etter kombinasjonen enn etter hver av midlene alene. Hoste var signifikant bedret etter natrium kromoglykat, mens de resterende symptomer ikke viste forskjell mellom behandlingsperiodene. Forfatterne konkluderte med at natrium kromoglykat hadde bedre virkning på kontroll av astma enn terbutaline (16).

Tasche og medarbeidere utførte en systematisk oversikt over natrium kromoglykat som vedlikeholdsbehandling for barn med astma (17). I alt 24 randomiserte placebo kontrollerte studier som inkluderte over 1000 barn i aldre 10-18 år. Behandlingseffekt på hoste og wheeze ble vurdert. Forfatterne konkluderte med positiv effekt av natriumkromoglykat i 16 av disse 24 studiene. I fem studier var det ikke forskjell. Ingen av studiene favoriserte placebo. Forfatterne av oversikten mente at i flertallet studier var det alvorlige systematiske feil som kunne medføre bias. Svakheterne gjaldt compliance, seleksjon og inklusjon av pasienter. Etter statistisk behandling av materialet, ble estimatet av forskjell mellom natrium kromoglykat og placebo en signifikant, men beskjeden effekt i favør av natrium kromoglykat. Forfatterne mente at dette ikke hadde klinisk signifikans. Forfatterne viste at studier utført i de senere år var mer negative enn tidligere studier. Samtidig inkluderte de senere års studier yngre barn. En klar svakhet i denne metaanalysen er at den ikke skiller mellom spedbarn og skolebarn. Videre ble det utført en toleranse analyse, og toleranse fordelene innbefattet 0 i resultatet. Dette er tolket slik at fremtidige studier ikke vil vise forskjell mellom placebo og natrium kromoglykat (17).

Denne metaanalysen er meget sterkt kritisert i et leserinnlegg senere i Thorax , hvor det hevdes at toleranseanalysen er misforstått og at flere studier ikke er inkludert, studier som ville styrke positiv virkning av kromoglykat (18).

Flere tidligere oversikter har konkludert med klar effekt av kromoglykat over placebo. Disse oversiktene har imidlertid ikke vært systematiske, og metodene for inklusjon av studier har ikke blitt redegjort for (19-22).

Voksne

Hos voksne ble også effekten av natrium kromoglykat tidlig demonstrert. Allerede i 1971 publiserte Chan-Yeung og medarbeidere en studie fra Canada over et dobbelt blind placebo kontrollert parallell gruppe forsøk av natrium kromoglykat 20 mg 4 ganger daglig over 4 uker hvor 22 av 31 inkluderte voksne astmatikere fullførte (23). Natrium kromoglykat bedret dag og natt symptomer, samt hoste.

En studie som inkluderte 103 pasienter over 15 års alder hvor det ble gitt enten natrium kromoglykat alene, natrium kromoglykat med isoprenalin, eller placebo i 8 uker. Dosene ble forsøkt redusert til minste nivå for å opprettholde sykdomskontroll. Allerede etter 4 uker var det signifikant forskjell mellom natrium kromoglykat gruppene og placebo gruppen (24).

Bernstein og medarbeidere undersøkte 252 astmapasienter, 5 til 73 år gamle i et randomisert placebo kontrollert forsøk natrium kromoglykat 20 mg 4 ganger daglig i 8 uker. Natrium kromoglykat var bedre enn placebo i alle henseender (25).

Eigen og medarbeidere publiserte i 1987 en studie over 397 pasienter fra 5 til 63 år over ett år i en multicenter, dobbelt blind placebo kontrollert studie (26). Etter å ha brukt enten inhalert β_2 -gonist eller theofyllin i 2 måneder, fikk de enten natrium kromoglykat med dose aerosol eller kapsler (pulver), sammenliknet med placebo. Natrium kromoglykat var signifikant bedre for placebo for astma alvorlighets grad, morgen eller kvelds peak flow måling og dager uten forstyrrelser av vanlige aktiviteter. Pasientene som fikk natrium kromoglykat hadde også færre akutte forverrelser (26).

Pettys og medarbeidere undersøkte 68 voksne pasienter (18-76 års alder) med kronisk astma og FEV1 mellom 33 Etter 4 uker run in fikk pasientene 3 måneders behandling med natrium kromoglykat forstøverløsning eller 20 mg pulver. I tillegg til symptomskår og lungefunksjon målte man bronkial reaktivitet med metakolin før og etter behandlingsperioden. Gruppen med natrium kromoglykat viste symptombedring både dag og natt. Bruk av bronkodilatorer ble signifikant redusert i behandlingsgruppen. Ingen endring ble observert i i metakolin reaktivitet i noen av gruppene (27).

Anstrengelsesutløst astma og bronkial hyperreaktivitet

For å mestre astma er det enighet at å mestre anstrengelsesutløst astma er svært viktig hos barn og ungdom. Natrium kromoglykat bedrer anstrengelsesutløst astma og reduserer fallet i lungefunksjon med mer enn 50% i noen studier (28). Det er også vist at natrium kromoglykat redusere de ventilatoriske energi krav ved løping hos barn. Både maksimalt oxygen opptak (VO_2max) og anaerob terskel ble funnet å være lavere når barna inhalerte natrium kromoglykat eller inhalerer en β_2 -agonist før løping i sammenlikning med placebo (29). Dessuten er det funnet at natrium kromoglykat reduserte i redusert ventilatorisk energiforbruk hos barn med moderat anstrengelsesutløst astma, men ikke hos friske barn (30).

Natrium kromoglykat beskytter mot anstrengelsesutløst astma i omtrent 2 timer etter inhalasjon. Terbutaline i tillegg tlesutløsgeil natriumkromoglykat forlenget beskyttelsen til 4 timer (31).

I en nylig publisert systematisk oversikt, har man sett på effekten på anstrengelsesutløst astma av natrium kromoglykat og nedokromil(32) . Det ble funnet at begge medikamenter beskytter, uten signifikant forskjell.

Sammenlikning med inhalasjonssteroider

Forbausende få studier har sammenliknet natrium kromoglykat og inhalasjonssteroider. De Baets og medarbeidere sammenliknet natriumkromoglykat 10 mg 3 ganger daglig med beclomethasone dipropionate 100 µg tre ganger daglig i to måneder i en randomisert dobbelt blind overkryssningsstudie hos 15 førskolebarn (43-66 måneder gamle, gjennomsnitt 56 måneder) med residiverende wheeze (33). Behandlingsperiodene var to måneder med utvaskningsperiode i mellom. Bronkial reaktivitet ble målt med histamin inhalasjon og bestemmelse av spesifikk luftvegsmotstand. Det ble ikke funnet noen signifikant reduksjon i bronkial reaktivitet. Morgen peak expiratory flow var høyere på BDP enn på natrium kromoglykat, og det var signifikant færre episoder med wheeze under BDP behandling enn under natrium kromoglykat. Forfatterne konkluderte at inhalert BDP hadde signifikant bedre effekt på virus forårsaket wheeze hos førskolebarn (33).

Hiller sammenliknet i en randomisert placebo kontrollert overkryssningsstudie på til sammen 4 måneder 11 barn med alvorlig helårs astma i en måneds behandling med bethamethasone 17 valerat med natrium kromoglykat og placebo. Bethamethasone 17 valerat var overlegen begge de andre medikamentene for peak flow målinger og symptomer, og natrium kromoglykat var overlegen placebo. Natrium kromoglykat ga ikke tilleggseffekt til betamethasone 17 valerat (34).

König og Shaffer utførte en åpen ukontrollert studie hvor 216 barn med astma ble fulgt 1-2 år uten inhalasjonssteroider, deretter 3-6 år med inhalert budesonid. Denne gruppen ble sammenliknet med en gruppe på 62 barn i samme alder som ble fulgt i 3-7 år uten inhalasjonssteroider, men med bruk av β_2 -agonister (42%), theofyllin (64%) og natrium kromoglykat (58%) (35). I denne åpne ukontrollerte studien hadde både inhalasjonssteroider og natrium kromoglykat en beskyttende effekt på redusert tilvekst i lungefunksjon hos barn med astma (35).

Shapiro og medarbeidere sammenliknet også effekten av natrium kromoglykat med et inhalasjonssteroid hos 31 barn, 8 - 18 år gamle med moderat astma. De benyttet Natrium kromoglykat forstøvervæske 20 mg 3 ganger daglig med triamcinolon acetat doseaerosol 2 inhalasjoner tre ganger daglig i en kontrollert randomisert 12 uker lang studie med aktivt medikament etter 2 ukers run in (36). Lungefunksjon ble målt etter 1, 4, 8 og 12 uker. Metakoline bronkial reaktivitet samt cortisol response på cosyntropin injeksjon ble målt før og etter studien. Begge behandlingsmetoder ga sammenliknbar, adekvat astmakontroll med reduksjon i symptomer (hoste, wheezing og tetthet i brystet) og økning i peak ekspiratory flow,. Det ble ikke funnet noen signifikant forandring i metakolin bronkial reaktivitet eller i hormonal reaksjon på cosyntropin (36).

Faurchou og medarbeidere utførte en dobbelt blind kontrollert randomisert parallellgruppe undersøkelse over effekt av kromoglykat 10 mg 4 ganger daglig sammenliknet med beclomethasone dipropionate (BDP) 100 µg 4 ganger daglig, begge medikamenter som inhalasjonsaerosol, hos voksne astmapasienter med mild til moderat astma, ikke fullt kontrollert med bronkodilatorer alene. Etter 2 ukers run in, ble 19 pasienter behandlet med kromoglykat, 18 med BDP i 8 uker. Klinisk og signifikant statistisk bedring ble funnet i begge grupper med hensyn til FEV₁, symptom skår, anfallsmedisin og global vurdering av behandlingseffekt. Peak ekspiratorisk flow bedret seg også både for morgen og kveldsverdier, men signifikant kun for BDP (37).

Svendsen og medarbeidere undersøkte natriumkromoglykat og BDP i en 8 ukers behandling, deretter overkryssning til det andre medikament i 8 uker hos 38 pasienter med atopisk astma i en randomisert dobbelt blind studie(38). Lungefunksjon og PC 20 for histamin ble observert. BDP

bedret raskt lungefunksjon, og også bronkial reaktivitet. Natrium kromoglycat hadde effekt på lungefunksjon, best i 1. behandlingsperiode, men hadde ikke effekt på bronkial reaktivitet. Natrium kromoglycat gitt i andre behandlingsperiode klarte ikke å opprettholde den bedring i lungefunksjon som BDP hadde fremkalt (38).

Konklusjon

Hos barn under ett år er det ikke påvist noen effekt av natriumkromoglykat i randomiserte dobbelt blind placebo kontrollerte studier. Det har tidligere blitt bemerket at inhalert dose av natrium kromoglykat kan bli for liten, særlig hos de minste barna (39). Ut fra de refererte studier, synes det klart at det ikke er dokumentert effekt av natrium kromoglykat hos barn under ett år og til dels hos førskolebarn. Hos eldre barn og voksne synes natrium kromoglykat å ha bedre effekt enn placebo, men i sammenlikningen med inhalasjonssteroider er effekt klart mindre og uten at det er noen tilleggseffekt ved å gi natrium kromoglykat i tillegg til inhalasjonssteroider. Natrium kromoglykat har ikke sikker effekt på bronkial reaktivitet.

Natriumkromoglykat har klar effekt ved anstrengelsesutløst astma, men i praksis blir ofte inhalerte β_2 -2-agonister foretrukket.

Natrium kromoglykat krever regelmessig medisinerings og forholdsvis store doser. Dette vanskeliggjør compliance hos pasienter og pårørende.

Tabell 1. Evidens nivå og randomiserte kliniske studier for inhalert kromoglykat

| | Vedlikeholds behandling, 0-3 år | Vedlikeholds behandling, 3-16 år | Vedlikeholds behandling, voksne | Anstrengelses utløst astma |
|-------------------------|--|---|--|---------------------------------------|
| Evidens nivå | Ia DB-PC | Ia DB-PC | Ib DB-C | Ia DB-PC |
| Studier | (17) (4;6-9) (33) | (17) (12;14;16;33-36;40- 43) (10;44;45) | (23;24;26;27;37;38) | (28;29;46-48) (49) (50;51) |

Nivå Type dokumentasjon:

Ia: Metaanalyser av randomiserte kliniske forsøk

Ib Minst ett randomisert kontrollert forsøk

IIa Dokumentasjon fra minst ett kontrollert forsøk med god metodisk kvalitet uten randomisering.

IIb Dokumentasjon fra minst ett ikke-kontrollert eksperimentelt forsøk med god metodisk kvalitet

III Dokumentasjon fra ikke-eksperimentell deskriptive studier, som komparative studier, korrelasjonsstudier og case-controlstudier

IV Dokumentasjon fra ekspertgrupper eller meninger og/eller erfaring fra respekterte autoriteter

Referenser

1. Alton EW, Norris AA. Chloride transport and the actions of nedocromil sodium and cromolyn sodium in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(5 Pt 2):S102-5.
2. Morrison Smith J, Devey GF. Clinical trial of disodium cromoglycate in treatment of asthma in children. *BMJ* 1968;ii:1248-50.
3. Salmon B, Wilson NM, Silverman M. How much aerosol reaches the lungs of wheezy infants and toddlers? *Arch Dis Child* 1990;65:401-3.
4. Henry RL, Hiller EJ, Milner AD, Hodges IGC, Stokes GM. Nebulised ipratropium bromide and sodium cromoglycate in the first two years of life. *Arch Dis Child* 1984;59:54-7.
5. Geller-Bernstein C, Levin S. Nebulised sodium cromoglycate in the treatment of wheezy bronchitis in infants and young children. *Respiration* 1982;43(4):294-8.
6. Bertelsen A, Andersen JB, Busch P, Daugbjerg P, Friis B, Hansen L et al. Nebulised sodium cromoglycate in the treatment of wheezy bronchitis. *Allergy* 1986;41:266-70.
7. Furfaro S, Spier S, Drblik SP, Turgeon JP, Robert M. Efficacy of cromoglycate in persistently wheezing infants. *Arch Dis Child* 1994;71(4):331-4.
8. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 1996; 150(5):512-7.
9. Tasche MJ, van der Wouden JC, Uijen JH, Ponsioen BP, Bernsen RM, Suijlekom-Smit LW et al. Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1- 4-year-old children with moderate asthma [published erratum appears in *Lancet* 1998 Jan 31;351(9099):376] [see comments]. *Lancet* 1997;350(9084):1060-4.
10. Newth CJ, Newth CV, Turner JAP. Comparison of nebulised sodium cromoglycate and oral theophylline in controlling symptoms of chronic asthma in pre-school children. A double blind study. *Aust N Z J Med* 1982;12:232-8.
11. Zarkovic J, Angermayr R, Covi B, Danhorn H, Eber E, Emhofer J et al. [Effectiveness and tolerance of aerosol disodium cromoglycate in children with bronchial asthma]. [German]. *Pediatr Padol* 1991;26(2):107-10.
12. Berman BA, Fenton MM, Girsh LS, Haddad ZH, Sellars WA, Strom EL et al. Cromolyn sodium in the treatment of children with severe, perennial asthma. *Pediatrics* 1975; 55:621-9.
13. Pepys J, Edwards AM, editors. Severe asthma in children - A 10 year follow-up. London: Pitman Medical, 1979.
14. Furukawa CT, Shapiro GG, Bierman CW, Kraemer MJ, Ward DJ, Pierson WE. A double-blind study comparing the effectiveness of cromolyn sodium and sustained-release theophylline in childhood asthma. *Pediatrics* 1984; 74(4):453-9.

15. Selcow JE, Mendelson LM, Rosen JP. Clinical benefits of cromolyn sodium aerosol (MDI) in the treatment of asthma in children. *Ann Allergy* 1989;62(3):195-9.
16. Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE, Sharpe MJ, Menendez R, Bierman CW. Double-blind evaluation of nebulised cromolyn, terbutaline, and the combination for childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(2):449-54.
17. Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM, de Jongste JC, Der Wouden JC. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax* 2000;55(11):913-20.
18. Edwards AM, Holgate ST, Howell J, Warner JO, Stevens M, Åberg N et al. Sodium cromoglycate in childhood asthma. *Thorax* 2001;56:331-2.
19. Edwards AM. Sodium cromoglycate (Intal) as an anti-inflammatory agent for the treatment of chronic asthma. *Clin Exp Allergy* 1994;24(7):612-23.
20. Hoag JE, McFadden ER Jr. Long-term effect of cromolyn sodium on nonspecific bronchial hyperresponsiveness: a review. *Ann Allergy* 1991;66:53-63.
21. Schweitzer M, Balano KB. Cromolyn use in young children. [Review]. *Ann Pharmacother* 1994;28(7-8):886-8.
22. Holgate ST. Inhaled sodium cromoglycate. *Respir Med* 1996;90(7):387-90.
23. Chan-Yeung M, Morton J, Grzybowski S. A double-blind trial of disodium cromoglycate (Intal) in the treatment of bronchial asthma. *Can Med Assoc J* 1971;105(8):827-31.
24. Long-term study of disodium cromoglycate in treatment of severe extrinsic or intrinsic bronchial asthma in adults. Brompton Hospital- Medical Research Council collaborative trial. *Br Med J* 1972;4(837):383-8.
25. Bernstein IL, Siegel SC, Brandon ML, Brown EB, Evans RR, Feinberg AR et al. A controlled study of cromolyn sodium sponsored by the Drug Committee of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1972;50(4):235-45.
26. Eigen H, Reid JJ, Dahl R, Del Bufalo C, Fasano L, Gunella G et al. Evaluation of the addition of cromolyn sodium to bronchodilator maintenance therapy in the long-term management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80(4):612-21.
27. Petty TL, Rollins DR, Christopher K, Good JT, Oakley R. Cromolyn sodium is effective in adult chronic asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(3):694-701.
28. Benedictis FM, Tuteri G, Bertotto A, Bruni L, Vaccaro R. Comparison of the protective effects of cromolyn sodium and nedocromil sodium in the treatment of exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:684-8.
29. Zanconato S, Baraldi E, Santuz P, Magagnin G, Zacchello F. Effect of inhaled disodium cromoglycate and albuterol on energy cost of running in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1990;8(4):240-4.

30. Baraldi E, Santuz P, Magagnin G, Filippone M, Zacchello F. Effect of disodium cromoglycate on ventilation and gas exchange during exercise in asthmatic children with a postexercise FEV₁ fall less than 15 percent. *Chest* 1994;106(4):1083-88.
31. Woolley M, Anderson SD, Quigley BM. Duration of protective effect of terbutaline sulfate and cromolyn sodium alone and in combination on exercise-induced asthma. *Chest* 1990;97:39-45.
32. Kelly KD, Spooner CH, Rowe BH. Nedocromil sodium versus sodium cromoglycate in treatment of exercise-induced bronchoconstriction: a systematic review. *Eur Respir J* 2001;17(1):39-45.
33. De Baets F, Van Daele S, Franckx H, Vinaimont F. Inhaled steroids compared with disodium cromoglycate in preschool children with episodic viral wheeze. *Pediatr Pulmonol* 1998;25(6):361-6.
34. Hiller EJ, Milner AD. Betamethasone 17 valerate aerosol and disodium cromoglycate in severe childhood asthma. *Br J Dis Chest* 1975;69(2):103-6.
35. König P, Schaffer J. The effect of drug therapy on long-term outcome of childhood asthma: A possible preview of the international guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1103-11.
36. Shapiro GG, Sharpe M, DeRouen TA, Pierson WE, Furukawa CT, Virant FS et al. Cromolyn versus triamcinolone acetonide for youngsters with moderate asthma [see comments]. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88(5):742-8.
37. Faurischou P, Bing J, Edman G, Engel AM. Comparison between sodium cromoglycate (MDI: metered-dose inhaler) and beclomethasone dipropionate (MDI) in treatment of adult patients with mild to moderate bronchial asthma. A double-blind, double-dummy randomized, parallel-group study. *Allergy* 1994;49(8):659-63.
38. Svendsen UG, Frolund L, Madsen F, Nielsen NH, Holstein-Rathlou NH, Weeke B. A comparison of the effects of sodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on pulmonary function and bronchial hyperreactivity in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80(1):68-74.
39. Holgate ST, Edwards AM. Inhaled sodium cromoglycate in young children with moderate asthma. *Lancet* 1998;351(9099):368-9.
40. Friday GA, Facktor MA, Bernstein RA, Fireman P. Cromolyn therapy for severe asthma in children. *J Pediatr* 1973;83(2):299-304.
41. König P, Eigen H, Ellis MH, Ellis E, Blake K, Geller D et al. The effect of nedocromil sodium on childhood asthma during the viral season. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):1879-86.
42. Edmunds AT, Carswell F, Robinson P, Hughes AO. Controlled trial of cromoglycate and slow-release aminophylline in perennial childhood asthma. *Br Med J* 1980;281(6244):842.
43. Hiller EJ, Milner AD, Lenney W. Nebulized sodium cromoglycate in young asthmatic children. Double-blind trial. *Arch Dis Child* 1977;52(11):875-6.
44. Silverman M, Connolly NM, Balfour-Lynn L, Godfrey S. Long-term trial of disodium cromoglycate and isoprenaline in children with asthma. *Br Med J* 1972;3(823):378-81.
45. Cogswell JJ, Simpkins MJ. Nebulised sodium cromoglycate in recurrently wheezy preschool children. *Arch Dis Child* 1985;60(8):736-8.

46. Cavallo A, Cassaniti C, Glogger A, Magrini H. Action of nedocromil sodium in exercise-induced asthma in adolescents. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995;5(5):286-8.
47. Pichaipat V, Tongpenyai Y, Nerntong T, Sriprapachiranont C. The protective effect of inhaled terbutaline, sodium cromoglycate and budesonide on exercise-induced asthma in children. *J Med Assoc Thai* 1995;78(10):505-8.
48. Oseid S, Mellbye E, Hem E. Effect of nedocromil sodium on exercise-induced bronchoconstriction exacerbated by inhalation of cold air. *Scand J Med Sci Sports* 1995;5(2):88-93.
49. Sly RM. Effect of cromolyn sodium on exercise-induced airway obstruction in asthmatic children. *Ann Allergy* 1971;29(7):362-6.
50. Silverman M, Andrea T. Time course of effect of disodium cromoglycate on exercise-induced asthma. *Arch Dis Child* 1972;47(253):419-22.
51. Kelly K, Spooner CH, Rowe BH. Nedocromil sodium vs. sodium cromoglycate for preventing exercise-induced bronchoconstriction in asthmatics (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002731.
-

Underhållsbehandling vid astma

Kortikosteroider, barn

Gunilla Hedlin och Göran Wennergren

Redan på 50-talet upptäcktes den goda effekten av glukokortikosteroider vid astma när perorala och parenterala steroider introducerades. De svåra biverkningarna med kortvuxenhet, cushingoida symtom och osteoporos sågs också men accepterades eftersom alternativa behandlingar inte fanns. I början av 70-talet kom de lokala steroiderna för inhalation. De har revolutionerat behandlingen av astma. Kunskap om att inflammation utgör en viktig del i patogenesen till astma har ökat motivationen för anti-inflammatorisk behandling. I SBU:s kunskapssammanställning om behandling av astma framhålls att i dagens konsensusrekommendationer intar inhalerade steroider en förstäringsplats vid underhållsbehandling av astma både hos barn och vuxna (1).

För barn över småbarnsåldern visar flera studier stark korrelation mellan ökad användning av inhalationssteroider och kraftig nedgång i antalet vård dagar för astma (2-3). Den viktigaste orsaken till den minskning av vård dagar på grund av astma som vi har sett under den senaste 15-årsperioden är sannolikt underhållsbehandling med inhalationssteroider. Skandinaviska studier tyder dessutom på att tidigt insatt behandling med inhalationssteroider förbättrar förutsättningarna för normal lungfunktionsutveckling hos barn med astma (4-5). I den stora amerikanska s k CAMP-studien fick man visserligen mindre luftrörsreaktivitet och bättre astmakontroll hos barn som behandlades med inhalationssteroid men inte bättre utveckling av lungfunktionen jämfört med de barn som fick nedocromil eller placebo (6).

Mekanismer

Glukokortikosteroiderna påverkar Th2-cellernas cytokinproduktion så att IL-4 och IL-5-syntesen minskar och därmed infiltrationen med eosinofila granulocyter. Sekundärt till detta minskar frisättningen av toxiska granulaeproteiner. Steroiderna påverkar också adhesionsproteinerna och

minskar också därigenom cellinfiltrationen. Steroideffekterna är märkbara efter en till flera timmar. Den bronkiella hyperreaktiviteten avtar successivt under lång tids behandling och lägger sig oftast på en stabil nivå efter sex månader till ett års behandling. Efter en tids behandling minskar också de lokala steroiderna antalet mastceller i epitelet. Därmed blir också den snabb-allergiska reaktionen svagare efter en tids behandling med inhalationssteroider. Glukokortikosteroidernas effekt på inflammatoriska celler sammanfattas i Tabell I.

Tabell I. Glukokortikosteroidernas effekt på inflammatoriska celler (från 7).

| Celltyp | Effekter av glukokortikoider |
|----------------------|--|
| Makrofag | Markant hämning av bildningen av inflammatoriska mediatorer och cytokiner |
| T-cell | Markant hämning av proliferation och cytokinbildning (IL-4, IL-5) |
| Mastcell | Ingen effekt på IgE-medierad degranulering. Lokal behandling minskar antalet epiteliåla mastceller |
| Eosinofil granulocyt | Mycket liten effekt på degranulering och sekretion. Hämning av cytokineffekter på eosinofila granulocyter. Minskad utmognad i benmärgen och förkortad överlevnadstid. Markant minskat antal i luftvägar och blod |
| Neutrofil granulocyt | Generellt sett mycket små effekter. Behandling med perorala steroider leder till lindrig neutrofil |
| Endotelcell | Minskat mikrovaskulärt läckage. |

Inhalationssteroider

Behandling med inhalationssteroider är motiverad när barnet har symtom mer än två gånger per vecka och behöver beta-2-agonist för symtomlindring lika ofta eller oftare. Särskilt viktig är behandling med inhalationssteroider hos barn med astma och pälsdjurs- eller kvalsterallergi. Hos dessa barn stimuleras den allergiska inflammationen av daglig låg- högdosexponering av allergen i både daghems- och skolmiljö (8). Tre olika inhalationssteroider finns att tillgå på de svenska och norska marknaderna (beklometason, budesonid och flutikason) och en till är på väg (mometason). Flutikason och budesonid synes ha mindre systemeffekt än beklometason. Studier talar för att flutikason per µg har 50-100% större effekt än motsvarande mängd budesonid. Dosjämförande studier är dock svåra att bedöma. Det tycks även finnas individuella skillnader när det gäller vilken steroid ett barn svarar bäst på.

I SBU:s kunskapssammanställning påpekas att det har varit svårt att påvisa ett dos-effektförhållande för inhalationssteroider (1). I en översiktsartikel blev slutsatsen att det i regel krävs en fyrdubbling av dosen för att kunna påvisa en signifikant effektskillnad (9). Den flacka dos-effektkurvan, tillsammans med den risk som finns för biverkningar vid höga doser av inhalationssteroider, talar starkt för att begränsa användningen av höga doser i långvarig underhållsbehandling.

Kontroll av astmasymtom och exacerbationer

SBU-sammanställningen redovisar för barn tre placebokontrollerade studier av inhalationssteroider vid behandling av astma med studietid på ett år eller mer (10-12). Den holländska 22-månadersstudien visade att budesonid 600 µg/dag hade bättre effekt på symtom och exacerbationer än placebo (10). Den maximala effekten på symtom och lungfunktion uppnåddes inom två månader medan den bronkiella hyperreaktiviteten minskade under hela studietiden. En andra studie visade att beklometason i dosen 400 µg/dag till barn med stabil astma gav bättre effekt på symtom och bronkiell hyperreaktivitet än både salmeterol och placebo (11). I en tredje studie värderades symtom och livskvalitet (12). Inhalationssteroider gav signifikant bättre effekt än placebobehandling både avseende barnets symtom och föräldrarnas upplevelse av sitt sjuka barns påverkan på deras livskvalitet. SBU redovisar också sju studier av barn med medelsvår astma med 12 veckors behandlingstid och mer än 25 barn per behandlingsgrupp, tre studier med budesonid (13-15) och fyra med flutikason (16-19). Effekt var märkbar efter två veckors behandling för alla doser av budesonid eller flutikason. Det var små skillnader mellan olika dygnsdoser vilket bekräftar att det även hos barn är svårt att påvisa dosrelaterad effekt vid behandling med inhalationssteroider.

Inhalationssteroider skyddar även mot ansträngningsutlöst astma testad med arbetsprov utförda utan skydd av beta-2-stimulerare (20-22).

Beredningsformer

Budesonid finns både som dosaerosol, inhalationsvätska och pulver för inhalation. Sprayen ges via metallspacer, vilket tar bort problemet med elektrostatisk laddning och förlust av läkemedel i inhalationskammaren, vilket är fallet vid användning av plastspacer. Flutikason finns i pulverform med tre dosstyrkor, 50, 100 och 250 µg. Budesonid finns också i tre styrkor för pulverinhalation: 100, 200 och 400 µg och 50, 100 och 200 µg i inhalationsaerosol.

Inhalationsaerosol och nebuliseringslösning används mest till småbarn för periodisk eller regelbunden behandling. Vid periodisk behandling bör startdosen ges fyra gånger per dygn de första två-tre dygnen, medan underhållsbehandling kan startas med två-dosering och eventuellt övergå till engångsdosering när barnet är symtomfritt. För inhalationslösningen måste trycket vid nebuliseringen vara tillräckligt högt för att partikelstorleken i suspensionen ska ge respirabla partiklar (se avsnittet om inhalationshjälpmedel).

Biverkningar

Biverkningar ses mycket sällan vid underhållsbehandling med doser ≥ 400 µg/dygn budesonid eller flutikason och består av heshet, växt av candida i mun och svalg och i enstaka fall av påverkan på längdtillväxten. Vid behov av doser >500 µg/dygn ökar risken något för tillväxtpåverkan, det förblir dock ovanligt upp till doser som överstiger 800 µg/dygn. Alla barn som behöver inhalationssteroider dagligen mer än tre månader per år skall följas avseende tillväxt minst två gånger per år. Dosen skall dock alltid titreras ner till lägsta dos som ger symtomfrihet. Vid misstanke påverkan på längdtillväxten ska dosen om möjligt sänkas för att se om återhämtning fås, vilket är den säkraste indikationen på att det rört sig om en steroideffekt. Hos enstaka barn är astmasjukdomen så svår att en dossänkning inte kan göras. En endokrinologisk utredning för kortvuxenhet görs då liksom om en dossänkning inte ger någon återhämtning i tillväxt.

Systemeffekt av inhalationssteroider går att mäta med känsliga metoder så som dygnskurva med kortisol i serum, även vid doser omkring 400 µg/dygn. Detta är dock inte en biverkan utan en anpassning av kroppen till utifrån tillfört kortison. Det innebär inte nedsatt tolerans mot stress och dosökning behöver därför inte göras på grund av feber eller någon annan form av fysisk stress. Med knemometri (mätning av underbenets längd) kan systemeffekt också registreras.

Längdtillväxt. I SBU:sammanställningen finns redovisat studier där inhalationssteroiders effekt på längdtillväxt rapporterats. Vid studier av eventuella effekter på längdtillväxt är det avgörande effektmåttet slutlig kroppslängd efter pubertet. I praktiken är sådana studier svåra att genomföra. Därför har man i regel fått nöja sig med att följa längdtillväxten under något eller några år. Däremot saknar korttidsstudier med så kallad knemometri klinisk relevans för bedömning av effekt på längdtillväxt.

Astma kan i sig ge en hämning av längdtillväxten som tycks vara relaterad till astmans svårighetsgrad. Dessa barn, i synnerhet pojkar, får även en försenad pubertet vilket ger en längre tillväxtperiod som kompenserar för den tillfälliga tillväxtretardationen (23). Den slutliga kroppslängden blir därmed normal (24). Peroral långtidsbehandling gav däremot en tillväxthämning som kunde bli bestående. Bedömningen av studier på inhalationssteroiders inverkan på längdtillväxten försvåras därför både av sjukdomens inverkan och av tidigare peroral steroidbehandling.

Inhalationssteroiders inverkan på längdtillväxt under något eller några år finns numera beskrivet i relativt många studier (6,25–28), se också referenser i översiktsartiklar av Efthimiou and Barnes (29) och Lipworth (30). Det finns dock endast få kontrollerade studier av effekt på längdtillväxt under mer än ett år. Små effekter på längdtillväxten finns visade för beklometason i doser $\geq 400\mu\text{g}$. Majoriteten av studier på budesonid visar ingen effekt på längdtillväxt i doser $\leq 400\mu\text{g}/\text{dag}$. Flutikason 200 $\mu\text{g}/\text{dag}$ har inte visat någon påverkan men effekt på längdtillväxt finns inte studerat för högre doser.

Effekten av inhalationssteroider på längdtillväxten är sannolikt övergående och ses framförallt vid behandlingsstarten. I CAMP-studien som följde barn med lindrig till måttlig astma fann man i den grupp som behandlades med inhalationssteroid (budesonid 400 $\mu\text{g}/\text{dag}$) en liten, men övergående, minskning av tillväxthastigheten (6). Barnen var mellan fem och 12 år när de gick in i studien och de följdes i fyra till sex år. Slutlig kroppslängd har analyserats i två okontrollerade studier (24,31). I båda fann man att den slutliga kroppslängden inte avvek från det normala. Nyligen rapporterade Agertoft och Pedersen normal vuxenlängd för 142 budesonidbehandlade patienter (32). Patienterna jämfördes med 18 patienter med astma som inte behandlats med inhalationssteroider och 51 friska syskon.

Mindre uppmärksammade är de enstaka fall med psykiska biverkningar i form av framför allt aggressivitet och irritabilitet, men också ångest, nedstämdhet och tvångsföreställningar, som har observerats vid användning av inhalerade kortikosteroider (33).

Perorala steroider

Vid akuta astmabesvär som fordrar besök på akutmottagning rekommenderas tillskott med perorala steroider för att få snabbare förbättring, framför allt till dem som redan står på regelbunden behandling med inhalationssteroider. Behandlingen behöver oftast endast ges som en engångsdos med exempelvis 4 mg betametason eller prednisolon 1-2 mg/kg. Har de akuta besvären pågått mer än ett dygn skall peroralt kortison ges. Vid mer långdragna besvär ges en kortisonkur med exempelvis betametason i exempelvis tre dagar. För barn som har tätt återkommande försämringar är det viktigt att väga behovet av upprepade kortkurer med perorala kortikosteroider mot möjligheten till underhållsbehandling med inhalationssteroider i högre doser exempelvis 250-500 $\mu\text{g} \times 2$ via nebuliseringsapparat, eftersom sådan behandling ger betydligt mindre risk för biverkningar än återkommande flerdagarskurer med perorala steroider. Vid behandling med perorala steroider mer än två veckor bör man försöka övergå till varannandagsdosering. Extra kortison behöver då ges vid stressituationer såsom vid operation.

Underhållsbehandling

Barn 0-2 år

Barn under två till tre års ålder intar en särställning både av undersökningstekniska skäl och på grund av problem med differentialdiagnostik mellan astma och övergående virusutlösta astmabesvär (obstruktiv bronkit) respektive bronkiolit. Barn med enbart infektionsutlöst astma har som regel periodiska besvär. Effekten av behandling med inhalationssteroider blir därför svårare att värdera än hos äldre barn.

Periodisk behandling. Till barn med återkommande infektionsutlöst astma kan periodisk behandling med inhalationssteroider i anslutning till luftvägsinfektionerna ge lindring av observerade symtom (34-35). Behandlingen startas vid förkylningssymtom och ges lämpligen i dosen 200 µg x 4 via inhalationskammaren i två till tre dygn. Behandlingen bör sedan fortsätta i minskad dos om 200 µg x 2 tills barnet blir besvärsfritt. Om barnet fortfarande är obstruktivt efter sju till tio dagars behandling bör barnläkare konsulteras.

Underhållsbehandling är aktuell för barn som inte är besvärsfria mellan de infektionsutlösta episoderna och för dem som har infektionsutlösta besvär oftare än en gång per månad under flera månader eller som har mycket svåra astmaanfall. Indikationen för daglig behandling ökar om barnet visar tecken på atopi. I denna åldersgrupp rör det sig oftast om atopiskt eksem (36). Barnen med atopi har särskilt stor risk att utveckla kronisk astma (37). Vid behov av långtidsbehandling med inhalationssteroid (>1-2 mån) bör barnet skötas av barnläkare. En lämplig startdos av inhalationssteroider är 100-200 µg två gånger dagligen. Den dosen bör behållas minst en månad sedan symtomfrihet har uppnåtts. Därefter kan dosen successivt reduceras till minsta effektiva dos. När behandling via inhalationskammare inte ger förväntad effekt eller när den inte används på adekvat sätt kan behandling via nebuliseringsapparat provas. Lämplig startdos är 0,25-0,5 mg x 2 av budesonid inhalationsvätska. Vid astmasymtom bör behandlingen med inhalationssteroid kompletteras med beta-2-agonist i inhalation.

Barn över 2 år

Barn med behov av beta-2-agonist minst tre gånger per vecka eller med återkommande besvär av ansträngningsutlöst astma bör ges anti-inflammatorisk *underhållsbehandling*. Behandlingsstrategin är likartad hos barn över två till tre års ålder och vuxna. Lämplig startdos av inhalationssteroid är 100-200 µg x 2 via pulverinhalator eller spacer med spray. Barn i åldersgruppen tre till fem år skiljer sig från äldre barn genom att de som regel inte klarar att använda pulverinhalatorer. Barnen brukar inte klara att använda pulverinhalator före fem till sex års ålder, utan behöver spray med spacer. I åldern tre till fem år är virusutlöst "småbarnsastma" utan atopisk komponent fortfarande vanlig. Man bör sträva efter att hålla doserna av inhalationssteroid lägre hos småbarn jämfört med de äldre barnen.

Även om de vanligaste direkt utlösande orsakerna till astmabesvär är ansträngning respektive luftvägsinfektioner av virustyp dominerar atopisk astma kraftigt i barn- och ungdomsåren. En allergologisk basutredning bör därför göras för att klarlägga om allergisk sensibilisering föreligger, och i så fall mot vilket eller vilka allergen. Vad gäller lungfysiologiska undersökningar kan bestämning av flöde-volymkurvans utseende ge värdefull tilläggsinformation till PEF och FEV₁. I de åldrar man inte kan använda pulverinhalatorer är det också svårt att genomföra lungfysiologiska undersökningar. I speciallaboratorium kan undersökning av flöde-volymkurvor utföras även hos barn som är för små för att klara att blåsa PEF. Vid uppnådd förbättring titreras lägsta nödvändiga steroiddos ut.

Alla barn som har underhållsbehandling med inhalationssteroid mer än tre månader per år bör längdmätas och vägas två gånger per år. Inhalationssteroider påverkar sällan tillväxten, men avplanad tillväxtkurva bör föranleda konsultation av barnläkare.

En del barn blir inte symtomfria på de steroiddoser som anges ovan. I första hand provas då tillägg av långverkande beta-2-agonist eller leukotrienantagonist. I andra hand kombineras långverkande beta-2-agonist, leukotrienantagonist och inhalationssteroid, och dosen inhalationssteroid ökas till 600-800 µg. Kombinationspreparat kan med fördel användas när underhållsbehandling ges med inhalationssteroid tillsammans med långverkande beta-2-agonist.

Referenser

1. Behandling av astma och KOL. En systematisk kunskapssammanställning. SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering. Stockholm 2000.
2. Wennergren G, Kristjansson S, Strannegård IL. Decrease in hospitalization for treatment of childhood increased use of anti-inflammatory treatment, despite an increase in the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:742-8.
3. Jónasson G, Carlsen K-H, Carlsen KC, Mowinckel P, Leegaard J, Halvorsen KS. Trends in hospital admissions for childhood asthma in Oslo, Norway 1980-95. *Allergy* 2000 a;55:231-9.
4. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994;88:373-8.
5. Bisgaard H, Pedersen S, Anhøj J, Agertoft L, Hedlin G, Gulsvik A, Bjermer L, Carlsen KH, Nordvall L, Lundbäck B, Wennergren G, Werner S, Bønnelykke K, Weiss ST. Determinants of lung function and airway hyperresponsiveness in asthma. Submitted.
6. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
7. Hedlin G, Svedmyr J, Wennergren G. Astma. I: Allergi och astma hos barn, red Foucard T, Hedlin G, Kjellman M, Andra uppl Svenska barnläkarföreningens sektion för barn- och ungdomsallergologi och Draco Läkemedel AB, Lund 1998. sid 213-77.
8. Munir AKM, Einarsson R, Dreborg S. Allergens in school dust. I. The amount of major cat (Fel d 1) and dog (Can f I) dust from Swedish schools is high enough to probably induce symptoms in most asthmatic children sensitised to cat or dog! *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1067-74.
9. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997;52:1-34.
10. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung funktion, airway responsiveness and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:547-54.
11. Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. Canadian Beclomethasone Diprionate-Salmeterol Xinafoate Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1659-65.
12. Mahajan P, Pearlman D, Okamoto L. The effekt of fluticasone proprionate on functional status and sleep in children with asthma and on the quality of life of their parents. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:19-23.

13. Shapiro G, Bronsky EA, La Force CF, Mendelson L, Pearlman D, Schwartz RH, Szeffler SJ. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr* 1998;132:976-82.
14. Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K, Smith JA. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:789-96.
15. Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics* 1999;103:414-21.
16. Wasserman SI, Gross GN, Schoenwetter WF, Munk ZM, Kral KM, Schaberg A, Kellerman DJ. A 12-week dose-ranging study of fluticasone propionate powder in the treatment of asthma. *J Asthma* 1996;33:265-74.
17. Katz Y, Lebas FX, Medley HV, Robson R. Fluticasone propionate 50 micrograms BID versus 100 micrograms BID in the treatment of children with persistent asthma. Fluticasone Propionate Study Group. *Clin Ther* 1998;20:424-37.
18. Peden DB, Berger WE, Noonan MJ, Thomas MR, Hendricks VL, Hamedani AG et al. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multi-dose powder inhalers is effective and safe in a large pediatric population with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:32-8.
19. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:126-31.
20. Henriksen JM. Effect of inhalation of corticosteroids on exercise-induced asthma: randomised double blind crossover study of budesonide in asthmatic children. *BMJ* 1985;291:248-9.
21. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:29-33.
22. Jónasson G, Carlsen K-H, Blomqvist P. Clinical efficacy of low-dose inhaled budesonide once or twice daily in children with mild asthma not previously treated with steroids. *Eur Resp J* 1998;12:1099-104.
23. Merkus P, van Essen-Zandvliet E, Duiverman E, von Houwelingen H, Kerrebijn K, Quanjer PH. Long-term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. *Pediatrics* 1993;91:1121-6.
24. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986;61:1049-55.
25. Doull IJ, Campbell MJ, Holgate ST. Duration of growth suppressive effects of regular inhaled corticosteroids. *Arch Dis Child* 1998;78:172-3.
26. Ferguson AC, Spier S, Mantra A, Versteegh FG, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr* 1999;134:422-7.

27. Skoner DP, Szefer SJ, Welch M, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M, Smith JA. Longitudinal growth in infants and young children treated with budesonide inhalation suspension for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:259-68.
28. Jónasson G, Carlsen KH, Jonasson C, Mowinckel P. Low-dose inhaled budesonide once or twice daily for 27 months in children with mild asthma. *Allergy* 2000;55:740-8.
29. Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J* 1998;11:1167-77.
30. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
31. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmerman D, Li JT, O'Fallon WM. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:466-74.
32. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-9.
33. Mellén A. Psykiska biverkningar av inhalerade kortikosteroider. Info från Läkemedelsverket 1998; nr 4:43.
34. Svedmyr J, Nyberg E, Åsbrink-Nilsson E, Hedlin G. Intermittent treatment with inhaled steroids for deterioration of asthma due to upper respiratory tract infections. *Acta Paediatr* 1995;84:884-8.
35. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Åsbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999;88:42-7.
36. Wennergren G, Hansson S, Engström I, Jodal U, Åmark M, Brolin I et al. Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. *Acta Paediatr* 1992;81:40-5.
37. Wennergren G, Åmark M, Åmark K, Óskarsdóttir S, Sten G, Redfors S. Wheezing bronchitis reinvestigated at the age of 10 years. *Acta Paediatr* 1997;86:351-5.

Inhalationssteroider till vuxna

Ellinor Ädelroth och Bengt-Eric Skoogh

Det är numera otvetydigt visat att astma är en sjukdom med kronisk inflammation i luftvägarna (1-6) även vid lindriga och sporadiska symtom (6). Antiinflammatorisk behandling med steroider dämpar den inflammatoriska bilden och dess patofysiologiska konsekvenser (7-15). När inhalationssteroider med selektiv effekt på luftvägarna blev tillgängliga fick dessa därför relativt snart en förstarangsplats i nationella och internationella konsensusrekommendationer om tidigt användande av inhalationssteroider i underhållsbehandling av astma (16-18).

Påvisade behandlingseffekter av inhalationssteroider

När inhalationssteroider introducerades på 1970-talet jämfördes de i första hand med orala steroider. Man fann då att *dosen av orala steroider* kunde reduceras avsevärt eller helt elimineras (19-20), något som bekräftats även i modernare studier (21-24, 31). Dosen av oral steroid (prednisolon) kunde reduceras 70-90 procent i grupper med inhalationssteroider jämfört 20-40 procent i placebo grupperna. Samtidigt visade grupperna som behandlades med inhalationssteroider färre exacerbationer av astma, färre symtom och högre livskvalitet (22-24).

Inhalationssteroiderna ger en minskning eller eliminering av *astmasymtomen* (25-36). Parallellt med förbättringen av symtomen minskar behovet av *bronkdilaterande medicinering* (25-27). Inhalationssteroiderna påverkar lungfunktionen med förbättrad FEV₁/PEF liksom mindre dygnsvariabilitet (27). Inhalationssteroider minskar även antalet *astmaexacerbationer* (27,29,30,31,35,), liksom behovet av *sjukhusinläggning* orsakad av astmaförsämring (37). Dessutom förbättrar inhalationssteroiderna *livskvaliteten* för astmatiker, både avseende sjukdomsspecifika och generella livskvalitetsmått. De mest gynnsamma effekterna har noterats för de fysiska aspekterna av livskvaliteten (38-40). Behandling med inhalationssteroider minskar sannolikt även risken för död i astma (41,42)

Målsättning med astmabehandling

- Enligt både nationella och internationella behandlingsrekommendationer och anvisningar är målsättningen med astmabehandlingen att uppnå *full kontroll* över sjukdomen (16-18). Detta innebär:
 - få symtom, så sällan som möjligt, helst fullständig symtomfrihet
 - endast enstaka försämringsepisoder
 - minimalt behov av att använda kortverkande beta-2-agonister
 - ingen begränsning av det dagliga livet inklusive ansträngande aktiviteter
 - normal lungfunktion med minimal variation över dygnet
 - få eller helst inga biverkningar av medicinerna
 - normal livskvalitet

När skall inhalationssteroidbehandling påbörjas?

Nyttan av tidigt insättande av inhalationssteroider har visats i flera studier under senare år (27,43). Studien av Haahtela visar att tidigt insättande av inhalationssteroider redan efter att diagnosen är satt, ger en bibehållen och fullständigt normal lungfunktion jämfört med senare introduktion (27). Dessa resultat har varit grundläggande för de gällande rekommendationerna om tidigt insättande av inhalationssteroider. En annan studie har visat att en liten dos inhalationssteroider ger bättre astmakontroll och dessutom är ekonomiskt fördelaktigt jämfört med enbart bronkdilaterare till astmatiker där behandlande läkare hade bedömt astman vara så lindrig att inhalationssteroider inte var indicerade (43)

Regelbunden medicinering med inhalationssteroider är indicerad vid astmasymtom med behov av bronkdilaterande behandling mer än enstaka gång per vecka och/eller om lungfunktionen är påverkad eller suboptimal. Detsamma gäller för en individ med ansträngningsutlösta besvär och som motionerar dagligen och behöver bronkdilaterande behandling profylaktiskt. Dosen är beroende av graden och omfattningen av symtom och/eller lungfunktionspåverkan, men vanligen är en medelhög dos (se tabell) tillräcklig för symtomkontroll liksom förbättring och stabilisering av lungfunktionen (29,30,33,34,43).

Tidsförloppet för behandlingseffekten är olika för olika sjukdomsmanifestationer. Effekten på symtom och behov av kortverkande bronkdilaterare brukar inträda inom en veckas behandling, medan lungfunktionsförbättringen och dygnvariabilitetsminskningen kan ta flera veckor (44,45). Effekten av inhalationssteroidbehandlingen på graden av bronkiell hyperreaktivitet tar betydligt längre tid, månader till år (25,27,45).

När fullständig eller så bra kontroll som möjligt har uppnåtts och bibehållits en tid, bör dosen långsamt reduceras till den lägsta möjliga med bibehållen kontroll (46-48). Detta skall givetvis ske under fortlöpande uppföljning och monitorering av sjukdomstillståndet.

Det finns inga belägg för att inhalationssteroidbehandling kan avslutas med bibehållen astmakontroll ens efter lång tids behandling. Tvärtom visar några studier att astman återkommer även om återinsjuknandet sker långsamt (46,47).

I vissa fall kan en hög initial dos (se tabell) vara indicerad. Praxis hittills har varit att instruera patienten att höja underhållsmedicineringen vid ökande symtom, med förhoppning om att slippa tillägg av oral cortison kur, för att igen hitta optimal nivå när läget är stabilt och kontrollerat. Underlaget för dessa råd är begränsat och väsentligen empiriskt.

Tabell: Dosnivåer hos de vanligaste inhalationssteroiderna och inhalationssystemen.

| | Låg dos | Medelhög dos | Hög dos |
|---|---------|--------------|----------|
| Budesonid (Turbuhaler®) | <400 µg | 400-800 µg | >800 µg |
| Fluticason propionat (Diskhaler®, Diskus®) | <250µg | 250-500µg | >500µg |
| Beclometason dipropionat (Diskhaler®, Diskus®) | <400µg | 400-1000µg | >1000 µg |

Indelningen i låg, medelhög och hög dos i tabellen har gjorts ur pragmatisk synvinkel med hänsyn tagen till såväl astmaeffekter som systemeffekter. Avseende inhalationssteroider i sprayform är situationen än mer svårvärderad eftersom då även då även hänsyn måste tas till ev. spaceranvändning liksom typ av spacer osv.

Dos-effektförhållanden

Det har varit synnerligen svårt att påvisa ett dos-effektförhållande för inhalationssteroider. Först under de allra senaste åren har studier visat att det finns dos-effektförhållanden för inhalationssteroider avseende både lungfunktion och symtom hos individer som tidigare inte behandlats med inhalationssteroider liksom hos astmatiker som tidigare behandlats med orala steroider. Även i studier med stora patientmaterial tycks det krävas en fyrdubbling av dosen för att kunna påvisa en signifikant effektskillnad (49). Tillsammans med den risk som ändå finns för biverkningar (se nedan), talar det flacka dos-effektförhållandet starkt för att det finns goda skäl att vid långvarig underhållsbehandling av astma med inhalationssteroider begränsa användningen av höga doser.

Doseringsintervall

Inhalationssteroiderna har oftast doserats två gånger per dygn av praktiska skäl för att öka compliance. Studier på astmatiker med lindrig astma visar dock att dosering en gång per dag är

lika effektivt som samma dos givet två gånger per dag (50-53). Däremot har studier vid svårare astma visat, att en uppdelning av dygnsdosen på fyra doseringstillfällen ger bättre symtomkontroll än två gånger dagligen vid försämringsperioder och detta utan att den totala underhållsdosen behöver ökas (54,55).

Kombinationsmedicinering med inhalationssteroider och långverkande beta-2-agonist

Ett flertal studier har utvärderat effekten av behandling med en långverkande beta-2-agonist (salmeterol) som tillägg till behandling med en inhalationssteroid (flutikason eller beklometason) genom att jämföra tillägget av långverkande beta₂-agonist med en dubbling av inhalationssteroiddosen (56-62). I de flesta studierna där salmeterol lagts till inhalationssteroiden gav detta bättre symtomkontroll och bättre lungfunktion än dubbling av steroiddosen (56-60,62). Dessa studiers design medgav dock inte separat värdering av respektive tilläggsåtgärd mot placebo. I en annan studie där tillägg av formoterol till budesonid i låg dos jämfördes med fyrdubbling av budesoniddosen (63) hade man däremot placebokontroll för respektive tilläggsåtgärd, vilket medgav att effekten av respektive åtgärd kunde beräknas och jämföras. Både fyrdubbling av steroiddosen och tillägg av formoterol gav bättre symtomkontroll och färre exacerbationer. Tillägg av formoterol gav den effektivaste symtomlindringen medan fyrdubbling av steroiddosen var effektivast i att minska exacerbationerna.

Det finns numera inhalationsberedningar med fasta kombinationer av flutikason/salmeterol respektive budesonid/formoterol. Dessa fasta kombinationer förenklar behandlingen och ökar sannolikt behandlingscompliance. Eventuella tänkbara nackdelar, t ex risk för överdosering av inhalationssteroider, är ännu ej utredda.

Lokala biverkningar

Lokala bieffekter som heshet, dysfoni och orofaryngeal candidiasis är välkända och huvudsakligen relaterade till den totala dygnsdosen samt till antalet doseringstillfällen och till typ av inhalationsdevice (64). I Sverige administreras inhalationssteroider till största delen som pulver (<90%), vilket inte tycks ha medfört en högre frekvens av lokala biverkningar. Pulverinhalatorerna har miljömässiga fördelar och färre handhavandefel jämfört med freondrivna inhalatorer.

Systemiska biverkningar

Risken för systemiska effekter av inhalationssteroider varierar med inhalationssteroidens potens, biotillgänglighet, absorption från tarmen, halveringstiden av den absorberade fraktionen från tarmen, första passagemetabolismen i levern och fettlöslighet (65). Relationen mellan önskvärda effekter och bieffekter kan därför vara olika mellan de olika inhalationssteroiderna. Även det inhalatorsystem som används för respektive substans påverkar denna relation genom olika andel deposition i munhåla och svalg respektive nedre luftvägar (65).

Höga doser inhalationssteroider kan ge en hämning av binjurebarksfunktionen med sänkning av plasmakortisolnivåerna. Det finns emellertid inga belägg för att inhalationssteroider i rekommenderade doser kan leda till binjurebarkssvikt (65).

Potentiella effekter på benomsättning, bentäthet och frakturfrekvens av inhalationssteroider har diskuterats. Det avgörande kliniska måttet avseende skelettbiverkan är frakturfrekvens. Det finns inga kontrollerade långtidsstudier avseende frakturfrekvens vid enbart inhalationssteroidbehandling. De studier som finns är retrospektiva/tvärsnittstudier och tolkningen av dessa synnerligen svåra, då inverkan av tidigare oral steroidbehandling finns med som variabel (66). Däremot finns kontrollerade långtidsstudier där man använt bentäthet som surrogatvariabel

för frakturfrekvens. I dessa har man inte funnit någon negativ inverkan på bentätheten av inhalationssteroider (67-69).

Förekomst av tunn, skör hud med hudblödningar utgör tecken på systembiverkan av steroider och har även påvisats med inhalationssteroider (70-72). Observans avseende detta är viktig.

Ögonbiverkning i form av ökad risk för grå starr är beskriven under behandling med inhalationssteroider (73-74). Även här observans viktig.

I en nyligen publicerad översiktsartikel och metaanalys görs en noggrann genomgång av de systemiska effekterna av de tillgängliga inhalationssteroiderna och jämförelse mellan dessa (75).

Sammanfattning

I den nyligen publicerade SBU rapporten om behandling av astma och KOL med dess systematiska kunskapssammanställning (70) kan utförlig information återfinnas om inhalationssteroidernas effekter och bieffekter. Författarna har bl a sammanfattat sin redovisning i följande punkter för vuxna med astma:

- Inhalationssteroider har en gynnsam effekt på symtom och exacerbationer.
- Inhalationssteroider förbättrar hälsorelaterad livskvalitet.
- Inhalationssteroider minskar behovet av peroral steroider samtidigt som astmakontrollen förbättras.
- Tillägg av långverkande bronkdilaterare ger en bättre astmakontroll.
- Dos-effekt relationen är svag för inhalationssteroider.
- Det finns inga belägg för att behandling med rekommenderade doser av inhalationssteroider leder till binjurebarkssvikt, eller minskad bentäthet. Dokumentation saknas avseende frakturfrekvens
- Inhalationssteroider under lång tid kan ge ökad risk för tunn och skör hud med hudblödningar.
- inhalationssteroider under lång tid kan ge ökad risk för grå starr.

Referenser

1. Dunnill MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960;13:27-33.
2. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage to the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;131: 559-66.
3. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CRW, Twentyman OP et al. Mucosal inflammation in asthma. State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:434-37.
4. Proceedings: Airway inflammation in asthma. State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1-58S.

5. Bousquet J, Chanaz P, Lacoste JY et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-39.
6. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:697-704.
7. Barnes PJ. A new approach to asthma therapy. *N Engl J Med* 1989;321:1517-27.(suppl 1):1-72.
8. Ädelroth E, Rosenhall L, Johansson SÅ, Linden M, Venge P. Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage. The effects of antiasthmatic treatment with budesonide or terbutaline. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:91-99.
9. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a β_2 -agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma. A randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:32-42.
10. Djukanovic R, Wilson JW, Britten YM et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:699-704.
11. Jeffery PK, Godfrey RW, Ädelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SÅ. Effects of treatment on airway thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:890-99.
12. Burke C, Power CK, Norris A, Condez A, Schmekel B, Poulter LW. Lung function and immunopathological changes after inhaled corticosteroid therapy in asthma. *Eur Respir J* 1992;5:73-9.
13. Duddridge M, Ward C, Hendrick DJ, Walters EH. Changes in bronchoalveolar lavage inflammatory cells in asthmatic patients treated with high dose inhaled beclomethasone dipropionate. *Eur Respir J* 1993;6:489-97.
14. Booth H, Richmond I, Ward C, Gardiner PV, Harkawat R, Walters EH. Effect of high dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:45-52.
15. Gauvreau GM, Doctor J, Watson RM, Jordana M, O'Byrne PM. Effects of inhaled budesonide on allergen-induced airway responses and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1267-71.
16. Information från Läkemedelsverket. Farmakoterapi vid astma. 1997;6:3-63.
17. British Thoracic Society. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993; 48 (suppl):S1-S24.
18. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report 1995.
19. British and Tuberculosis Association. A controlled trial of inhaled corticosteroids in patients receiving prednisone tablets for asthma. *Br J Dis chest* 1976;70:95-103.
20. Second report of the Brompton Hospital/Medical Research Council Collaborative Trial. Double-blind trial comparing two dosage schedules of beclomethasone dipropionate aerosol with placebo in chronic bronchial asthma. *Br J Dis Chest* 1979;73:121-32
21. Hummel S, Lethonen L. Comparison of oral-steroid sparing by high-dose and low-dose inhaled steroid in maintenance treatment of severe asthma. *Lancet* 1992;340:1483-87.
22. Nelson HS, Bernstein IL, Fink J, Edwards TB, Spector SL, Storms WW, Tashkin DP. Oral glucocorticosteroid-sparing effect of budesonide administered by Turbuhaler: a double-

- blind, placebo-controlled study in adults with moderate-to-severe chronic asthma. Pulmicort Turbuhaler Study Group. *Chest* 1998;113:1264-71
23. Nelson HS, Busse WW, deBoisblanc BP, Berger WE, Noonan MJ, Webb Dr, et al. Fluticasone propionate powder: oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:267-75
 24. Noonan M, Chervinsky P, Busse WW, Weisberg SC, Pinnas J, de Boisblanc BP, et al. Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1467-73.
 25. Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA, Ramsdale EH, O'Byrne P, Hargreave FE. Long-term effects of budesonide on airway responsiveness and clinical asthma severity in inhaled steroid-dependent asthmatics. *Eur Respir J* 1990;3:1122-27.
 26. Juniper E, Kline P, Vanzieleghem M, Ramsdale H, O'Byrne P, Hargreave FE, Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyper-responsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:832-36.
 27. Haahtela T, Järvinen M, Kava T et al. Comparison of a b 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388-92.
 28. Busse WW, Chervinsky P, Condemni J, Lumry WR, Petty TL, Rennard S, Townley RG. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:457-63.
 29. Galant SP, Lawrence M, Meltzer EO, Tomasko M, Baker KA, Kellerman DJ. Fluticasone propionate compared with theophylline for mild-to-moderate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:112-18.
 30. Galant SP, van Bavel J, Finn A, Gross G, Pleskow W, Brown A et al. Diskus and diskhaler: efficacy and safety of fluticasone propionate via two dry powder inhalers in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:273-80.
 31. Lacronique J, Renon D, Georges D, Henry-Amar M, Marsac J. High-dose beclomethasone: oral steroid-sparing effect in severe asthmatic patients. *Eur Respir J* 1991;4:807-12.
 32. Kerstjens HAM, Brand PLP, Hughes MD et al. A comparison of bronchodilator therapy with and without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1992; 327:1413-19.
 33. Fabbri L, Burge PS, Croonenborgh L, Warlies F, Weeke B et al. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. *Thorax* 1993;48:817-23.
 34. Leblanc P, Mink S, Keistinen T, Saarelainen PA, Ringdal N et al. A comparison of fluticasone propionate 200 m g/day with beclomethasone dipropionate 400 m g/day in adult asthma. *Allergy* 1994;49:380-85.
 35. Osterman K, Carlholm M, Ekelund J, Kiviloog J, Nikander K, Nilholm L et al. Effect of 1 year daily treatment with 400 microg budesonide (Pulmicort Turbuhaler) in newly diagnosed asthmatics. *Eur Respir J* 1997;10:2210-15.
 36. Raphael GD, Lanier RQ, Baker J, Edwards L, Richard K, Lincourt WR. A comparison of multiple doses of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate in subjects with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:796-803.

37. Hertzman P. Hospital and social costs of acute asthma. *Research and Clinical Forums* 1993;15:23-9
38. Okamoto LJ, Noonan M, deBiosblanc BP, Kellerman DJ. Fluticasone propionate improves quality of life in patients with asthma requiring oral corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76: 455-61.
39. Mahajan P, Okamoto LJ, Schaberg A, Kellerman D, Schoenwetter WF. Impact of fluticasone propionate powder on health-related quality of life in patients with moderate asthma. *J Asthma* 1997;34:227-34.
40. McFadden ER, Casale TB, Edwards TB, Kemp JP, Metzger WJ, Nelson HS, et al. Administration of budesonide once daily by means of turbuhaler to subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:46-52.
41. Ernst P, Spitzer W, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz R, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268:3462-3464.
42. Ishihara K, Hasegawa T, Okazaki M, Katakami N, Sakamoto H, Umeda B, et al. Long-term follow-up of patients with a history of near fatal episodes; can inhaled corticosteroids reduce the risk of death from asthma? *Intern Med* 1995;34(2):77-80.
43. O'Byrne PM, Cuddy L, Taylor W, Birch S, Morris J, Syrotuik J. Efficacy and cost benefit of inhaled corticosteroids in patients considered to have mild asthma in primary care practice. *Can Respir J* 1996;3:169-75.
44. Kemp J, Wanderer AA, Ramsdell J, Southern DL, Weiss S, Aaronson D, Grossman J. Rapid onset of control with budesonide Turbuhaler in patients with mild-to-moderate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:463-71.
45. vanEssen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta2-agonists on lung function, airway responsiveness and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:547-54.
46. Juniper E, Kline P, Vanzieleghem M, Hargreave FE. Reduction of budesonide after a year of increased use: A randomized controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:483-89.
47. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994;331:700-5
48. Brambilla C, Godard P, Lacronique J, Allaert FA, Duroux P. A 3-month comparative dose reduction study with inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide in the management of moderate to severe adult asthma. *Drug Invest* 1994;8:49-56.
49. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997;52:1-34.
50. Gagnon M, Cote J, Milot J, Turcotte H, Boulet LP. Comparative safety and efficacy of single or twice daily administration of inhaled beclomethasone in moderate asthma. *Chest* 1994;105:1732-37.
51. Weiner P, Weiner M, Azgad Y. Long term clinical comparison of single versus twice daily administration of inhaled budesonide in moderate asthma. *Thorax* 1995; 50:1270-73.
52. Chisholm S, Knuistingh Neven A, Petri H. Once daily budesonide in mild asthma. *Respir Med* 1998; 92(3): 421-5.

53. Jones AH, Langdon CG, Lee PS, Lingham SA, Nankani JP, Follows RM et al. Pulmicort Turbohaler once daily as initial prophylactic therapy for asthma. *Respir Med* 1994;88:293-9.
54. Malo JL, Cartier A, Merland N, Ghezzi H, Burek A, Morris J, Jennings BH. Four-times-a-day dosing frequency is better than a twice-a-day regimen in subjects requiring a high-dose inhaled steroid, budesonide, to control moderate to severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:624-28.
55. Malo JL, Cartier A, Ghezzi H, Trudeau C, Morris J, Jennings B. Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 µg or less of budesonide to control mild to moderate asthma. *Respir Med* 1995;89:537-43.
56. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Treatment of adult asthmatic patients symptomatic on low dose inhaled corticosteroids: a comparison of the addition of salmeterol to existing inhaled corticosteroid therapy, with increasing the dose of inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994;344:219-24.
57. Woolcock A, Lundbäck B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1481-88.
58. Murray JJ, Church NK, Anderson WH, Bernstein DL, Wenzel SE, Emmett A, Rickard KA. Concurrent use of salmeterol with inhaled corticosteroids is more effective than inhaled corticosteroid dose increases. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:173-80.
59. van Noord JA, Schreurs AJ, Mol SJ, Mulder PG. Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma. *Thorax* 1999;54:207-12.
60. Vermetten FA, Boermans AJ, Luiten WD, Mulder PG, Vermue NA. Comparison of salmeterol with beclomethasone in adult patients with mild persistent asthma who are already on low-dose inhaled steroids. *J Asthma* 1999;36:97-106.
61. Wilding P, Clark M, Coon JT, Lewis S, Rushton L, Bennett J et al. Effect of long-term treatment with salmeterol on asthma control: a double blind, randomised crossover study. *BMJ* 1997;314:1441-46.
62. Condemni JJ, Goldstein S, Kalberg C, Yancey S, Emmett A, Rickard K. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. Salmeterol Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:383-9.
63. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
64. Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled steroids. *Am J Med* 1995;98:196-208.
65. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
66. SBU rapport 1995; 127. Mätning av bentäthet.
67. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 1):827-32.

68. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease [see comments]. *N Engl J Med* 1999;340(25):1948-53.
69. Medici TC, Grebski E, Hacki M, Ruegsegger P, Maden C, Efthimiou J. Effect of one year treatment with inhaled fluticasone propionate or beclomethasone dipropionate on bone density and bone metabolism: a randomised parallel group study in adult asthmatic subjects. *Thorax* 2000;55(5):375-82.
70. Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, Edwards C, Finlay AY. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *BMJ* 1990;300:1548-51.
71. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1992;5:1068-74.
72. Malo JL, Cartier A, Ghezzi H, Mark S, Brown J, Laviolette M, Boulet LP. Skin bruising, adrenal function and markers of bone metabolism in asthmatics using inhaled beclomethasone and fluticasone. *Eur Respir J* 1999;13:993-8.
73. Urban RC Jr, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986;31:102-10.
74. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:571-9.
75. SBU rapport 2000;151253-319.

Akuta exacerbationer vid astma

Behandling av barn

Göran Wennergren, Jan Svedmyr och Gunilla Hedlin

Under den senaste tioårsperioden har akuta svåra astmaanfall blivit ovanligare bland de äldre barnen. Detta har inneburit att behovet av sjukhusvård för akut astma har minskat kraftigt. Däremot är akuta astmabesvär fortfarande vanliga hos spädbarn och småbarn. Här har inte någon signifikant minskning av antalet vårdtillfällen och vård dagar inträffat vare sig i Sverige eller Norge (1-2). Detta torde bero på att astmabesvär i den åldersgruppen delvis har en annan patogenes. Akut astma hos spädbarn och småbarn är mer episodisk till sin karaktär och nära knuten till luftvägsviroser. Även hos äldre barn med astma är virusförkylningar den vanligaste utlösande orsaken till behandlingskrävande exacerbationer av astmasjukdomen.

Patofysiologi

Vid det akuta astmaanfallet minskar luftrörslumen såväl perifert som centralt på grund av spasm i bronkmuskulaturen, inflammatoriskt ödem i bronkväggens slemhinna och segt sekret i bronklumen. Hos de små barnen tycks det faktum att luftrören är gracila och mjuka bidra till att barnen har så stor benägenhet att få besvär av astmatyp i samband med luftvägsinfektioner. Den förträngning av luftvägarna som uppstår vid astma medför att luftvägsmotståndet ökar. Därigenom minskar den ventilatoriska kapaciteten. Vissa lungavsnitt blir sämre eller inte alls ventilerade, medan andra områden kan vara bättre ventilerade.

Förhållandet mellan ventilation och perfusion rubbas och blodet shuntas förbi de dåligt ventilerade lungavsnitten utan att bli tillräckligt oxygenat. Detta kan inte kompenseras trots hyperventilation av andra lungavsnitt utan leder till en lägre syrgastension. Koldioxidtensionen minskar vid

hyperventilation, vilket är vanligt i början av ett anfall, för att därefter stiga. Förhöjt pCO₂ är ett varningstecken. Barnet kan vara uttröttat och på väg in i begynnande respirationsinsufficiens med koldioxidretention, ytterligare minskning av syrgastensionen och respiratorisk acidosis.

Anamnes

De viktigaste uppgifterna i anamnesen återfinns i tabell I:

Tabell I. Anamnestiska uppgifter.

- Utlösande faktorer
- Duration av det aktuella tillståndet
- Medicinering (regelbunden, akut, slarv)
- Vätskeintag
- Svårighetsgrad och frekvens av tidigare attacker

Besvär som ökat successivt under timmar eller dagar, till exempel i samband med en luftvägsinfektion, ställer andra krav på behandlingen än besvär som utlösts av en tillfällig allergenkontakt. Ju längre besvären varat, desto sämre är effekten av bronkvidgande medel. Viktig information är tidigare medicinering, såsom eventuell frekvent dosering och överanvändning av bronkdilaterande farmaka i inhalation, inadekvat underhållsbehandling eller plötsliga avbrott i medicineringen med till exempel inhalerade kortikosteroider. Barnets vätskeintag och vätskeförluster under det senaste dygnet måste uppskattas. Riskpatienter är främst barn med frekventa, svåra tidigare attacker eller nyligen inträffade attacker som krävt sjukhusvård.

Klinisk undersökning

Barnet ska undersökas med bar överkropp. Allmäntillstånd och andningsfrekvens bedöms.

Barn 0–2 år

Lindriga till måttliga besvär: Barnet orkar röra sig/leka, andningsfrekvens 30–50/min, lätta indragningar, väsande utandning med eller utan ronki.

Måttliga till svåra besvär: Barnet är påverkat i vila med andningsfrekvens över 50/min, kraftiga indragningar och pressad utandning. Försvagat andningsljud är ett allvarligt tecken. För detaljer i bedömningen av akut astma hos barn under tre års ålder se tabell II:

Tabell II. Stadiindelning vid bedömning av astma/obstruktiv bronkit hos barn under tre års ålder (Barnallergologsektionens PM nr 12, finns på barnallergologsektionens hemsida www.svls.se/sektioner/blf/).

| Stadium | Aktivitet, AT | Andn frekv per minut | Indragning* | Bleket/cyanos | Pip-/väsljud | Andningstyp/ åtgärd mm |
|---------|---------------|----------------------|-------------|---------------|--------------|------------------------|
| 0 | normalt | 20–30 | 0 | 0 | 0 | normalt |
| 1 | normalt vid | 25–30 | 0 | 0 | (+)** | förlängd utandning |

| | ansträngning | | | | | | |
|---|--|----------|------|---|-------|--|--|
| 2 | gör vilopauser | 30–40 | + | 0 | (+)** | förlängd utandning | |
| 3 | opåverkad, i vila, orkar leka lite | 40–50 | +(+) | 0 | ++ | pressar, lätt uppblåst | |
| 4 | påverkad i vila | > 50 | ++ | 0 | +++ | pressar!, uppblåst, indragningar även interkostalt. ev. blodgasanalys! | |
| 5 | påverkad! orolig, trött, orkar bara andas | > 50 | +++ | + | +++ | kraftigt ansträngd, andning, växlande, andningsljud, blodgasanalys | |
| 6 | starkt påverkad, kallsvettig, orolig/somnolens, orkar knappast andas | varierar | ++ | | | svagt andningsljud, kraftigt uppblåst, respiratorberedskap! | |

* Halsgropen, subkostalt, interkostalt.

** I vila hörbart endast med stetoskop och kompression av thorax, vid forcerad andning efter aktivitet hörbart även på avstånd.

Barn över 2 år

Lindriga till måttliga besvär: Opåverkat tal, lätta indragningar, väsande förlångsammat utandning och oftast ronki.

Måttliga till svåra besvär: Vilodyspné, påverkat tal, kraftiga indragningar och rikligt med ronki.

För detaljer i bedömningen av akut astma hos barn över 3 års ålder, se tabell III:

Tabell III. Stadieindelning vid bedömning av akut astma hos barn över tre års ålder (Barnallergologsektionens PM nr 13, finns på barnallergologsektionens hemsida www.svls.se/sektioner/blf/allergol).

| Stadium | Aktivitet | Position | Andningsbesvär | Ronki | OBS! |
|---------|--------------------------|------------|----------------|----------------------|-----------------|
| 1 | normal, tal u a | kan ligga | (+)-+ | (+)** | PEF |
| 2 | något nedsatt, tal u v a | vill sitta | ++ | ++ (även på avstånd) | PEF |
| 3 | orkar röra sig | sitter | +++ | +++ (även | PEF/ eventuellt |

| | | | | | |
|---|--|-----------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | talet påverkat | på avstånd) | blodgasanalys | | |
| 4 | orkar bara andas, talar enstaka ord | sitter framåtlutad | +++ | +++ (även på avstånd) | blodgasanalys! |
| 5 | ångestfylld, svårkontaktad, medvetandet sänkt | | snabb, ytlig andning | + | respirator- beredskap! |

* Dyspné, takypné, indragning och användande av auxiliär andning.

* * I vila hörbart endast med stetoskop, vid forcerad andning efter aktivitet hörbart även på avstånd.

Ronki kan ofta auskulteras och även höras på avstånd men är inte ett tillförlitligt tecken på graden av obstruktion. Vid svår astma kan andningen vara så ytlig att både ronki och andningsljud försvagas. Efter behandling hörs sedan ofta rikligt med ronki. Förlängt exspirium och ronki som inte hörs vid spontanandning kan framträda vid forcerad ventilation eller kompression av thorax. Hos många speciellt små barn med obstruktiva luftrörsbesvär dominerar dock krepitationer och orent andningsljud vid auskultationen, vilket kan leda till diagnosen pneumoni och föranleda onödiga antibiotikakurer och otillräcklig astmaterapi.

Fysiologiska mätmetoder

Syrgasmättnaden S_aO_2 mäts enkelt och tillförlitligt med en pulsoximeter. Med Peak expiratory flow, PEF, kan man enkelt mäta graden av luftvägsobstruktion på barn från fyra till sex års ålder. PEF är framför allt av värde för att bedöma effekten av bronkvidgande behandling. Blodgasanalys kan utföras kapillärt, transkutant eller arteriellt. Sådan undersökning är indicerad vid terapivikt och svåra tillstånd, främst för att följa koldioxidtensionen, eftersom förändringar i denna kan ha avgörande betydelse för behandlingsintensiteten (3).

Behandling

Behandlingsrekommendationerna nedan följer de principer som sammanfattas i Barnallergologsektionens "Behandling av akut astmaanfall" (finns i PM nr 14 på barnallergologsektionens hemsida www.svls.se/sektioner/blf/allergol) och i kapitlet om astma i "Allergi och astma hos barn" (4). Samma behandlingsprinciper kan användas till alla barn och ungdomar.

Ett barn med akut astma behöver lugn och ro och får aldrig lämnas ensamt. Behandling måste ske snabbt och effektivt och i första hand inriktas på att lindra hypoxemin och häva bronkobstruktionen. PEF mäts hos barn som klarar detta.

Syrgas: Var frikostig med att ge syrgas till alla som är påverkade. Hypoxemi medför oro, ångslan och ångest. Mät S_aO_2 om möjligt. Vid S_aO_2 under 91% ges fuktad syrgas på mask (5 L/min) eller näsgrimpa (2 L/min). Många barn accepterar inte detta men kan då få O_2 via tratt (10 L/min). Risken för koldioxidretention kan man bortse ifrån om barnet inte har någon annan kronisk lungsjukdom, till exempel uttalad BPD.

Bronkvidgande terapi:

Beta-2-agonister via inhalation

Inhalation av beta-2-agonister, helst med syrgasdriven effektiv nebulisator, är som regel en effektiv och mycket säker behandling, som kan ges även om barnet har fått upprepade inhalationer hemma. Även små barn svarar ofta på beta-2-agonister, varför sådan behandling bör vara det första man prövar till alla obstruktiva barn.

SBU:s kunskaps sammanställning om behandling vid astma fann förvånande få studier som belyser effekten av beta-2-stimulerare till barn med akut astma (5). Möjligen beror detta på att preparaten blev tillgängliga vid en tidpunkt när kraven på dokumentation av effekten på barn inte var så stor. God effekt hade visats på vuxna och preparaten var endast en vidareutveckling av adrenalin som historiskt hade erkänt god effekt. De studier som hittades omfattade ganska få patienter. Tre studier fyllde SBU:s inklusionskriterier, en på äldre barn (6) och två på barn under två år (7-8). Studien på äldre barn visade att terbutalin som inhalation trots liten dos hade lika god effekt som adrenalin givet subkutant.

Indikationen för behandling med beta-2-agonister vid bronkiolit har ifrågasatts genom studier som inte visat effekt (9). En meta-analys av åtta randomiserade placebokontrollerade studier med totalt 324 barn under ett års ålder visade dock en måttlig, kortvarig förbättring i symtom-score och S_aO_2 av inhalerat salbutamol (0,1–0,15 mg/kg kroppsvikt) (10). En del studier tyder på att effekten av inhalerat adrenalin eller racemiskt adrenalin skulle vara bättre än den av selektiva beta-2-agonister, möjligen genom alfa-receptoraktivering. I en dubbel-blind RCT-studie fann Kristjánsson och medarbetare en liten men signifikant förbättring av syresättning och symtom-score med inhalerat racemiskt adrenalin (8). Fyra dubbel-blinda randomiserade kontrollerade studier har rapporterat bättre effekt av inhalerat adrenalin eller racemiskt adrenalin än av salbutamol vid behandling av akut bronkiolit hos spädbarn (11–14).

Det har framhållits att det är svårt att ange ekvipotenta doser av adrenalin, racemiskt adrenalin och salbutamol (5). Den något gynnsammare effekten av adrenalin (12,14) och racemiskt adrenalin (11,13) skulle kunna avspegla bristande ekvipotens mellan doserna adrenalin/racemiskt adrenalin och salbutamol.

Salbutamol inhalationslösning (0,15 mg/kg upp till maximalt 5 mg). Spädes med fysiologisk koksaltlösning till minst 2 ml. Terbutalin (2,5 mg för barn <20 kg och 5 mg >20 kg) kan inhaleras som alternativ men ger enligt klinisk erfarenhet något mer biverkningar vid samma behandlingseffekt. Dosering av salbutamol är den rekommenderade enligt tillverkarna. Dosrekommendationen för terbutalin baseras på att flödet ifrån de flesta nebulisatorerna överstiger barnets egen andningsvolym. Barnets lungstorlek kommer då att reglera hur mycket av nebulisatet det får i sig. Man kan räkna ut att denna självreglering av inandad dos stämmer relativt väl med barnets storlek (15). Detta innebär att ett barn som väger 5 kg inandas ungefär hälften så mycket aktiv medicin som det som väger 10 kg trots att samma mängd läkemedel lagts i nebulisatorn. Den rekommenderade doseringen ger då allt mindre mängd medicin per kg till barnet ju mindre det är. Det kan vara en av orsakerna att man ofta inte har sett effekt av beta-2-agonister givna till de minsta barnen. Dessutom spelar sannolikt bronkkonstriktion en mindre framträdande roll vid obstruktivitet hos denna åldersgrupp. Samma dosprincip för salbutamol som för terbutalin med en brytpunkt runt 16–20 kg, innebär salbutamol 2,5 mg till barn <20 kg och 5 mg till de barn som väger mer.

För att behandlingen skall vara effektiv skall munstycke eller tätt åtsittande mask användas, och inhalationen ges gärna fraktionerad med några minuters intervall. Då många barn inte accepterar masken, hålls den ofta en bit från ansiktet eller så "flödas" nebulisatet via en slang nära näsa och mun. Förlusten av medicin blir då avsevärd och medicinmängden bör ökas. Empiriskt har dubblering av medicindosen visat sig fungera utan tecken på mer biverkningar. Nebulisatorn bör

drivas med syrgas då inhalationen kan ge en paradoxal kortvarig sänkning av syrgastensionen (16) och att barnet också ofta är hypoxiskt av sitt anfall. Efter 15–30 minuter kan inhalationen upprepas. Effekten bör om möjligt utvärderas med till exempel förbättring av S_aO_2 eller PEF efter 15–30 min. Som alternativ till akutbehandling med beta-2-inhalation via nebuliseringsapparat har goda resultat redovisats av Mandelberg och medarbetare som använt högdosinhalation av beta.-2-agonist via inhalationskammare (metallspacer) till en oselektad småbarnsgrupp (10–48 månader) med obstruktivitet (17). I studien gavs fyra puffar à 0,1 mg av salbutamol tre gånger med 20 minuters mellanrum vilket jämfördes med 2,5 mg x 3 salbutamol givet via nebuliseringsapparat dubbel-blind. Behandlingsresultaten i de två grupperna var desamma både i förbättring av symtomscore och minskning av andningsfrekvens (17). Också hjärtfrekvens och syrgasmättnad var densamma i de två behandlingsgrupperna. Detta stöds också av en nyligen publicerad Cochranerapport baserad på 16 studier där spray med spacer anges vara minst lika bra vid akut astmabehandling som nebulisering (18).

En jämförande studie av nebulisatorerna Maxin och Aiolos för inhalation av salbutamol och adrenalin visade nyligen likvärdig klinisk effekt mellan inhalationer givna med de två nebulisatorerna (19). Inhalation via Maxin tog något kortare tid (19).

Vid behandling i hemmet kan snabbverkande beta-2-agonist ges via inhalationskammare (salbutamol 4 puffar à 0,1 mg eller terbutalin 2–4 puffar à 0,25 mg). Dosen kan upprepas efter en halvtimme. Om barnet inte blir bättre eller om förbättringen bara blir kortvarig bör man uppsöka sjukvårdsinrättning.

Vid otillräcklig effekt prova

Adrenalin inj. vätska 1 mg/ml. Inhalation eller injektion.

Inhalation 0,25–0,5–1,0 mg spätt med fys NaCl till 2 ml alternativt racemiskt adrenalin 0,4 mg/kg. Kan provas till alla åldrar, men har oftast bäst tilläggseffekt till småbarnen (8,11,14) där slemhinneödem kan vara av större betydelse än bronkkonstriktionen. Kan vid behov upprepas efter 30–60 minuter. Kan i enstaka fall ge uttalad blekhet. Barn som blir mycket upprörda vid inhalationsförsök, eller är svårt påverkade, kan ha bättre nytta av:

Subkutan injektion Adrenalin <1 år 0,2 mg, 1–3 år 0,2–0,3 mg, > 4 år 0,3–0,5 mg.

Ipratropiumbromid 0,25 mg/ml 1 ml högst var sjätte timme, kan provas som tillägg till salbutamol. Det har också en bronkvidgande effekt på reflexnivå (20). Det är tveksamt om det ger någon ytterligare effekt än högdos beta-2-agonist, men kan vara ett bra tillskott vid besvärande biverkningar av salbutamol. I SBU:s sammanställning fann man två meta-analyser som endast visade marginellt gynnsammare effekt än enbart beta-2-stimulerare (21–22). Två senare studier har dock visat klart bättre effekt än enbart salbutamol (23–24).

Teofyllin

Teofyllins användning vid akut astma har minskat. I SBU:s kunskapssammanställning konstateras att det inte finns underlag för att teofyllin intravenöst skulle ha någon plats som förstahandspreparat vid akut astmabehandling. Däremot konstaterar man att teofyllin som andrahandspreparat kan ge signifikant och betydelsefull tilläggseffekt vad gäller bronkdilatation när det ges efter behandling med nebuliserad beta-2-agonist. Detta stöds av en studie på 163 barn med akut astma som inte svarat tillfredställande på inhalation av nebuliserat salbutamol där tillägg av teofyllin förbättrade syrgasmättnad, spirometri samt minskade sjukhusinläggning (25). Likaså kan rektalt teofyllin vara ett bra tillägg i hemmet till barn med försämringar vid förkylning.

Klymsma: 6 mg/kg, barn <1 år 3 mg/kg.

(Halva dosen om teofyllinpreparat givits de senaste fyra timmarna och inget om det givits inom två timmar). Kan upprepas var åttonde timme. Del av klysmat kan sugas ut i förväg för att få en mer exakt dosering.

Injektion intravenöst: som alternativ om venväg etablerats. Samma dos och intervall som ovan. Ges långsamt i.v.

Inflammationsdämpande

De flesta barn med astmaanfall behöver steroider (26). En Cochranerapport baserad på tolv placebokontrollerade studier, varav fem på barn, har fokuserat på tidigt (inom en timme) insatta steroider vid behandling av akut svår astma på akutmottagningar (27). Steroidbehandling gav signifikant reduktion av inläggningsfrekvensen. Reduktionen var mest uttalad vid svår astma. Hos barn var peroral behandling snarast effektivare än parenteral.

Barn som behandlas med inhalationssteroider som underhållsterapi ska vid akut försämring alltid ha behandling med perorala kortikosteroider.

Däremot är det tveksamt om steroider har effekt hos barn med förstagångsobstruktivitet på grund av virusinfektion, framför allt RS-virus-bronkiolit (28). I ett flertal placebo-kontrollerade studier har steroider inte givit förbättring av det kliniska förloppet vid akut bronkiolit, vare sig de givits systemiskt eller via inhalation (29–33). I en studie av van Woensel et al. rapporterades dock att peroralt prednisolon gav något snabbare klinisk förbättring hos barn som sjukhusvårdades för RS-virus-bronkiolit (34). En meta-analys av Garrison och medarbetare (35) som bland annat innefattade studierna av Roosevelt et al. (29), de Boeck et al. (30) och van Woensel et al. (34) kom fram till att systemiska steroider givet akut vid bronkiolit hade en liten men statistisk signifikant, gynnsam effekt på det kliniska förloppet vid bronkiolit ("bronchiolitis"). Studierna i Garrisons meta-analys inkluderade emellertid barn upp till 24 månaders ålder och också bronkioliter utlösta av andra agens än RS-virus. Barn med tidig astma och vad vi med svenskt språkbruk skulle kalla obstruktiv bronkit kan därför vara inkluderade. De nyligen publicerade negativa studierna av Richter and Seddon (31), Bülow et al. (32) och Cade et al. (33) fanns inte med i meta-analysen. Sammantaget torde därför Garrisons meta-analys inte ändra slutsatsen att det är tveksamt om kortikosteroider har signifikant klinisk signifikant effekt på det akuta förloppet vid RS-virus-bronkiolit.

Betametason tabl 0,5 mg, 3–4 mg upplösta i lite vatten ges lämpligen som engångsdos. Den kliniska effekten är inte märkbar förrän efter två till fyra timmar. I besvärliga fall kan ytterligare två till fyra dagars behandling vara av värde med till exempel 2 mg per dag. Risk för systemeffekter med upprepade kortkurer av orala steroider måste beaktas. Ett alternativ till perorala eller intravenöst tillförda glukokortikoider är inhalation av nebuliserad inhalationssteroid i högdos (36–37). Detta alternativ torde ge lägre systemeffekter än orala steroider. Enligt en nyligen publicerad Cochranegenomgång är det dock fortfarande oklart vilken plats denna behandlingsform har i terapiarsenalen, och om den är att föredra framför perorala steroider (38–39).

Vätska

Astmaanfall leder ofta till dehydrering hos barn. Vätska förloras genom forcerad andning och otillräckligt vätskeintag per os. Vid måttliga astmabesvär ges rikligt med vätska per os (vätskelista). Vid svåra astmabesvär ges vätska intravenöst, gärna med initial rehydrering. Riklig vätsketillförsel bidrar till att sänka viskositeten hos det sega slem som bildas vid astmaanfallet.

Antibiotika

Eftersom nästan alla infektionsutlösta astmaattacker hos späd- och småbarn orsakas av luftvägsvirus är det sällan indicerat att ge antibiotika. Vid tecken på bakteriell pålagring finns oftast en klar stegring av CRP och barnet brukar vara mer allmänpåverkat.

Lungröntgen

Behöver som regel endast utföras hos obstruktiva barn om det finns misstanke om någon komplikation, exempelvis pneumothorax, stor atelektas eller onormalt förlopp. Många obstruktiva barn har smärre lungförändringar som perihilär strålkighet eller glesa infiltrat. Dessa kan föra till onödig antibiotikabehandling trots att andra tecken på bakteriell infektion saknas, till exempel i form av CRP-stegring.

Inläggning

Om patienten inte förbättras avsevärt av given behandling eller om besvären återkommer inom två till tre timmar bör patienten läggas in för upprepad behandling enligt ovan. Inhalation av beta-2-agonister och adrenalin kan upprepas upp till varje timme om barnet svarar på terapin och inte får uttalade biverkningar. Ipratropiumbromid kan ges upp till fyra gånger dagligen.

Blodgaser

Blodgaser bör följas vid svårare anfall. I initialskedet av ett akut astmaanfall är $p\text{CO}_2$ oftast något sänkt på grund av hyperventilation. När barnet är påverkat i vila och börjar bli trött börjar $p\text{CO}_2$ stiga (3). Blodgasanalys är därför motiverad i detta och senare stadier. Ett förhöjt $p\text{CO}_2$ kan tyda på att barnet börjar bli utmattat och snabb försämring kan ske.

Buffring

Om pH är lägre än cirka 7,20 är de sympatikomimetiska drogerna verkningslösa. Kontrollera därför syrabasstatus vid otillfredsställande effekt av given terapi. Ge tribonat (0,5M) enligt formeln $\text{mmol buffert} = \text{BE} \times \text{kroppsvikt i kilo} \times 0,15$. Ges långsamt intravenöst och kan upprepas efter en halvtimme.

Respiratorvård

Om barnet visar kliniska tecken på begynnande respirationsinsufficiens, det vill säga är uttröttat och PCO_2 ökar, kontaktas jourhavande narkosläkare och intensivvårdsavdelning för respiratorberedskap och eventuell respiratorvård. Snabb försämring kan ske.

Uppföljning

Ett barn med akuta astma/obstruktiva besvär är inte färdigbehandlat på akutmottagningen eller avdelningen förrän man bestämt hur och när uppföljning ska ske.

Referenser

1. Wennergren G, Kristjansson S, Strannegård IL. Decrease in hospitalization for treatment of childhood increased use of anti-inflammatory treatment, despite an increase in the prevalence of asthma. J Allergy Clin Immunol 1996;97:742-8.

2. Jónasson G, Carlsen K-H, Carlsen KC, Mowinckel P, Leegaard J et al. Trends in hospital admissions for childhood asthma in Oslo, Norway 1980-95. *Allergy* 2000;55:231-9.
3. Wennergren G, Engström I, Bjure J. Transcutaneous oxygen and carbon dioxide levels and a clinical symptom scale for monitoring the acute asthmatic state in infants and young children. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:465-9.
4. Hedlin G, Svedmyr J, Wennergren G. Astma. I: Allergi och astma hos barn, red Foucard T, Hedlin G, Kjellman M, Andra uppl Svenska barnläkarföreningens sektion för barn- och ungdomsallergologi och Draco Läkemedel AB, Lund 1998. sid 213-77.
5. Behandling av astma och KOL. En systematisk kunskapssammanställning. SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering. Stockholm 2000.
6. Uden DL, Goetz DR, Kohan DP, Fifield GC. Comparison of nebulized terbutaline and subcutaneous epinephrine in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1985;14:229-32.
7. Bentur L, Canny GJ, Shields MD, Kerem E, Schuh S et al. Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma. *Pediatrics* 1992;89:133-7.
8. Kristjánsson S, Lødrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegård I-L, Carlsen K-H. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993;69:650-4.
9. Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis. *Singapore Med J* 1997;38:326-8.
10. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:1166-72.
11. Sanchez I, de Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993;122:145-51.
12. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995;126:1004-7.
13. Reijonen T, Korppi M, Pitkäkangas S, Tenhola S, Remes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:686-92.
14. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sánchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:284-8.
15. Arborelius Jr M. Det är dosen perifert som avgör behandlingsresultatet. *Maxin Information* 1993; 2:6-7.
16. Prendiville A, Rose A, Maxwell DI, Silverman M. Hypoxaemia in wheezy infants after bronchodilator treatment. *Arch Dis Child* 1987;62:997-1000.

17. Mandelberg A, Tshehori S, Hourri S, Gilad E, Morag B et al. Is nebulized aerosol treatment necessary in the pediatric emergency department? Comparison with a metal spacer device for metered-dose inhaler. *Chest* 2000;117:1309-13.
18. Cates CJ, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Issue 2.
19. Pedroletti C, Lindfors A, Nordlund B, Norborg A, Hedlin G. En jämförande studie av klinisk effekt mellan nebulisatorerna Maxin och Aiolos vid luftrörsvidgande behandling på barn. *Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea* 2000;109:303-4 (PE 43 P).
20. Schuh S, Johnson DW, Callahan S, Canny G, Levison H. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr* 1995;126:639-45.
21. Osmond MH, Klassen TP. Efficacy of ipratropium bromide in acute childhood asthma: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 651-6.
22. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ* 1998; 317:971-7.
23. Calvo GM, Calvo AM, Marin HF, Moya GJ. Is it useful to add an anticholinergic treatment to beta 2-adrenergic medication in acute asthma attack? *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998;8:30-4.
24. Zorc JJ, Pusic MV, Ogborn CJ, Lebet R, Duggan AK. Ipratropium bromide added to asthma treatment in pediatric emergency department. *Pediatrics* 1999;103:748-52.
25. Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1998;79:405-10.
26. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers. *Pediatrics* 1990;86:350-6.
27. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
28. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D et al. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1990;9:181-5.
29. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996;348:292-5.
30. de Boeck K, van der Aa N, van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: A double blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr* 1997;131:919-21.
31. Richter H, Seddon P 1998. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998;132:849-53.
32. Bülow SM, Nir M, Levin E, Friis B, Thomsen LL et al. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999;104:e77.

33. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000;82:126-30.
34. van Woensel JBM, Wolfs TFW, van Aalderen WMC, Brand PLP, Kimpfen JLL. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax* 1997;52:634-7.
35. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105:e44.
36. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr* 1993;82:547-51.
37. Devidayal, Singhi S, Kumar L, Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr* 1999;88:835-40.
38. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Issue 3.
39. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue1.
-

Behandling av akuta exacerbationer av astma hos vuxna

Thomas Sandström och Gunnar Boman

Det akuta astmaanfallet kan sägas vara ett misslyckande. Det är ett uttryck för att den astmatiske patienten haft en otillräcklig grundmedicinering eller otillräcklig utbildning att kunna justera medicineringen och på så sätt förhindra att en begynnande försämring leder till ett astmaanfall. Detta stämmer till viss del men, i vissa fall kan luftvägsinfektioner vara så irriterande för luftvägarna att underhållsbehandlingen inte förmår bringa en astmaförsämring under kontroll och ett astmaanfall utlöses. Vidare kan astmatiker ibland provoceras av allergen och luftvägsirriteranter i sådan grad att det leder till en grav bronkkonstriktion.

Tack vare bättre astmaläkemedel och bättre kunskaper hos läkare och patienter har antalet sjukhusinläggningar på grund av akut astma minskat avsevärt under de två sista decennierna. Trots detta är akut astma en vanlig orsak till akutbesök på vårdcentraler och akutmottagningar. Behandling av akut astma är en viktig del i alla behandlingsrekommendationer men trots detta är handläggningen i klinisk praxis ofta bristfällig.

Under utarbetandet av SBU-rapporten *Behandling av astma och KOL (1)* fann vi, något till vår förvåning, att det finns få välgjorda, randomiserade och kontrollerade studier av behandling vid akut astma. En förklaring är svårigheten att använda placebokontroll vid akut svår astma, en annan att många av dagens standardpreparat registrerades vid en tidpunkt när kraven på dokumentation var lägre än idag. Många studier har huvudsakligen lungfysiologiska effektmått och uppföljningstiden är i de flesta studier kort. Framför allt har lätta till måttliga astmaanfall studerats.

Ett fåtal studier redovisar fall av livshotande astma som lett till intubation eller ventilatorbehandling.

Beta-2-stimulerare

Den kliniska erfarenheten talar starkt för att beta-2-stimulerare har en gynnsam effekt vid akut astma hos vuxna men placebokontrollerade studier saknas (Grad 4). I SBU-rapporten kunde sex studier utvärderas vad gäller effekten av beta-2-stimulerare vid akut astma. I givna doser har inhalation av salbutamol bättre effekt på lungfunktionen än intravenös tillförsel (Grad 1) . Inhalationer av salbutamol har bättre eller lika bra effekt som intravenös injektion på hjärtfrekvens, andningsfrekvens, blodgaser, serumkalium och biverkningar (Grad 1) Ingen skillnad observerades mellan inhalation av 0,36 mg salbutamol från MDI och 2,5 mg salbutamol i nebuliserad lösning. Adrenalin har inga fördelar framför selektiva beta-2-stimulerare (Grad 2).

Beta-2-stimulerare är effektiva vid behandling av akut astma hos vuxna. Behandlingen ska i första hand ges i inhalationsform och kan med fördel ges som dosaerosol.

Beta-2-stimulerare och antikolinergika

Direkta jämförelser mellan beta-2-stimulerare och andra preparat vid akut astma är ovanliga. Endast ett fåtal studier vanligen med relativt få individer har jämfört antikolinergika med beta-2-stimulerare. Studierna är otillräckliga för någon säker slutsats (Grad 4). Ett intryck är dock att beta-2-stimulerare är mer potenta bronkdilaterare än antikolinergika.

Bilden är betydligt mer klar beträffande tilläggseffekter av antikolinergika till beta-2-stimulerare vid behandling av akut astma. I flera studier har effekten av en beta-2-stimulerare (salbutamol) + placebo jämförts med samma dos salbutamol i kombination med antikolinergika. Tillägg av inhalerat antikolinergikum till beta-2-stimulerare ger viss gynnsam effekt på lungfunktionen vid behandling av akut astma och minskar behovet av inläggning på sjukhus (Grad 1).

Det kan konkluderas att ipratropium har en dokumenterad additiv effekt till salbutamol vid akut astma. Den bronkdilaterande effekten av ipratropium är tämligen liten men signifikant och indikationen för kombinationsterapi ökar med ökande svårighetsgrad av den akuta astmaexacerbationen.

Behandling med teofyllin vid akut astma

För akut astmabehandling har olika teofyllinderivat, till exempel aminofyllin (teofyllamin) använts i.v. eller rektalt i många år. Placebokontrollerade studier saknas men den kliniska erfarenheten talar för teofyllin intravenöst har god bronkdilaterande effekt men till priset av välkända, dosberoende biverkningar (Grad 4). Det inte finns något underlag för att aminofyllin i.v. skulle ha någon plats såsom förstahandspreparat för akut astmabehandling hos vuxna.

Mer kontroversiellt är eventuella tilläggseffekter av teofyllin i.v. till patienter som först behandlats med inhalation av beta-2-stimulerare. I SBU-rapporten drog vi slutsatsen att teofyllin i v har effekt vid akut astma när det ges som tilläggsterapi vid otillräcklig effekt av inhalerad beta-2-agonist (Grad 2). Denna slutsats har mött kritik och efter att ha tagit del av en nyreviderad rapport från Cochranesamarbetet (2) är vi nu beredda att revidera denna slutsats. Cochranesamarbetets systematiska översikt är baserad på 15 randomiserade studier och 739 vuxna patienter och drar man slutsatsen att tillägg av teofyllin till behandling med beta-stimulerare inte påverkar behovet av sjukhusinläggningar men påpekar att inga data har publicerats avseende behov av intensivvård eller ventilatorstöd. Surrogatmåttan PEF och FEV₁ var inte bättre med teofyllin än med placebo,

varken efter 1, 12 eller 24 timmar. Däremot uppvisade teofyllinbehandlade patienter signifikant oftare palpitationer/arytmier och kräkningar. Någon nytta av teofyllinbehandling påvisades inte heller i subgrupper karakteriserade av lätt kontra svår astmaattack eller om steroider givits eller ej.

Vi har alltså reviderat SBU-rapportens slutsatser beträffande teofyllins effekter vid akut astma hos vuxna enligt följande:

- Teofyllin intravenöst har ingen effekt vid akut astma hos vuxna när det ges som tilläggsterapi vid otillräcklig effekt av primärbehandling med inhalation av beta-2-stimulerare. Däremot ger teofyllin betydande biverkningar (Grad 2)
- Underlaget är bristfälligt för värdering av teofyllins effekt vid svår, livshotande astma (Grad 4).
- Placebokontrollerade studier saknas men den kliniska erfarenheten talar för att monoterapi med teofyllin i v har en gynnsam effekt vid akut astma men också dosberoende biverkningar (Grad 4).

Behandling med kortikosteroider

Tre Cochranerapporter tar upp olika aspekter på behandling av akut astma med steroider. På basen av dessa konkluderar SBU-rapporten att perorala korttidskurer med steroider i samband med behandling av akut astma minskar antalet behandlingskrävande recidiv och antalet inläggningar på sjukhus (Grad 1). Det finns ingen fördel med doser över motsvarande 60-80 mg prednisolon per dag (Grad 2) eller med parenteral tillförsel (Grad 3). Underlaget är bristfälligt för att bedöma effekten av inhalationssteroider vid akut astma hos vuxna (Grad 4).

Referenser:

1. Behandling av astma och KOL. En systematisk kunskapsöversikt. SBU-rapport 151, Stockholm 2000.
2. Belda J, Parameswaran K, Rowe BH: Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2,2001. Oxford: Update Software.

Specifik immunterapi med allergenextrakt

Gunilla Hedlin

Bakgrund

I slutet av 70-talet började extrakt med känt (=standardiserat) innehåll av allergent protein att användas och successivt kom studier av behandlingen med standardiserade extrakt att publiceras.

I de flesta studier med standardiserade allergen har man kunnat visa effekt av behandlingen på allergenkänslighet särskilt vid pollenallergi men också vid året runt allergi såsom mot pälsdjur, särskilt katt, kvalster och möglet *Cladosporium*. Den kliniska effekten vid pollenallergi är väl dokumenterad vid rinokonjunktivit (hösnuva) orsakad av björk- och gräspollen allergi (1-2). Effekten har i en jämförande studie varit lika för barn och vuxna (3).

Verkningsmekanismerna är idag delvis kända. Genom tillförseln av allergent protein i stigande mängd påverkas immunsystemet så att den allergiska reaktionen mildras successivt. Det sker bland annat därför att T-cellernas produktion av cytokiner påverkas så att mast-cellerna blir färre liksom eosinofila leukocyter som också påverkas i sin funktion.(4).

En fråga som återkommit har gällt om behandlingen ger något som inte kan uppnås med farmakoterapi och om effekten kan uppnås utan risk och är bestående.

Immunterapi med flera extrakt

Två kontrollerade studier har inkluderat behandling med mer än ett allergenextrakt (5-6). I båda studierna inkluderades endast barn med välkontrollerad astma och optimal farmakoterapi vid studiestart. I en amerikansk studie gavs två till sex olika extrakt i blandning inkluderande pollen, kvalster och mögel. Efter två års behandling fanns inga tecken på tilläggs effekt av behandlingen mätt med symtomregistrering, medicinbehov eller grad av bronkiell hyperreaktivitet (5). I en svensk studie fick barnen ett pollenextrakt öppet och kattextrakt eller placebo i tre år. De kattextraktbehandlade barnen rapporterade lite eller inga symtom vid kattexponering. En förbättring i histamin- och allergenkänsligheten mätt med bronkialprovokation sågs i båda grupperna och den var signifikant större i kattgruppen. Ingen skillnad mellan grupperna sågs i behov av budesonid för symtomkontroll eller i besvär av ansträngningsastma och liknande symtom på hyperreaktiva luftrör (6).

Immunterapi med pollenextrakt

Studier med ragweed (malörtsambrosia) (7) och med gräsextrakt (8) hos vuxna med astma visade signifikant effekt på symtom och medicinering. Grässtudien inkluderade patienter med rinokonjunktivit varav hälften hade astma. Många fler studier av immunterapi för gräspollenallergi finns men inkluderar huvudsakligen patienter med rinokonjunktivit och/eller jämför olika gräsextrakt.

Immunterapi med kvalsterextrakt

De flesta studier av immunterapi mot kvalsterallergi är inte placebokontrollerade och/eller är från tiden innan de standardiserade extrakten började testas. Den första kontrollerade studien omfattade 18 veckors behandling av barn (9). Trots den korta behandlingstiden visade studien effekt på medicinbehov och astmasvårighetsgrad. I en dansk tvåårsstudie ingick tre grupper varav en randomiserad men öppen kontrollgrupp (10). Vid avslutning av studien fanns stor spridning i behandlingseffekt i alla tre grupperna och någon signifikant skillnad mellan immunterapi grupperna och kontrollgruppen avseende klinisk effekt kunde ej påvisas. En mer övertygande effekt har senare setts i en annan dansk kvalsterstudie, placebokontrollerad första året, därefter öppen i ytterligare två år (11).

Immunterapi med cladosporiumextrakt

Två studier med mögelextrakt finns publicerade. I barnstudien (12) sågs inte någon klinisk effekt på symtom och medicinbehov. Resultatet var likartat i en dansk vuxenstudie (13). I båda studierna förekom biverkningar av injektionerna ofta i form av allergiska symtom såsom astma, urticaria eller liknande. Det finns idag ingen indikation för SIT med mögel extrakt i Sverige

Immunterapi med hund- och kattextrakt

Den tidigare nämnda studien med kattimmunterapi kombinerad med pollenimmunterapi visade god effekt mot kattallergi (9). Ytterligare studier av barn med kattallergi (14) respektive vuxna med kattallergi (15) har visat effekt av immunterapi, i den senare användes symtom vid kattexponering som effektmått. En svensk studie av både barn och vuxna med katt eller hundallergi publicerades 1986 (16). Efter ett år rapporterade 14/23 patienter i immunterapigruppen förbättring av astmasvårighetsgrad medan ingen patient i placebogruppen uppvisade effekt. Effekten redovisades för övrigt som resultat av provokationer, hudtest och in vitro tester. Studien har följts av ytterligare två års öppen behandling. Efter tre års behandling sågs effekt på bronkiell histaminkänslighet i kattgruppen men inte i hundgruppen och på katt- respektive hundallergen känslighet i båda grupperna (17). En finsk studie av hundimmunterapi till barn med i de flesta fall kombinerad astma och rinokonjunktivit visade effekt på näs och ögonsymtom men ingen lindring av astmasymtom och ingen effekt på allergen känslighet i bronkerna (18). Sålunda är effekten av immunterapi mot katt väldokumenterad medan effekten av immunterapi mot hund är liten eller tveksam.

Immunterapi som prevention

I den s.k. PAT studien (Preventive Allergy Treatment) har pollen IT givits till barn med rinokonjunktivit utan etablerad astma. Minskad risk för astma rapporterades i IT gruppen. Även på bronkiell hyperreaktivitet mätt med metakolintest visades positiv effekt av pollen immunterapi (19).

Uppföljningsstudier

Det finns några uppföljningsstudier av hur länge effekten kvarstår efter att injektionsbehandlingen avslutats. Endast en av studierna är dock prospektiv och randomiserad varför betydelsen av andra faktorer än den avslutade immunterapibehandlingen inte kan värderas. I den randomiserade gräsimmunterapi studien kvarstod behandlingseffekt på symtom och senreaktion i huden efter intrakutan test tre år efter avslutad treårig behandling (20).

Risk för biverkningar och säkerhetsåtgärder

I samband med injektionerna kan en allergisk reaktion framkallas. Risken för sådan ökar om patienten har utsatts för en större mängd allergen på annat sätt samma dag, om en infektion pågår eller är under uppsegling och framför allt om symtom redan pågår. Kontrollen av behandlingsdos måste vara rigorös, då fel dos kan vara livsfarlig. Det är därför nödvändigt att omge behandlingen med säkerhetsåtgärder såsom standardiserade procedurer, observationstid efter injektion och beredskap att snabbt behandla en eventuellt uppseglande reaktion. Om säkerhetsåtgärder vidtas och kunskap om behandlingen finns blir risken för biverkningar liten.

Slutsatser

Immunterapi har gynnsam effekt vid allergiutlösta astmasymtom.

Effekten är bäst vid säsongallergi mot pollen, vid allergi mot katt och vid singel allergi mot kvalster.

Behandling med flera extrakt vid multipel perenn allergi ger ingen säker effekt.

Indikationer finns att specifik immunterapi mot pollenallergi kan förebygga astmautveckling hos barn med pollenallergisk rinokonjunktivit.

Effekten kan kvarstå flera år efter avslutad behandling.

Referenser

1. Rak S, Lowhagen O, Venge P. The effect on immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:470-80.
2. Varney VA et al. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991;302:265-9.
3. Hedlin G, Silber G, Naclerio R, Proud D, Lamas A et al. Comparison of the in-vivo and in-vitro response to ragweed immunotherapy in children and adults with ragweed-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1990;20:491-500.
4. Durham S, Till SI. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:157-64.
5. Adkinson NF, Eggleston PA, Eney D et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *New Engl J Med* 1997; 336:324-31.
6. Hedlin G, Wille S, Browaldh L et al. Immunotherapy in children with allergic asthma – effects on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:609-12.
7. Creticos PS, Reed CS, Norman PS et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *New Engl J Med* 1996;334:501-6.
8. Bousquet J, Hejjaoui A, Soussana M, Michel F-B. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. IV Comparison of the safety and efficacy of two dosages of a high-molecular-weight allergoid. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:490-7.
9. Bousquet J, Cavayrac P, Guerin B et al. Immunotherapy with a standardised *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. I. In vivo and in vitro parameters after a short course of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:734-44.
10. Mosbech H, Dreborg S, Frolund L et al. Hyposensitisation in asthmatics with mPEG-modified and unmodified house dust mite extract. *Allergy* 1989;44:487-98 and 499-509.
11. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust mite extracts in patients with rhinitis and asthma. *Allergy* 2001;56:301-6.
12. Dreborg S, Agrell B, Foucard T et al. A double-blind multicentre immunotherapy trial in children using a purified and standardised *Cladosporium herbarum* preparation. *Allergy* 1986;41:131-40.
13. Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical Efficacy and Side Effects of Immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986;41:507-19.
14. Alvarez-Cuesta E, Cuesta -Herrantz J, Puyana- Ruiz J et al. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: Risk-benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:556-66.
15. Varney VA, Edwards J, Tabbah H et al. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1997;27:860-7.
16. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:478-87.

17. Hedlin et al. Immunotherapy with cat and dog dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:955-64.
 18. Valovirta E, Koivikko A, Vanto T et al. Immunotherapy in allergy to dog double-blind clinical study. *Annals Allergy* 1984;53:85-7.
 19. Jacobsen L, Dreborg S, Ferduosi HA, Möller C et al. The preventive effect of specific allergy vaccination in children. *Allergy* 1999; suppl 54;vol 54:9.
 20. Durham SR, Walker MS, Varga E-M, Jacobson MR, O'Brien F et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *New Engl J Med* 1999;341:468-75.
-

Livskvalitetsbedömningar

Alf Tunsäter och Marianne Sullivan

Lungfunktionsmätningar har länge varit det vanligaste sättet att utvärdera effekten av astmaläkemedel. Genom att visa läkemedlets effekt på FEV₁ och PEF har man utgått från att eventuella förbättringar i dessa mått också varit bra för patienten. I själva verket visar de få studier som jämfört lungfunktion och livskvalitet hos personer med astma inga eller låga samband. Enkla symtomfrågor har visat sig ha ett betydligt starkare samband med ett astmaspecifikt frågeformulär än med FEV₁ (1). Härigenom kan man dra slutsatsen att lungfunktionen i sig har ett litet inflytande på sjukdomsupplevelsen hos astmapatienten (1-2).

Att göra livskvalitetsbedömningar vid utvärdering av behandlingseffekter betyder att man ser en eventuell effekt ur patientens perspektiv. Termen livskvalitet blir i detta sammanhang för mångtydig – i det följande står därför livskvalitet för "hälsorelaterad livskvalitet". Under de sista årtiondena har mätinstrument med hög kvalitet utvecklats för att mäta livskvalitet. De uppfyller höga krav på såväl validitet som reliabilitet och har också visat sig vara känsliga när det gäller att mäta förändringar. Instrumenten är standardiserade frågeformulär och mäter olika domäner såsom symtombörda, funktionsinskränkningar och välbefinnande, fysiskt, psykiskt och socialt. Formulären finns oftast i såväl intervjuform som självadministrerande version. De är översatta till många olika språk och har genomgått anpassning till olika kulturer. Genom att procedurerna för att konstruera och utveckla livskvalitetsformulär numera följer internationellt accepterade riktlinjer kan man också göra internationella jämförelser av resultat (3-4).

Generiska frågeformulär

Generiska frågeformulär är generella vilket gör det möjligt att använda dem vid olika sjukdomar och också göra jämförelser mellan olika patientgrupper. Det mest använda av dem är SF-36 Hälsoenkät (Short Form, 36 frågor) konstruerat av John Ware (5-7). Detta instrument mäter åtta olika domäner:

1. Begränsningar i fysisk aktivitet på grund av hälsoproblem.
2. Begränsningar i individens vanliga rollaktiviteter på grund av fysiska hälsoproblem.
3. Kroppslig smärta.
4. Generell hälsouppfattning.
5. Vitalitet.
6. Begränsningar i sociala aktiviteter på grund av fysiska eller känslomässiga problem.
7. Begränsningar i individens vanliga rollaktiviteter på grund av känslomässiga problem.
8. Psykiskt välbefinnande.

SF-36 kan användas från 14 års ålder.

Sjukdomsspecifika frågeformulär

Sjukdomsspecifika formulär kan bara användas vid den sjukdom som de är konstruerade för. Vid astma är det främst två specifika instrument som använts – Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) konstruerat av Elisabeth Juniper (8-9) samt Living With Asthma Questionnaire (LWAQ) av Michael Hyland (10). Det förstnämnda (AQLQ) , som även finns i barnversion (11), har 32 frågor och mäter domänerna:

1. Aktivitetsbegränsningar.
2. Symtom.
3. Emotionell funktion.
4. Utsatthet för omgivande stimuli.

LWAQ har 68 frågor och mäter domänerna:

1. Socialt liv/fritid.
2. Sport.
3. Sömn.
4. Arbete och andra aktiviteter.
5. Förkylningar.
6. Rörlighet.
7. Effekt på andra.
8. Bruk av läkemedel.
9. Sexualitet.
10. Nedstämdhet.
11. Attityder.

Instrumentet är avsett för vuxna från 17 år.

Mätningarna utförs före och efter den farmakologiska behandlingen. Ibland görs flera mätningar under behandlingens gång för att följa en eventuell utveckling.

Vad har livskvalitetsmätningar vid astmaläkemedelstudier visat?

SBU presenterade sin rapport om behandling av astma och KOL hösten år 2000 (12). Hälsorelaterad livskvalitet var en av de fyra effektmått som låg till grund för urval av studier och slutsatser av behandling. De studier som refereras till i det följande finns granskade i rapporten. De är randomiserade kontrollerade studier eller kliniska kontrollerade studier, och uppfyller höga krav på evidens.

Kortverkande beta-2-stimulerare och antikolinergika

Effekt på livskvalitet är inte studerat. En anledning kan vara att dessa preparat har varit väl etablerade långt innan livskvalitetsstudier blev aktuella.

Inhalationssteroider

Flera studier visar att inhalationssteroider ökar livskvaliteten. Såväl generella som specifika frågeformulär har använts.

Patienter med svår, oral steroidberoende astma som behandlas med inhalationssteroider (Flutikason) förbättras i livskvaliteten mätt med SF-36 (13). Det är i första hand de fysiska aspekterna såsom "fysisk funktion", och "fysisk rollfunktion" som förbättras, men också "allmän hälsa" och "psykiskt välbefinnande".

Vid jämförelse av effekterna av budesonid i dosen 200 µg respektive 400 µg en gång per dag, förbättras livskvaliteten mätt med AQLQ i båda budesonidgrupperna jämfört med placebo (14). Författarna redovisade dock ej vilken eller vilka domäner som förbättrades mest.

I en studie på patienter med medelsvår astma där man jämförde 100, 200 och 500 µg FP DPI mot placebo, användes SF-36 (15). I alla grupperna förbättrades SF-36 variablerna "fysisk funktion" och "fysisk rollfunktion". Vid de två högsta doserna förbättrades "psykiskt välbefinnande", "vitalitet" och "psykiskt välbefinnande".

Kombinationspreparat med inhalationssteroid och långverkande beta-2-stimulerare

Endast två studier är publicerade där man jämför effekten på livskvaliteten av beklometason och salmeterol med budesonid enbart respektive mot placebo (16-17). LWAQ användes. Man fann ingen skillnad mellan grupperna.

Teofyllin

Endast en studie på livskvalitet och teofyllinbehandling är publicerad (18). Den avsåg att jämföra effekten av salmeterol med oralt teofyllin. Man fann att båda behandlingarna förbättrade livskvaliteten. Det förelåg däremot ej någon skillnad mellan grupperna. En italiensk version av LWAQ användes.

Antileukotriener

Samtliga fyra domäner i AQLQ förbättrades när patienterna i en multicenterstudie på stabil astma behandlades med montelukast (19). AQLQ har också använts i en jämförande studie mellan montelukast, budesonid och placebo (20). Alla fyra domänerna förbättrades för båda behandlingarna jämfört med placebo.

Hyposensibilisering

Förändringar i livskvalitet vid hyposensibilisering på indikationen astma är inte studerat.

Sammanfattning

Att utvärdera effekten av astmabehandling på individens livskvalitet, det vill säga ur patientens synvinkel, är väsentligt. Det finns i dag mätinstrument tillgängliga som uppfyller höga vetenskapliga krav. Dessa instrument har utvecklats de senaste årtiondena. Därför är det först de senaste åren som livskvalitetsmätningar vid farmakologiska studier har blivit vanliga. Frånvaron av bevis för att ett visst astmaläkemedel påverkar livskvaliteten behöver således inte betyda att effekt saknas – det kan helt enkelt vara så att det inte är studerat. Detta gäller exempelvis etablerade läkemedel såsom beta-2-stimulerare och antikolinergika.

Referenser:

1. Ehrs P-O, Åberg H, Larsson K. Quality of life in primary care asthma. *Respir Med* 2001;95:22-30.
2. Sullivan M. Livskvalitetsmätning i klinisk vårdforskning bättre instrument än traditionella resultatmått. *Läkartidningen* 1990;87:1369-72.
3. Lohr KN, Aaronson NK, Alonso J, Burnam MA, Patrick DL et al. Evaluating quality-of-life and health status instruments: development of scientific review criteria. *Clin Ther* 1966;18:979-92.
4. Medical Outcomes Trust: Scientific Advisory Committee. Instrument Review Criteria. *MOT Bulletin* 1995;1-4.
5. Ware JE Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
6. Ware JE Jr, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston: New England Medical Center: The Health Institute 1993.
7. Sullivan M, Karlsson J, Ware JE. SF-36 Hälsoenkät. Svensk Manual och Tolkningsguide. (Swedish Manual and Interpretation Guide). Göteborg: Sahlgrenska University Hospital 1994 (Eng abstr).
8. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R et al. Evaluation of impairment of health-related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992;47:76-83.
9. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115:1265-70.
10. Hyland ME, Finnis S, Irvine SH. A scale for assessing quality of life in adult asthma sufferers. *J Psychosom Res* 1991;35:99-110.
11. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE et al. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res* 1996;5:35-46.
12. SBU rapport 2000;15:1253-319.
13. Noonan M, Chervinsky P, Busse WW, Weisberg SC, Pinnas J, de Boisblanc BP et al. Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1467-73.
14. McFadden ER, Casale TB, Kemp JP, Metzger WJ, Nelson HS et al. Administration of budesonide once daily by means of turbuhaler to subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:46-52.
15. Mahajan P, Okamoto LJ, Schaberg A, Kellerman D, Schoenwetter WF. Impact of fluticasone propionate powder on healthrelated quality of in patients with moderate asthma. *J Asthma* 1997;34:227-34.
16. Hyland ME, Crocker GR. Validation of an asthma quality of life diary in a clinical trial. *Thorax* 1995;50:724-30.
17. Vermetten FA, Boermans AJ, Luiten WD, Mulder PG, Vermue NA. Comparison of salmeterol with beclomethasone in adult patients with mild persistent asthma who are already on low-dose inhaled steroids. *J Asthma* 1999;36:97-106.
18. Nutini S, Martini T, Righi R. Longterm treatment of asthmatic patients with salmeterol vs slow-release theophylline. *Respir Med* 1998;92:683-90.
19. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomised, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-20.

20. Malmström K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pineiro A et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomised controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:497-5.
-

Inhalationsutrustningar vid astmabehandling

Vad skall man välja?

Jan Svedmyr

Astmaläkemedel ges med fördel via inhalation, då effekten blir bättre och biverkningarna markant mindre jämfört med peroral, rektal eller i.v. tillförsel. Det är dock väsentligt att läkemedelssubstansen når de nedre luftvägarna. Lungvolymen hos en vuxen är ungefär sju liter, varav luftrören bara har en volym på cirka 150 ml och de allra finaste bronkioli efter 16-23 delning upptar halva den volymen. Resten av lungan består av en mycket stor mängd alveolarblåsor, vilka var och en har en volym på omkring ½ ml och en väggtjocklek på ner till 0,5 m m. Detta betyder att lufthastigheten i de grova luftrören kan vara upp till 1 000 gånger högre än i de finaste.

Andningsvägarna skyddar sig väl mot partiklar som inandas. Mun- och näshåla fungerar som ett effektivt första filter och luftrören som ett andra. Den mucociliära systemet eliminerar de partiklarna som fastnar i luftrören. Partiklars storlek, tyngd och hastighet avgör var de fastnar i luftvägarna. Impaktion i de grövre luftrören, som beror på att tröghetskrafterna gör att partikeln åker rakt fram vid t ex en bronkdelning, och sedimentation i de fina luftrören är de två viktigaste fenomenen som gör att partiklarna inte når ända ut i alveolerna. Grovt kan man räkna med att partiklar större än cirka 6-7 µm i diameter oftast fastnar i näsan och munnen eller i de grövsta luftvägarna. En partikelstorlek på omkring 3 µm anses som optimal för att fastna i de finare luftvägarna. De riktigt små partiklarna <1 µm kan passera ända ut i alveolerna och där absorberas snabbt i cirkulationen utan att ge en lokal effekt. De allra minsta partiklarna kan även andas ut till viss del. Partiklar som är <5 µm brukar kallas respirabla och benäms respirabel fraktion, dvs den del av den avgivna dosen som är <5 µm, eller fine partical dose i absolutvärde. Det är viktigt att mäta partikelmängden i massa och inte antal partiklar. Vid snabba luftflöden skapas luftvirvlar (turbulens). Dessa virvlar gör att partiklar landar tidigare och högre upp i luftrören än vid ett långsamt luftflöde utan turbulens (laminärt). Ju smalare luftrören är desto lättare uppstår turbulens, och partiklar fastnar högre upp i lufträdets. Detta spelar roll vid kronisk astma, akuta astmaanfall och hos barn vilka har smalare luftrör.

Kunskaperna om aerosolterapi har ökat markant det senaste årtiondet. Nya inhalationssystem kommer ständigt, och lanseringen sker ofta med olika depositionsstudier som är svårbedömda för oinsatta. I många fall är de gjorda med *in vitro*-modeller som kan skilja sig starkt från klinisk vardag. Nominell dos är den dos som utrustningen packats med. Avgiven dos är den som lämnar utrustningen och kan t ex mätas på ett filter. Lungdepositionen kan mätas med radioaktivt märkta substanser eller med upptaget i blodet. När man mäter blodkoncentrationen måste hänsyn tas till om substansen också tas upp via magtarmkanalen (GI). Likaså i hur hög grad den bryts ner i levern vid första passagen. Som exempel så tas *beclometason* upp väl ifrån GI och bryts bara ner delvis vid första leverpassagen. Blodkoncentrationen speglar då både upptaget via lungorna och från GI. *Flutikason* däremot tas inte alls upp ifrån GI, varför blodkoncentrationen bara kommer ifrån lungupptaget.

Terapeutiskt ratio: Terapeutisk ratio är ett användbart index för att bedöma säkerheten för olika läkemedel, speciellt steroider, och inhalationsapparater. Indexet fås fram genom att mäta den kliniska effekten och dela den med den systemiska (bi) effekten. *Beklometason* och *budesonid* tas

båda upp från GI. varför hög mun och svalgdeposition bör undvikas. Spray (pMDI – pressurized Metered Dose Inhaler) ger en hög mundeposition och därmed en lägre terapeutisk ratio än om man ger dessa substanser via pMDI + andningsbehållare (spacer). Mundepositionen minskar kraftigt då de partiklar som fastnade i munhålan med enbart pMDI i stället fastnar i spacern. *Flutikason* däremot har ett högt terapeutiskt ratio oavsett tillförseln på grund av att substansen inte tas upp i GI (18).

Nedan beskriver jag kortfattat och förenklat olika inhalationssystem med dess för och nackdelar.

Pulverinhalatorer (DPI = Dry Powder Inhaler)

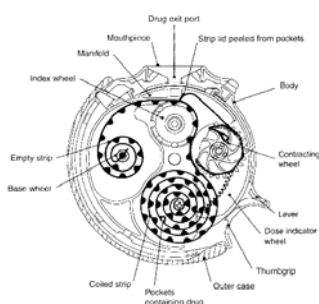
Pulverinhalatorer har funnits länge med Lomudal Spinhaler som den tidigaste. En snabb utveckling har skett med allt mer förfinade pulverinhalatorer. I Sverige har de till stor del tagit över marknaden från sprayerna sen freonförbudet infördes.

Läkemedelspulver med respirabla partikelstorlekar kan inte hanteras praktiskt utan måste packas ihop i större hanterbara "bollar" eller blandas med någon bärarsubstans t ex laktos. Dessa måste sen i sin tur slås sönder vid inhalationstillfället för att partiklarna åter skall bli respirabla. Detta uppnås med inandningskraften och olika hjälpmedel i inhalatorn t ex propeller (spinhaler), spiralkanaler (turbuhaler) eller med en liten metallkula (eclipse). Detta är orsaken till att man måste inandas snabbt och kraftfullt med alla pulverinhalatorer trots att det orsakar mer turbulent flöde och därmed tidigare deposition i luftrören.

Olika DPI har påtagligt skilda karaktäristiska. Vissa har lågt inandningsmotstånd t ex. Diskhaler och Diskus medan Turbuhaler har ett måttligt motstånd och Easyhaler något högre medan andra har väsentligt högre t ex Inhalator Ingelheim. Detta gör att man inte kan jämföra inspiratoriska flöden utan mer den inspiratoriska kraften. Flödena vid måttligt stark inspiration var i en studie för Diskhaler 92, Turbuhaler 52 och Easyhaler 41 L/min (1).

Utbytet av läkemedel och andelen respirabla partiklar är mer flödeskänligt för Turbuhaler än för Diskus och Easyhaler (2-5). Easyhalern har den mista dosvariationen både vad gäller olika flöden och upprepade doser (1).

Bärarsubstans i form av laktos i olika mängder finns i alla pulverberedningar förutom i Pulmicort, Bricanyl och Lomudal.



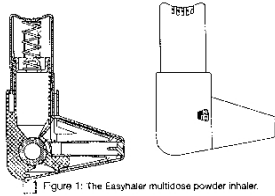
Diskus (GlaxoSmithKline)

Multidosinhalator 60 doser för *salbutamol*, *salmeterol*, *beklometason*, *flutikason* och kombination *salmeterol/flutikason*.

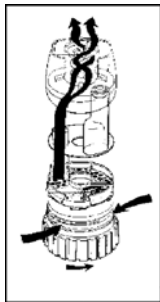
Varje dos packad separat. Laktos 12,5 mg. Lågt inhalationsmotstånd. Flöden från 30-90 L/min påverkar utbytet av respirabla partiklar i endast liten grad. Lägre output än Turbuhaler (6).

Räkneverk som räknar varje dos. Kort munstycke som inte gör det naturligt att sätta det mellan tänderna.

Easyhaler (Orion)



Multidosinhalator 200 doser i en reservoar för *salbutamol* och *beclometason*. Laktos 8-10 mg. Medelhögt flödesmotstånd men högre än hos turbuhaler. Bra dosnoggrannhet och output (1). Lågt flödesberoende mellan 28-60 L/min (7-8). Räkneverk som räknar var tionde dos. Bra munstycke som går in i munnen. Lättanvänd och populärast vid flera jämförande studier mot Turbuhaler och Diskhaler (9-10). Skyddet till munstycket tappas lätt. Pulvret rinner ut om munstycket vänds nedåt efter laddning. Fukttestad i 30 grader C och 70% relativ fuktighet under sex månader utan försämrade prestanda (11). Inte testad med tuffare fuktbelastning. I fuktiga miljöer, t ex sportväska, rekommenderas det fuktskyddande fodralet.



Turbuhaler (Astra Zeneca)

Multidosinhalator för 60-200 doser i en reservoar för *terbutalin*, *fomoterol*, *budesonid* och kombination *fomoterol/budesonid*. Laktos 0-1 mg. Medelhögt flödesmotstånd. Flödesberoende output mellan 30-60 L/min både vad gäller total mängd och dels respirabla partiklar (12). Större dosvariation i output än de ovanstående (1). Bra fuktskydd. Räkneverk saknas, dock varning när pulvret börjar ta slut. Den senaste modellen till budesonid/fomoterol har dock ett räkneverk vars skala visar var tionde dos. Ger låg eller ingen dos om den lutas för mycket vid laddning. Munstycke som inte uppmuntrar att det sätts in mellan tänderna, dock förbättring på senaste modellen. Mycket liten pulvermängd per dos vilket ger obetydlig lokalirritation – dammkänsla. Dock innebär det att patienten ibland inte märker när medicinen är slut.

Eclipse (Aventis Pharma)



Inhalator för fyra kapslar med *kromoglikat*. Ger väsentligt ökad mängd respirabla partiklar jämfört med spinhalern. Bra munstycke. Stor pulvermängd som kan ge lokalirritation. Pulvret rinner ut om den vänds upp och ner efter laddning. Stålkula som låter vid inhalation.

Inhalator Ingelheim för en kapsel och **Inhalator M** för sex kapslar (Boehringer Ingelheim)



Inhalator för *iprapropiumbromid* med en eller sex kapslar. Högt andningsmotstånd, vilket gör att kraftig inandningskraft krävs.

Arolizer (Novartis)

Inhalator för en kapsel *fomoterol*. Flödesberoende output av respirabla partiklar. (13)

Inhalationsspray, (pMDI = pressurised metered dose inhaler)

Astma "spray", som har funnits sedan 1956, innehåller läkemedel i en suspension med en inert drivgas (freon) och smörjmedel. Den är billig och ger rätt hanterad en tillräckligt god dosnoggrannhet. Spraymolnet kommer ut med en hög hastighet och drivgasdropparna måste avdunsta innan läkemedlet uppnår sina förpreparerade partikelstorlekar. Då läkemedlet inte är lösligt i drivgasen skiftar sig suspensionen snabbt varför omskakning av sprayen innan avfyrning är mycket viktig för att få rätt dos. Konstruktionen har varit i stort oförändrad sen starten fram tills kravet på freonfrihet kom.

De nya freonfria sprayerna med HFA (Hydro Fluoro Alkan) drivgas har delvis kommit ut på marknaden efter mångårigt utvecklingsarbete. Man har haft stora problem med läkemedelsstabiliteten och ventilerna. I Sverige finns idag bara *salbutamol* registrerat i två beredningar. GlaxoSmithKline har haft som målsättning att göra sina nya HFA pMDI så lika och ekvipotenta som deras tidigare med freongas. **Ventoline evohaler** har därför i stort samma egenskaper som Ventoline med freongas.

Hos 3M har man i stället försökt att förbättra egenskaperna. Man har lyckats minska spraymolnets storlek och sänka hastigheten på "puffen" (14-15). HFA gasen dunstar också snabbare än freongasen.

Med **Airomir Autohaler**, som utlöses av inandning vid ett relativt lågt flöde, har man också kommit ifrån det stora synkroniseringsproblemet.

Flutikason och **beklometason** har också tagits fram med HFA drivgas. 3Ms *beklometason* beredning är en lösning och har en väsentligt mindre partikelstorlek än tidigare beredningar. Halva dosen har visat sig vara ekvipotent mot tidigare beredningar (16). Dessa HFA beredningar är godkända i flera länder men inte i Sverige. Detta på grund av att man inte är överens om hur de framtagna säkerhetsdata om HFA drivgasen ska tolkas (17). Från Läkemedelsverket hävdar man att studierna talar för att HFA-gasen leder till en ökad bronkreaktivitet vid kroniskt bruk, vilket läkemedelsindustrin förnekar. Därför har läkemedelsverket bara godkänt *salbutamol*-beredningarna

för tillfälligt bruk till vuxna och barn utan åldersgräns för Airomir och från 12-års ålder för Ventoline Evohaler.

pMDI med Andningsbehållare (spacer)

Ett stort antal andningsbehållare (spacers) som sätts mellan sprayen och munnen har utvecklats, för att aerosolmolnet skall få stanna upp och drivgasen dunsta bort innan läkemedlet når munnen och luftvägarna. Vissa har försetts med ventilsystem för att helt komma ifrån koordinationsproblem. Ansiktsmask har adderats för att de även skall kunna fungera till små barn. Med dessa tillbehör har mundepositionen kraftigt kunnat minskas, och för vissa har även en ökad lungdeposition kunnat visas. Viktiga egenskaper som påverkar utbytet är:

- **Tillverkningsmaterial.** Plast får alltid en elektrostatisk laddning och attraherar läkemedelspartiklarna och minskar halveringstiden av läkemedlet. En ny eller nydiskad plastspacer "suger" åt sig läkemedelspartiklarna mycket snabbare än en gammal och odiskad. "Priming" med 10-20 puffar av läkemedlet, eller diskning med vanligt diskmedel utan att skölja efteråt, minskar men eliminerar ej helt detta problem. Icke elektrostatiskt material, t ex metall eller antistatbehandlad plast i behållaren, eliminerar problemet (18).
- **Spacerns volym.** Spacrar anpassade till barn med volym mellan 145-350 ml dominerar numera marknaden. De tidigare spacrarna med en volym runt 750 ml bör egentligen bara användas till *kromogikat* pMDI (Lomudal) då dess spraymoln är så stort och inte får plats i de små behållarna (19).
- **Ventilsystem:** Ventiler och dött utrymme i ventilsystemen skiljer sig mycket bland spacrarna. In- och utandningsventil med litet dött utrymme i systemet bör användas speciellt till de små barnen.

Vid jämförande filterstudier både *in vitro* med andningssimulator och *in vivo* på barn i olika åldrar har metallspacern Nebunette givit klart bättre utbyte av *budesonid* än de övriga spacrarna (Aerochamber, Babyhaler, Volumatic) (20-22). Den minsta spacern (Aerochamber) gav mindre än hälften av läkemedlet i utbyte (21). *Salbutamol*-beredningen Airomir har visat bättre utbyte från den lilla Aerochambern (23), vilket kan bero på den långsammare och mindre spraypuffen. Nebunette har visat sig leverera nästan lika mycket medicin vid god inhalationsteknik oavsett ålder, till skillnad från de övriga spacrarna. Detta på grund av relativt lång halveringstid i behållaren och litet deadspace i ventilerna. (24) Övriga spacrarna levererar allt mindre mängd läkemedel ju lägre tidalvolymen är (21).

Varje astmaspray med spacer bör betraktas som en enhet. Läkemedelsfabrikanterna borde redovisa hur mycket läkemedel som kommer ur systemet (25). Andra spacrarna som inte är preparatbundna bör också provas.

Nebulisatorer

Det finns ett stort antal olika nebulisatorer på marknaden, vilket gör den svåröverskådlig. Jetnebulisatorer som arbetar med komprimerad luft/syrgas dominerar den svenska marknaden. Ultraljudsapparaterna har fungerat sämre på grund av för stor partikelstorlek, men nya modeller fungerar bättre. De har inte heller fungerat när det gäller suspensionslösningar, t ex *budesonid*.

Olika nebulisatorer skiljer sig påtagligt vad avser levererad partikelstorlek, läkemedelskoncentration, döda utrymmen, ljudnivå mm. En jämförelse dem emellan blir därför

svår och effektstudier behövs för att få fram ekvipotenta doser. Problemet ökar när det gäller små barn med låga andningsvolymerna som understiger nebulisatorns flöde.

Nebulisatorer används i hög utsträckning för akutbruk på vårdcentraler och sjukhus. Däremot har användningen i hemmet minskat, åtminstone inom barnsjukvården, de senaste åren då spray med spacer fungerar som ett enklare, billigare och välfungerande alternativ.

Hur ser verkligheten ut

Många studier har visat att det är stora svårigheter att få patienter att ta vanliga pMDIs (sprayer) på ett adekvat sätt. Nya studier visar tyvärr också att det är stora problem med att få våra patienter att ta speciellt pulverinhalatorerna DPI rätt trots att de är andningsaktiverade. I en holländsk studie (26) kontrollerades 66 barn (1-14 år) som fått DPI eller pMDI med spacer utskrivet av sin hushållsläkare. Sextio hade fått information om inhalationstekniken antingen av doktorn eller på apoteket. Doktorn lämnade en muntlig information på ungefär fem minuter, medan man på apoteket oftast lät barnet träna tekniken, vilket kunde ta upp till 30 min. Av alla var det bara 58% som gjorde alla viktiga detaljer rätt, trots att 97% trodde att de gjorde rätt! Sämst var barnen med pulverinhalatorer. 71% gjorde minst ett allvarligt fel! 29% gjorde två eller fler fel. De med pMDI och spacer klarade sig bättre men hela 33% gjorde minst ett fel. De som bara fått muntlig information av doktorn hade absolut sämst resultat.

Vilka fel gjorde man då?

DPI:

1. Laddade inte turbuhalern eller diskhalern 24%.
2. Satte inte munstycket förbi tandraden, vilket innebär att mycket pulver fastnar på tänderna 47%.
3. Inandades inte kraftigt och djupt 24%.

pMDI/spacer:

1. Skakade inte sprayen innan puff 29%.
2. Placerade inte munstycket förbi tandraden 8%.
3. Ventilerna rörde sig inte 8%.

I en annan studie kunde man visa att de flesta fyra till femåringar kunde lära sig att använda en Turbuhaler, men först efter noggrann individuell träning (27). Muntlig genomgång kombinerat med visning av instruktionsvideo fungerade inte. Fortsatt träning i hemmet förbättrade förmågan till adekvat inspiratoriskt flöde. "Turbuhaler skall bara skrivas ut till förskolebarn efter noggrann träning och objektiv kontroll med PIF mätare (Peak Inspiratoro Flow) eller Turbuhalervissla" (som börjar låta vid ett sug på cirka 40 L/min). När barnet väl har "hittat" visslingen, är det lätt att få det att vissla hårdare och längre. Detta torde gälla för alla DPI även om flödet inte är lika avgörande med Diskus eller Easyhaler.

Praktiska Råd

DPI Pulverinhalatorer

- Snabb kraftig och djup inandning, efter en normal utandning, för att degranulera pulvret till respirabla partiklar. Håll andan i fem till tio sekunder (dock inte bevisat värde vid DPI). Maximal utandning innan behövs inte (18).
- Bör inte ges till små barn yngre än fem till sex år. Noggrann instruktion och övning tills de klarar tekniken. Turbuhaler inandningsvisla är ett mycket effektivt hjälpmedel och bör lämnas med hem för fortsatta hemövningar. PIF mätare är ett alternativ. Behåll spray och spacer för eventuellt akutbehov.
- Kontroll vid varje återbesök. Gärna "blint" i samband med spirometri.

pMDI: Använd i första hand Freonfri spray där detta alternativ finns.

- Omskakning av sprayen
- **Långsam** djup inandning, samtidigt med avfyrning, efter en normal utandning. Detta ger mindre turbulens och bättre effekt än vid hastig inandning. Håll andan i fem till tio sekunder. Maximal utandning innan behövs inte (18).
- Noggrann patientundervisning och **kontroll** av teknik **vid varje återbesök**

Autohaler bör användas för att minimera de stora synkroniseringsproblemen.

pMDI med spacer

- Till alla barn med astma yngre än fem till sex år och till övriga med svag inandningsförmåga eller lokala biverkningar i munhålan av medicinen.
- Nebunette spacer har i ett flertal studier visat det bästa läkemedelsutbytet (20-22). Dokumenterad god avgiven dos även för Airomir och Ventoline Evohaler (28).
- Aerochamber bör undvikas då den bara har acceptabel output för Airomir (19-21,28).
- Masken **måste sluta tätt** mot ansiktet. Utan mask skall munstycket passera tandraden och läpparna sluta tätt.
- Påbörja inandningen direkt efter en puff.
- Normal långsam tidal-andning eftersträvas. Sämre lungdeposition vid skrik.
- För att tömma en barnspacer behövs cirka tio andetag för barn under två år och fem andetag för äldre.
- Spraya bara i en puff åt gången i spacern. Två eller fler puffar i spacern ger klart sämre utbyte (29)
- Håll spacern som en nappflaska till de minsta barnen, så tömmer sig behållaren bäst.

Ingen av dagens inhalatorer klarar alla dessa krav men närmast kommer för spray 3Ms Autohaler och för pulverinhalatorer Orions Easyhaler.

Referenser

1. Palander. In Vitro Comparison of Three Salbutamol Containing Multidose Dry Powder Inhalers Buventol Easyhaler, Inspiryl Turbuhaler and Ventoline Diskus. Clin Drug Invest 2000.
2. Jackson, W. Inhalers in Asthma. Oxfordshire: Clinical Vision Ltd 1-1-9950.
3. Hill LS, Slater AL. A comparison of the performance of two modern multidose dry powder asthma inhalers. Respir Med 1998;92:105-10.

4. Hindle M, Byron PR. Dose emissions from marketed dry powder inhalers. *Int J Pharm* 1995;116;169-77.
5. Steckel H, Muller BW. In vitro evaluation of dry powder inhalers I: drug deposition of commonly used devices. *Int J Pharm* 1997;154:19-29.
6. Bisgaard H, Klug B, Sumbly BS and Burnell PK. Fine Particle Mass From the Diskus Inhaler and Turbuhaler Inhaler in Children With Asthma. *Eur Respir J* 1998;11(5):1111-5.
7. Koskela T, Malmstrom K, Sairanen U, Peltola S, Keski-Karhu J et al. Efficacy of Salbutamol Via Easyhaler Unaffected by Low Inspiratory Flow. *Respir Med* 2000;94(12):1229-33.
8. Malmstrom K, Sorva R, and Silvasti M. Application and Efficacy of the Multi-Dose Powder Inhaler, Easyhaler, in Children With Asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10(1):66-70.
9. Zetterstrom O, Lahelma S, Keski-Karhu J, Silvasti M, Ostling-Kulling E et al. Salbutamol Via Easyhaler Is at Least As Effective As Salbutamol Via Turbuhaler in the Treatment of Histamine-Induced Bronchoconstriction. *Respir. Med.* 2000;94(11):1097-102.
10. Ahonen A, Leinonen M and Ranki-Pesonen M. Patient Satisfaction With Easyhaler Compared With Other Inhalation Systems in the Treatment of Asthma: A Meta-Analysis. *Current Therapeutic Research* 2-1-2001;61(2):61-73.
11. Lead, B and Orion. Beclomet Easyhaler Stability Under 30 Degrees C and 70% Relative Humidity. 4 Batches During Six Month, Open Package. Personal message 2001.
12. Borgström L. Methodological Studies on Lung Deposition. *Avhandling* 1-1-1993.
13. Nielsen KG, Skov M, Klug B, Ifversen M and Bisgaard H. Flow-Dependent Effect of Formoterol Dry-Powder Inhaled From the Aerolizer. *Eur Respir J.* 1997;10(9):2105-9.
14. Schultz D et al. In vitro performance characteristic of two CFC-free metered dose inhalers (MDIs) with large and small volume spacers. *Eur Respir J* 1996;9: (Suppl 23):255s.
15. Duquemin S-J et al, Production-scale optimistaion of the manufacturing process for a HF A metered-dose inhaler containing both almeterol (Sal) and fluticasone propionate (FP). *Drug delivery to the lungs VIII, London* 1997;47-50.
16. Gross G et al. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, 400 m g is as effective as chlorofluaracaban beclomethasone dipropionate, 800 m g, for the treatment of moderate asthma *Chest* 1999;115:343-51.
17. Bo Lundback and Eva Ostling. Bronchial Hyperreactivity Study, Using Metacholine Challenge, Comparing Propellants HFA-134a and CFC-11/12 and No Treatment in asthmatic Patients. Final clinical study report (1177-SILV), March 1997. Study Sponsor: International Pharmaceutical Aerosol Consortium for the Toxicology Testing of HFA-134a (IPACT-I). Not published.
18. Pedersen S. Inhalers and Nebulizers: Which to Choose and Why. *Respir Med* 1996;90(2):69-77.
19. Barry PW and O'Callaghan C. Inhalational Drug Delivery From Seven Different Spacer Devices. *Thorax* 1996;51(8):835-40.
20. Barry PW and O'Callaghan C. The Output of Budesonide From Spacer Devices Assessed Under Simulated Breathing Conditions. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(6):1205-10.
21. Svedmyr J, Gillblom P, Åsbrink-Nilsson E and Blomqvist P. Hur Mycket Astmaläkemedel Får Egentligen Barnen i Sig? *Abstact* 11-1-1995.
22. Bisgaard H, Anhoj J, Klug B and Berg E. A Non-Electrostatic Spacer for Aerosol Delivery. *Arch Dis Child* 1995;73(3):226-30.
23. Barry PW and O'Callaghan C. The Use of Chlorofluorocarbon Free Salbutamol Preparation, Airomir, With Different Spacers. *Thorax* 1995;Suppl 2:a 78.

24. Anhoj J, Thorsson L and Bisgaard H. Lung Deposition of Inhaled Drugs Increases With Age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1819-22.
 25. Bisgaard H. Drug Delivery From Inhaler Devices. *BMJ* 10-12-1996;313(7062):895-6.
 26. Kamps AW, van Ewijk B, Roorda RJ and Brand PL. Poor Inhalation Technique, Even After Inhalation Instructions, in Children With Asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(1):39-42.
 27. Agertoft L and Pedersen S. Importance of Training for Correct Turbuhaler Use in Preschool Children. *Acta Paediatr* 1998;87(8):842-7.
 28. Andersson M and Svartengran M. Ventoline Evohaler -Spray Och Nebunette Stål-Spacer. Glaxo Smith Kleine 1-1-2001.
 29. Barry PW and O'Callaghan C. Multiple Actuations of Salbutamol MDI into a Spacer Device Reduce the Amount of Drug Recovered in the Respirable Range. *Eur Respir J* 1994;7(9):1707-9.
-

Vårdnivåer och omhändertagande i primärvården

Björn Ställberg och Per-Olof Ehrens

Vårdnivåer - vuxna

Astma utgör idag en av våra stora folksjukdomar. De flesta patienterna med astma har en lindrig till medelsvår sjukdom. Det är därför naturligt att det stora flertalet av vuxna med astma kommer att utredas, behandlas och följas upp i primärvården. De fall där diagnosen är oklar, patienten svarar dåligt på insatt behandling eller har upprepade exacerbationer är exempel på tillfällen där remiss till specialmottagning är aktuell. Remiss till specialmottagning är även aktuell om specifik immunterapi (SIT) övervägs.

Vårdnivåer - barn och tonåringar

Hos barn, där prevalensen av astma i skolåldern är upp till 8-10%, måste ansvaret för vården av skolbarn delas av allmänläkare och barnläkare/barnallergolog. I åldersgruppen 7-12 år kommer kunskap, intresse, erfarenhet och resurser samt lokala förutsättningar och vårdprogram att avgöra var patienten utreds, behandlas och kontrolleras. I denna åldersgrupp kommer barnläkare i de flesta fall att ha huvudansvaret för utredning och behandling.

För de mindre barnen upp till skolåldern kommer ansvaret avseende utredning, behandling och uppföljning, såvida inte besvären är lindriga, att helt vara hos barnläkare/barnallergolog. Akutbehandling till barn med obstruktiva symtom och astma bör, förutsatt att kompetens och utrustning finns, kunna ges i primärvården oberoende av barnets ålder.

Många tonåringar, framför allt de med lindrig och medelsvår astma, kommer att utredas, behandlas och kontrolleras i primärvården. I denna patientgrupp kommer svårighetsgrad, symtomfrekvens och eventuell förekomst av andra allergiska sjukdomar att avgöra lämplig utrednings- och behandlingsnivå. När tonåringar som sköts av barnläkare skall överföras från barnmottagning till vuxenvården sker detta i första hand till primärvården och endast undantagsvis till lungklinik/allergimottagning. Undantagen utgörs till exempel av de med bred, uttalad atopi, de med svårinställd astma eller de med pågående behandling med specifik immunterapi (SIT).

Sammanfattningsvis är delat ansvar, där barn och ungdomar sköts av barnläkare och allmänläkare i nära samarbete, en självklar och nödvändig del i den kliniska vardagen. Barn och ungdomar, särskilt de med mer omfattande behandling, bör någon gång bedömas av astmakunnig läkare för att se om behandlingen kan optimeras. Ju äldre patienten blir desto större ansvar för utredning, behandling och kontroll kan sedan tas i primärvården.

Fortbildning - en nödvändighet

Patientgruppen med astma är stor och kostnadskrävande. Allt fler kommer att skötas av allmänläkare i primärvården. Detta innebär att patientunderlaget är tillräckligt stort för varje enskild läkare att incitamentet bör finnas för fortbildning för att bibehålla och öka kompetensen inom detta område.

Utredning i primärvården

Vid misstanke om astma är en säkerställd diagnos en förutsättning för en korrekt och kostnadseffektiv behandling. En utförlig anamnes är basen i all astmautredning. Förutom PEF-mätning med reversibilitetstest och PEF-kurvor bör även spirometri med reversibilitetstest ingå i utredningen. Allt fler vårdcentraler har under de senaste åren fått tillgång till spirometer vilket underlättar möjligheterna till korrekt diagnos. För detta krävs också utbildad personal som kan utföra undersökningen. Spirometri ger även möjlighet att bedöma eventuell lungfunktionsnedsättning och följa lungfunktionen vid uppföljning av behandling. Spirometri är också en förutsättning vid differentialdiagnostik gentemot KOL. Dessutom har undersökningen ett, ofta underskattat, pedagogiskt värde för att motivera patienten till att följa ordinerad behandling. Att identifiera allergen som patienten bör undvika är också en viktig del i utredningen. Många patienter, och då framför allt barn och yngre vuxna, behöver därför allergiutredas med test där erfarenhet och lokala förutsättningar avgör val av metod, antingen pricktest eller blodprov.

Astmabehandling i primärvården

All astmabehandling måste individualiseras beroende på sjukdomens svårighetsgrad, bakomliggande orsaker och patientens ålder. Detta, liksom tillgång till allt fler olika läkemedel vid astmabehandling, ställer också ökade krav på kunskap hos behandlande läkare.

Förutom tidig upptäckt, är identifiering av eventuella utlösande allergen och optimal farmakologisk behandling nödvändiga delar om irreversibla skador i nedre luftvägarna skall förhindras. Förebyggande åtgärder och allergisanering vid kända allergiframkallande faktorer är viktigt, men svårt. Finns en astmamottagning med en välutbildad sjuksköterska på vårdcentralen, eller om läkaren själv har tillräckligt med tid, ökar möjligheten för att patienten skall kunna förstå betydelsen av dessa åtgärder och därmed också kunna genomföra dessa. Patientens omgivning behöver också i många fall utbildas.

Den farmakologiska behandlingen av astma innebär hos såväl vuxna som barn, enligt nuvarande rekommendationer, tidig insättning av antiinflammatorisk behandling för att uppnå optimal astmakontroll (1) De behandlingsmål som bör uppnås vid optimal astmakontroll är (2):

- Symtomfrihet
- Inga akutbesök
- Normal lungfunktion
- Minimalt behov av snabbverkande beta-2-stimulerare
- Fullgod livskvalitet
- Inga allvarliga medicinbiverkningar

Orsaker till dåligt reglerad astma

Om man inte uppnår fullgod astmakontroll kan orsaken, förutom otillräcklig farmakologisk behandling, vara bristande compliance eller att nödvändiga saneringsåtgärder inte genomförts. Vid akuta exacerbationer kan orsaken också vara otillräcklig information om hur medicineringen skall ändras vid en försämring av sjukdomen, avsaknad av en skriftlig behandlingsplan och ibland felaktig inhalationsteknik.

Behandlingsplan

Ett av målen vid astmabehandling är att ge patienten tillräcklig kunskap för att kunna ändra sin medicineringsplan vid ökning av symtom eller sjunkande PEF-värden. Syftet med en behandlingsplan, det vill säga en skriftlig behandlingsanvisning, är att ge patienten optimala förutsättningar för egen kontroll av sin sjukdom, möjligheter till egen styrning av behandling samt råd om när sjukvårdskontakt bör tas. Behandlingsplanen skall ses som hjälp för den enskilde patienten att optimera sin medicineringsplan efter svängningar i astmans svårighetsgrad. Behandlingsplanen bör baseras på antingen patientens upplevda symtom eller uppmätta PEF-värden (3). Vanligtvis används en kombination av dessa. Patienter som bör ha en skriftlig behandlingsplan är, förutom de som har svåra eller återkommande exacerbationer, även de med svår astma med nattliga besvär och de med svår atopi. För andra patienter med mer lindrig sjukdom kan det vara tillräckligt att patienten har kunskap om hur medicineringen skall ändras vid infektioner, före ansträngning och vid ökad allergenförekomst.

Uppföljning och utvärdering av behandling

Erfarenhetsmässigt vet alla som utreder och behandlar patienter med astma att många undervärderar sina symtom, inte följer medicinordinationen och ibland bara slutar att ta sina mediciner. Detta innebär att risken för undermedicinering och därmed dålig astmakontroll på grund av dålig följsamhet är stor. Patientutbildning är därför en viktig och nödvändig del i omhändertagandet av denna patientgrupp. Uppföljning och monitorering med regelbundna återbesök, där bland annat insatt behandling utvärderas, optimeras och ibland även omprövas, är viktiga delar i omhändertagandet. Med vilket intervall dessa återbesök skall ske måste av nödvändighet individualiseras dels utifrån patientens ålder, behov och önskemål och dels utifrån de möjligheter och de resurser som finns inom vården.

Astmamottagning - en möjlighet till bättre omhändertagande

Trots att det idag finns effektiva och säkra astmaläkemedel, bra behandlingsrekommendationer och vårdprogram så upplever många astmapatienter symtom och försämrad livskvalitet. Många behöver dessutom söka akut, har ansträngningsutlösta besvär och nattliga astmabesvär. Även oro för sjukdomen och isolering på grund av astma är vanligt (4). Utifrån detta finns det ett behov av förbättrat patientomhändertagande. Astmamottagningar i primärvården, ledda av en särskilt utbildad sjuksköterska, är en möjlighet att förbättra omhändertagandet.

Tillgången till astmamottagningar i primärvården varierar stort. Även den tid som astmasköterskan har till sitt förfogande är olika. Detta har givetvis stor betydelse för det omhändertagande som kan erbjudas patienterna och resultatet av detta.

Utvärderingar av astmamottagningar

Många är idag helt övertygade om värdet och nyttan av astmamottagningar i primärvården. Tyvärr är studier av vårdens organisation svåra att genomföra och tolka. I den nyligen publicerade SBU-

rapporten är slutsatsen att astmamottagningar kan ha en gynnsam effekt på symtom, akutbesök och sjukskrivningar men att det vetenskapliga underlaget är bristfälligt. En slutsats i SBU-rapporten är att behovet av utvärderingar av astmamottagningar stort (5). Framtida utvärderingar av astmamottagningar behöver belysa både patientnyttan i form av bättre livskvalitet, mindre symtom, färre akuta exacerbationer och kostnadseffektiviteten.

De enskilda utvärderingar som hittills gjorts har visat att ett bättre omhändertagande av denna patientgrupp leder till färre sjukdomssymtom och ekonomiska vinster för samhället. Förbättringar som redovisats är bland annat ett ökat välbefinnande, minskat antal akutbesök på grund av astma och en bättre kunskap hos patienterna om sin sjukdom(6-8).

Samverkan - teamarbete

Astmasjuksköterskans mottagning är ett komplement och inte en ersättning för allmänläkarens mottagning av denna patientkategori. Givetvis har varje läkare det medicinska ansvaret för sina patienter, vilket bland annat innefattar fastställande av diagnos, tolka undersökningsresultat, ordinera lämplig behandling och ansvara för fortsatta läkarkontakter. Patientens läkare har självfallet även ansvaret för akuta bedömningar och ställningstagande till remittering av patienter med astma eller allergi till specialmottagningar på sjukhus eller motsvarande.

En av grundstenarna för astmasjuksköterskans arbete är teamarbetet med samtliga läkare på mottagningen. Hur denna teamsamverkan mellan astmasjuksköterska och allmänläkarna på en vårdcentral går till avgörs av lokala förutsättningar såsom dimensionen på astmasjuksköterskans mottagningstid samt kunskap, erfarenhet och intresse hos sköterskor respektive läkare.

Astmamottagningens arbetssätt

För att kunna erbjuda en god astmavård bör man kunna bedriva strukturerade utredningar och ge patientundervisning (9). Patienterna bör kallas för regelbundna kontroller eller själva kunna beställa tid till astmamottagningen.

I astmasjuksköterskans arbetsuppgifter ingår patientundervisning där patientens medverkan och delaktighet utgör grunden. Målsättningen är att ge ökad kunskap om astmasjukdomen, effekten av astmaläkemedel, allergisanering och vad som utlöser symtom och astmaanfall. Undervisningen bör vara individuellt anpassad och även innefatta inhalationsteknik och monitorering av astmasjukdomen med PEF-mätningar. Astmasköterskans kunskap, erfarenhet och den tid som finns avsatt för astmamottagningsarbete har avgörande betydelse för hur omfattande patientomhändertagandet kan bli.

Kriterier för en fullvärdig astmamottagning

SFAM 's nätverk för astma- och allergiintresserade allmänläkare har förslagit följande kriterier för en fullvärdig astmamottagning i primärvården (10).

Den bör:

- Ledas av en specialutbildad sjuksköterska.
- Ha en verksamhetsansvarig läkare.
- Vara utrustad med spirometer.
- Genomföra strukturerade utredningar.
- Ge patientundervisning.

- Ha en tidsbeställd mottagning.

Dessutom bör sjuksköterskan ha tillräckligt med tid. SFAM´s nätverk har föreslagit 0,5 skötersketimmar per 1 000 invånare och vecka som ett minimum för att astmamottagningen skall anses som fullvärdig.

Patienten i centrum

För att patienter med astma skall få bästa möjliga omhändertagande krävs inte bara läkemedel utan även ett optimalt omhändertagande där patienten sätts i centrum. Även om många patienter har en allt ökande kunskap är patientutbildning en viktig, men ibland förbisedd, del av patientomhändertagandet. En fungerande astmamottagning anpassad till patientens behov kan, enligt mångas erfarenhet, underlätta detta. Först när patienten fått god kunskap om sin sjukdom, dess orsaker och behandling fås en ökad förståelse för sjukdomen. Därefter kan patienten känna delaktighet och ta eget ansvar för sin behandling.

Referenser

1. Farmakoterapi vid astma. Information från Läkemedelsverket; 1997:6.
2. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report 1995.
3. Lahdensou A et al: Randomised comparison of guided self management and traditional treatment of asthma over one year. BMJ 1996;312:748-52.
4. Lindberg M, Möller M. Hur upplever patienten vården? Djupintervjuer och vårdkedjestudier vid astma. SPRI 1995;rapport 411.
5. Behandling av astma och KOL. En systematisk kunskapsmanställning. Stockholm: SBU Statens beredning för medicinsk utvärdering. 2000;rapport nr 151.
6. Dahlberg U, Ekström T, Lindberg M, Möller M, Tilling B. Kvalitetsgranskning a astmasjukvård inom primärvården i E-län. Färre symtom och besök med lokalt vårdprogram. Läkartidningen 1997;37:3135-9.
7. Lorentzson S m fl. Ekonomiska effekter av bättre vårdformer. Sv Framaceutisk tidskrift 1995;suppl 99:748-52.
8. Lisspers K, Österlund Efraimsson E. Utvärdering av Astmamottagningen på vårdcentralen Tisken 1996 och 1997. Vårdcentralen Tisken, Falun 1998.
9. Odebäck P, Johansson G, Olsson P, Rönmark P, Ställberg B et al. Astma i primärvården - ett strukturerat omhändertagande. AllmänMedicin 1998;19:138-9.
10. Tilling B, Johansson G, Ställberg B. Astmamottagning i primärvården - dags att fastslå kriterier! AllmänMedicin 1998;19:141-2.