

Emne: Astma: behandling	Dato: 13.01.2009	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Celeste Porsbjerg, Hans Christian Siersted, Kirsten Sidenius, Ole Hilberg og Vibeke Backer	Revision: 15.1.2011	Sider: 4

BEHANDLING

Vedrørende behandling af akut astma henvises til retningslinier herom

1.1. BEHANDLINGSMÅL

Internationale guidelines (NLBHI, BTS og GINA) definerer velbehandlet astma som en tilstand med få (ingen) astmasymptomer, fravær af naturlige symptomer, ingen (få) begrænsninger i fysisk aktivitet, minimalt forbrug af anfaldsmedicin, ingen svære anfald eller indlæggelser og normal lungefunktion (FEV1 > 80% af forventet).

Tabel 1. Skema til vurdering af astma kontrol (Adapteret fra GINA guidelines)

	Fuld kontrol (alle kriterier opfyldt)	Delvis kontrol (Et eller flere kriterier opfyldt)	Manglende kontrol
Dag symptomer	Ingen (< 2 gange/uge)	> 2 gange/uge	Tre eller flere karakteristika af delvist kontrolleret astma
Begrænsning af aktiviteter	Ingen	Ja	tilstede
Natlig opvågning	Ingen	Ja	samtidigt
Behov for anfaldsmedicin	Ingen (< 2 gange/uge)	> 2 gange/uge	
Lungefunktion (FEV1 eller PEF)	Normal	< 80 % af personlige bedste værdi	
Exacerbationer	Ingen	En eller flere/år	

Formålet med at opnå god astmakontrol er endvidere at reducere risikoen for svære astmaanfald, og at reducere risikoen for tab af lungefunktion. Disse mål bør søges opnået med en behandlingsstrategi, der medfører et minimum af bivirkninger for patienten.

Astma er hyppigt underbehandlet, og mange astmatikere underkender deres symptomer. I det europæiske AIRE studie opfattede 50% af astmatikere med svær, ukontrolleret sygdom således deres sygdom som velkontrolleret. AIRE studiet viste endvidere, at ca. 45% af astmatikere har symptomer oftere end 1-2 gange pr uge, og at ca. 60% er begrænset i udførelsen af dagligdags aktiviteter såsom husarbejde og sport.

Forud for valg af behandlingsniveau bør der derfor spørges indgående og specifikt til sværhedsgrad og hyppighed af patientens symptomer. Sværhedsgraden af astma kan beskrives ud fra GINA kriterierne beskrevet i tabel 2.

Tabel 2 GINA klassifikation af astma sværhedsgrad

Sværhedsgrad	Symptomer	Natlige symptomer	Lungefunktion
Grad 1 Mild intermitterende	< 2 gange /uge	< 2 gange /md	FEV1 > 80 % af forventet PEF var* < 20%
Grad 2 Mild persistente	> 2 gange /uge	> 2 gange /md	FEV1 > 80 % af forventet PEF var 20-30%
Grad 3 Moderat persistente	Dagligt	> 1 gang /uge	FEV1 60-80% af forventet PEF var > 30%
Grad 4 Svær	Flere gange dagligt	hyppigt	FEV1 < 60% af forventet PEF var > 30 %

*var: variabilitet

Mål for bronkial hyperreaktivitet og luftvejsinflammation (eksempelvis NO i udåndingsluften og eosinofiltal i induceret sputum) indgår ikke aktuelt som et standardkrav i guidelines om astmabehandling, men disse parametre kan evt. indgå i vurderingen.

Det er vigtigt at diagnosen astma verificeres før påbegyndelse af behandling. Dette indebærer, at patientens symptomer objektiviseres med en egnet test, se tidligere afsnit om astmadiagnostik

1.2. BEHANDLING

Generelt om astmabehandling

Astma er en kronisk, men samtidig også variabel sygdom, og god astmabehandling omfatter derfor følgende centrale elementer:

- Etablering af et godt samarbejde mellem patient og læge
- Grundig information af patienten med henblik på god sygdomsforståelse og indsigt i behandlingsprincipper
- Identifikation og om muligt reduktion af udløsende og forværende faktorer
- Jævnlig vurdering af graden af astmakontrol mhp. korrekt medicinering
- Så vidt muligt en individuelt tilpasset handlingsplan med et betydeligt element af selvkontrol og medicinregulering.

1.2.1. Anfaldsbehandling:

- Korttidsvirkende beta₂-agonister (f.eks. salbutamol og terbutalin) anvendes pn. ved akutte astmasymptomer.

- Korttidsvirkende beta₂-agonister kan også anvendes forebyggende før fysisk anstrengelse, f.eks. 10-15 min før sport.
- Montelukast kan ligeledes anvendes profylaktisk før sport; tages min. 2 timer før.

1.2.2. Fast behandling:

- Ved tegn til manglende astmakontrol anbefales daglig antiinflammatorisk behandling med et inhalationssteroid (Dvs. ved symptomer > 2 x/uge, natlige symptomer, hindring af fysisk aktivitet, FEV₁ < 80% af forventet og/eller PEF variation spontant > 20%. Se tabel 1).
- Effekt af denne behandling indtræder i løbet af få døgn, men den maksimale effekt kan først vurderes efter 6-8 uger.
- Startdosis estimeres ud fra graden af astmakontrol (tabel 2):

Ved delvis kontrolleret astma kan man starte med forventet vedligeholdelsesdosis, typisk mellemdosis inhalationssteroid (se tabel 3)

Tabel 3 Inhalationssteroider. Sammenlignelige daglige doser.

Lægemiddel	Lav Døgn-dosis (µg)	Middel døgn-dosis (µg)	Høj Døgn-dosis (µg)
Beclometason	200-500	500-1000	> 1000
Budesonid*	200-400	400-800	> 800-1600
Fluticason	100-250	250-500	> 500-1000
Mometason furoate	200-400	400-800	> 800-1200

*Doserne er angivet i "measured dose". Nogle kombinationspræparater angives i "delivered dose" (hvor fx 160 mikrogram/dosis svarer til 200 mikrogram/dosis).

Ved ukontrolleret astma gives højdosis inhalationssteroid evt. initialt kortvarig systemisk steroidbehandling (tbl. prednisolon 37,5 mg x 1 i 10 dage).

- Såfremt patienten allerede er i behandling med inhalationssteroid, optrappes behandlingen iht. tabel 4.
- Rygere skal forsøges motiveret for rygestop, idet fortsat rygende pt. har dårligere effekt af steroid.
- Komorbiditet med rhinitis, og behandling af denne, har stor betydning for succes ved astmabehandlingen (se nedenfor).

Tabel 4 Behandlingstrin

	Trin 1	Trin 2	Trin 3	Trin 4	Trin 5
		Vælg ét præparat	Vælg ét præparat	Tillæg et eller flere præparater	Tillæg et eller flere præparater
Korttidsvirkende beta ₂ -agonist		Lav-dosis inhalationssteroid	Mellem- eller højdosis inhalationssteroid	Mellem- eller højdosis inhalationssteroid + Langtids-	Peroral steroid

		virkende beta ₂ -agonist	Overvej Anti-IgE behandling (specialist opgave)
Montelukast	Lav-dosis inhalationssteroid + Langtidsvirkende beta ₂ -agonist	Mellem- eller høj-dosis inhalationssteroid + Montelukast	
	Lav-dosis inhalationssteroid + Montelukast	Mellem- eller høj-dosis inhalationssteroid + Teofylamin	
	Lavdosis inhalationssteroid + Teofylamin		

Langtidsvirkende beta₂-agonister (formeterol og salmeterol) skal tages i kombination med et inhalationssteroid fordi de ikke har væsentlig effekt på den inflammatoriske komponent ved astma. Langtidsvirkende beta₂-agonister er fortrinsvis symptomreducerende og kan forsøges seponeret i symptomfri perioder.

Leukotrienantagonister

(LTRA)(montelukast) kan enten gives alene (step 2) eller i tillæg til behandling med inhalationssteroid (step 3) hos patienter med mild til moderat astma. Tillæg af montelukast til inhalationssteroid er vist at kunne reducere behovet for inhalationssteroid og give bedre astma kontrol. Sammenlignet med tillæg af LABA synes effekten af LTRA på symptomkontrol og lungefunktion mindre, hvorimod effekten på antallet af exacerbationer i 4 ud af 5 studier er vist at være ligeværdig. Et Cochrane review har dog taget forbehold for sammenligningen pga. selektionsbias til fordel for LABA.

Montelukast bør specielt overvejes hos pt. med allergisk rhinit, og kan endvidere overvejes til anstrengelsesudløst astma, ASA intolerance eller bivirkninger af beta₂-agonister.

Teofyliner har en uhensigtsmæssig virkings/bivirkningsprofil, og skal derfor anvendes med forsigtighed. Nyere undersøgelser tyder dog på en vis effekt også af lavdosis teofylin.

Anti-IgE (omalizumab)

Kan gives s.c. til patienter med svær, persistente allergisk astma, (GINA grad 4, se tabel 1). Der er p.t. tale om en centraliseret hospitalbehandling, som kræver regelmæssig kontakt til et special ambulatorium. Anti-IgE er en tillægsbehandling til almindelig astma behandling med inhalationssteroid, og forud for behandlingsstart skal der foreligge dokumentation for allergi overfor et helårsallergen (pos. priktest eller specifik IgE), et total-IgE-niveau (må ikke være > 700 KU/l). Behandlingen skal enten gives hver 2.

uge eller hver 4. uge. Der er kun effekt så længe behandlingen tages. Der er ingen dokumentation for effekt udover 3 år. Langtidsstudier mangler fortsat.

Patienter på hyppige systemiske prednisolon kure, eller hvor daglig prednisolon er nødvendigt for at kontrollere deres atopiske astma, kan med fordel starte behandling med anti-IgE. Behandlingen kan reducere forekomsten af svære exacerbationer. Bør kun fortsættes, hvis der er set effekt inden for de første 4 mdr.

Ved svær kronisk astma kan vedvarende systemisk steroidbehandling i helt specielle tilfælde være nødvendig, ligesom der i udvalgte tilfælde kan forsøges behandling med methotrexat eller andre immunmodulerende regimer (f.eks. azathioprin og ciclosporin). Disse behandlingsformer må dog opfattes som eksperimentelle.

1.2.3. Allergensanering:

Relevant rådgivning er yderst vigtig, da ca. 50% af astmatikere har en betydende allergisk komponent. omvendt optræder sensibilisering (positiv priktest og/eller specifikt IgE) hos en del uden allergisymptomer. Der skal derfor være en sammenhæng mellem symptomer og testresultater før sanering kan forventes at have en effekt og selv i disse tilfælde er det tvivlsomt om det overhoved hjælper.

- Ad pollen: Sanering oftest ikke mulig, men rejseplanlægning, dagens pollental+samtidig viden om, at der er flest pollen tidligt på dagen og i varmt og tørt vejr kan være nyttig. Tilråd tørring af sengetøj inde i pollensæson.
- Ad dyrehår: Råd om afskaffelse af husdyr kræver nøje overvejelse, men kan have stor betydning. Allergenerne kan fortsat være til stede i hjemmet årevis.
- Ad husstøvmider: Ved kronisk astma og sensibilisering overfor husstøvmider: Eventuel eksponering overfor husstøvmider kan vurderes ved indsamling af støvprøve fra patients madras. Hold lav luftfugtighed (udluftning / begrænsning af fugtkilder i bolig). Vask sengetøj ved 60 °C, vaskbar rullemadras, regelmæssig vask af dyne/hovedpude. Indret rengøringsvenligt soveværelse uden tæpper. Overvej ny madras og /eller midetæt betræk ved påvist kontaminering.
- Ad erhvervsallergener: Udredning og rådgivning ofte i samarbejde med arbejdsmedicinere.

1.2.4. Allergenspecifik immunterapi (SIT):

SIT bør overvejes til astmapatienter, hvor specifik sensibilisering af et (evt. to-tre) allergener menes at have afgørende klinisk indflydelse på astmasymptomerne. Det vil ofte være hos patienter, der også lider af høfeber.

SIT er kontraindiceret ved $FEV_1 < 70\%$ af forventet trods maksimal behandling. SIT kan reducere symptomer og nedsætte medicinbehov, men sjældent så meget at anden astmabehandling kan ophøre fuldstændigt.

Effekt af SIT er veldokumenteret mod birke- og græspollen, men ikke mod bynkepollen.

Hvor dyrehårsallergener menes at have afgørende betydning for astmaen, kan SIT være indiceret ved intermitterende eller indirekte eksponering, men behandlingen har sjældent en så stor effekt, at det er muligt at beholde dyr i hjemmet. Kun behandling med kat har dokumenteret effekt.

Betydende husstøvmideallergi giver oftest et kronisk astmabillede; SIT kan være indiceret.

Der er ikke muligt at behandle skimmelsvampeallergi med SIT.

SIT er den eneste behandling ved astma og høfeber, hvor effekten fortsat er til stede efter behandlingsophør og må overvejes hvor allergi er en væsentlig faktor i symptombilledet og der er behandlingsekstrakter til rådighed.

Behandlingen består i en opvaccinationsfase på ofte 10-15 uger og en vedligeholdelsesfase med vaccination ca. hver 2. måned i 3-5 år. Den overvejende del af behandlingseffekten ses inden for et år - og er den ikke tilstrækkelig, stoppes behandlingen. Behandlingen opstartes med optitrering af dosis i speciallæger regi, hvorefter vedligeholdelsesbehandling evt. kan varetages af egen læge. Behandlingen kræver, at ilt, sug og akut beredskab er tilgængeligt.

1.2.5. Termoplastik

Bronkial termoplastik har i et åbent kontrolleret studie vist effekt hos patienter med moderat til svær astma som ikke er velkontrollerede på konventionel medicinsk behandling. Behandlingen ventes indført i klinisk praksis indenfor de nærmeste år.

1.3. KOMORBIDITET

Allergisk rhinitis er en hyppig komorbiditet hos astmapatienter (ca. 60%) og forværrer astmaen. Fast behandling med et nasalsteroid vil ofte være nødvendig. (Se også SIT).

Alternativt kan man forsøge en leukotrienantagonist, idet der for montelukast er vist at være effekt på både allergisk rhinitis og astma symptomer

1.4. MONITORERING OG JUSTERING AF BEHANDLINGEN

Ved vurdering af effekten af astmabehandling anvendes en kombination af symptomer og lungefunktionsmåling (FEV1 og FVC).

Såfremt man har mulighed for at måle NO i udåndingsluften, bør denne værdi endvidere ligge under 20 ppb for at man kan antage, at der er opnået god inflammationskontrol. En stigning på

4-6 ppb er signifikant og tyder på øget inflammation (check compliance).

I tvivlstilfælde kan man anvende PEF monitoring, hvor en PEF variation > 15-20% er udtryk for manglende astmakontrol.

Bronkial provokation kan ligeledes anvendes i tvivlstilfælde; dog vil man ofte se bronkial hyperaktivitet overfor metakolin selv ved en relativt velbehandlet astma, men en reduktion på 2 fordoblingsdoser er tegn på sikker ændring.

Bronkial provokation med mannitol (Osmohale) er formentlig den mest specifikke provokationstest for (manglende) astma kontrol, idet en positiv test er udtryk for pågående luftvejsinflammation (Se afsnit om astma diagnostik).

Såfremt man finder at patienten har delvist kontrolleret eller ukontrolleret astma, justeres behandlingen som beskrevet ovenfor (tabel 1 og 4).

Ved insufficient behandlingseffekt bør man altid checke inhalationsteknik og compliance som er vigtige og hyppige årsager til behandlingssvigt.

Ved fuld astmakontrol med uændret medicinering i mindst 2 - 3 måneder bør nedtrapning forsøges til laveste doser, der fortsat giver fuld kontrol.

1.4.1 Personlig handlingsplan

Der anbefales en individuelt tilpasset handlingsplan med et betydeligt element af selvkontrol og medicinregulering, afhængigt af, hvad patienten kan håndtere.

Størst succes med den personlige handlingsplan er vist at kunne opnås gennem en kombination af undervisning om astma, selvmonitorering (symptomer og PEF), regelmæssige kontroller og patientstyret justering af behandlingen i henhold til en skriftlig handlingsplan. Der findes forskellige websites, hvor sådanne planer kan findes, bl.a. UK National Asthma Campaign på www.asthma.org.uk.

1.5. KOMPLIANCE

Manglende compliance er en meget hyppig årsag til behandlingssvigt. Astmatikere er ofte yngre mennesker, der tenderer til at undervurdere deres sygdom, og som ofte savner forståelse for forebyggende behandling. Astmamedicin er også dyr. Man bør derfor altid overveje compliance som mulig årsag ved manglende effekt af et inhalationssteroid hos en patient med en verificeret astmadiagnose.

Man kan vurdere compliance ved at spørge til det på en ikke-fordømmende måde. Astma medicin er dyr for mange unge mennesker, og økonomi kan være en del af årsagen til manglende compliance.

Kompliance kan også vurderes ved at skønne hvor mange doser medicin, patienten burde have taget siden sidste kontrol, og sammenligne med antallet af udskrevne doser, samt tilbageværende doser i patienten inhalator. Hvis man

er i tvivl, kan man på sundhed.dk se om patienten indløser recepterne.

Endelig kan compliance med fordel vurderes ud fra en eNO måling, idet inhalationssteroid effektivt supprimerer eNO. Værdier > 20 ppb taler for, at patienten ikke tager sit inhalationssteroid, eller at dosis er for lille. Stigning på 4-6 ppb, kan støtte mistanken om periodisk dårlig compliance.

1.6. REFERENCER:

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, Fitzgerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008 Jan;31(1):143-78.

2. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J.* 2000 Nov;16(5):802-7.

3. Institut for rationel farmakoterapi 2006 +Langtidsvirkende beta-2-agonister fordobler risikoen for alvorlige astmaanfald+

4. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med.* 2006 Jun 20;144(12):904-12.

5. Philip G, Pearlman DS, Villarán C, Legrand C, Loeys T, Langdon RB, Reiss TF. Single-dose montelukast or salmeterol as protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Chest.* 2007 Sep;132(3):875-83.

6. Dicpinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006 Jan;129(1 Suppl):75S-79S.

7. Brightling CE. Chronic cough due to non-asthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006 Jan;129(1 Suppl):116S-121S.

8. Christensen P, Thomsen SF, Rasmussen N, Backer V. [Exercise-induced inspiratory stridor. An important differential diagnosis of exercise-induced asthma] *Ugeskr Laeger.* 2007 Nov 19;169(47):4047-50.