

| | | |
|--|------------------------------|-----------------------|
| Emne: Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma | Dato: 28.7.2016 | Retningslinje nummer: |
| | Dato for revision: 28.7.2018 | Sider: 4 |
| Udarbejdet af: Celeste Porsbjerg, Anna von Bülow, Carl Nielsen, Anne Sophie Bjerrum, Niels Bjerring, Uffe Bødtger, Kirsten Sidenius og Charlotte Ulrik | | |

Denne retningslinje beskriver udredning og vurdering af voksne patienter med mulig svær astma med henblik på at skelne mellem egentlig svær astma (eng: *Severe asthma*), og astma hvor manglende kontrol skyldes andre faktorer (eng: *Difficult-to-treat-asthma*) (Figur 1). Retningslinjen beskriver desuden anbefalinger vedrørende behandling af svær astma. Der henvises endvidere til de generelle retningslinjer vedrørende astma udredning og behandling.

Bilag:

- Skema til vurdering af inhalationsteknik
- Nijmegen spørgeskema
- Epworth Sleepiness Score
- ACQ-7 spørgeskema
- ACT spørgeskema

1.1 DEFINITION OG FOREKOMST

I de nyeste retningslinjer omkring svær astma fra ERS/ATS, defineres svær astma som astma, der kræver behandling med højdosis inhalationssteroid samt en anden forebyggende behandling ("2nd controller"), eller fast behandling med peroralt steroid for at opnå astma symptomkontrol, eller som forbliver ukontrolleret trods denne behandling (Se tabel 1 og 2)¹.

Det estimeres at ca. 5-15% af alle astma patienter kan klassificeres som havende svær astma: I Danmark er 8% af astmatikere i højdosis behandling foreneligt med mulig svær astma².

Ukontrolleret astma hos patienter med mulig svær astma defineres som ukontrollerede symptomer, svære eller hyppige exacerbationer, eller lav lungfunktion (Tabel 1).

Tabel 1. Definition på svær astma *

Astma som kræver behandling i henhold til GINA guidelines trin (4-)5 (højdosis ICS + enten LABA, LTRA, LAMA eller theofyllin gennem minimum et år, og/eller behandling med peroralt steroid $\geq 50\%$ af tiden for at opretholde sygdomskontrol, eller som forbliver ukontrollerede trods denne behandling.

Ikke kontrolleret astma defineres som mindst én af følgende:

- 1) **Utilstrækkelig symptomkontrol: ACQ > 1.5, ACT < 20, ikke velkontrolleret jf. GINA**
- 2) **Hyppige exacerbationer med behov for peroralt steroid i min 3 dage (> 1 det sidste år)**
- 3) **Alvorlige exacerbationer: Hospitalsindlæggelse, behandling på Intensiv afd., respiratorbehandling indenfor det seneste år**
- 4) **Nedsat lungfunktion (FEV₁ < 80 % eller <LLN) præbronkodilatatorisk hos patienter med en FEV₁/FVC ratio < lower limit of normal**

GINA: Global Initiative for Asthma. ICS: Inhalationssteroid. LABA: Langtidsvirkende beta-2-agonist, LTRA: Leukotrien antagonist. LAMA: Langtidsvirkende anti-kolinergikum. ACQ: Asthma Control Questionnaire. ACT: Asthma Control Test.

* Iht. ERS/ATS guidelines on severe asthma¹

For at kunne stille diagnosen svær astma skal diagnosen være bekræftet, og evt. andre årsager til manglende astma-kontrol skal være adresserede (Figur 1). Systematisk udredning af mulig svær astma anbefales med henblik på at skelne mellem svær astma, og andre årsager til manglende astma-kontrol³ (Figur 1).

Figur 1. Diagnosen svær astma



*Manglende adherence, utilstrækkelig inhalationsteknik.

Triggers (allergener, rygning, medicin)
Co-morbiditeter og differentialdiagnoser

Tabel 2. Definition af højdosis inhalationssteroid (voksne)

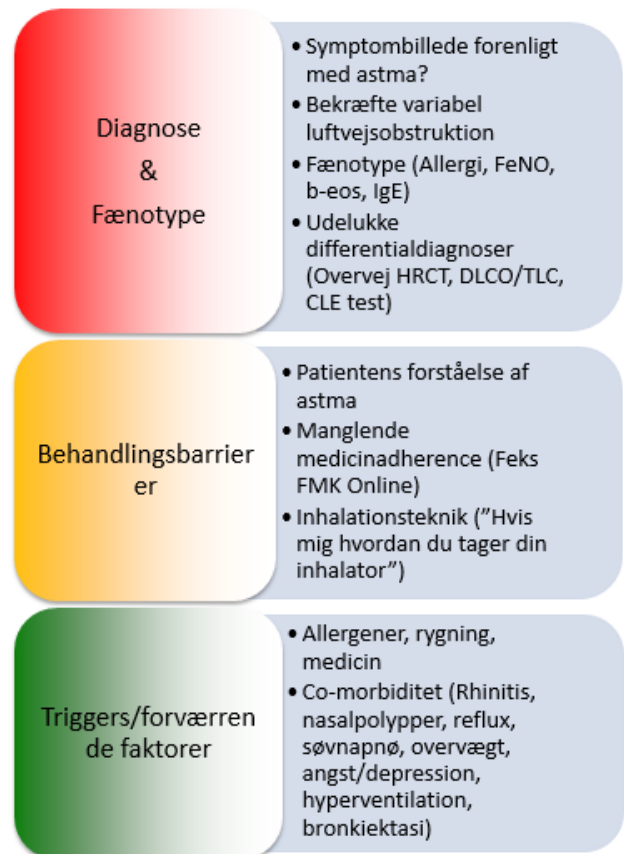
| Navn | Døgndosis (µg)* |
|------------------------|-----------------|
| Budesonid | ≥1600 |
| Fluticason dipropionat | ≥1000 |
| Mometason furoate | ≥800 |
| Beclomethason (HFA) | ≥1000 |
| Ciclesonide | ≥320 |
| Fluticason furoat | ≥184 |

1.2. SYSTEMATISK UDREDNING AF MULIG SVÆR ASTMA

Ved mistanke om svær astma bør der foretages en systematisk udredning af patienten, med henblik på at bekræfte diagnosen og vurdere fænotypen, udelukke differentialdiagnoser, samt vurdere eventuelle behandlingsbarrierer, triggers og co-morbiditeter (Figur 2)

Figur 2. De tre trin i systematisk udredning af svær ast-

ma.



1.2.1. Trin 1. Diagnose og fænotype

Diagnosen astma stilles på baggrund af en grundig anamnese vedrørende symptomer, samt påvisning af variabel luftvejsobstruktion (reversibilitet overfor beta-2-agonist, ICS eller systemisk steroid, peakflow variabilitet eller bronkial hyperreaktivitet). Se også retningslinje for udredning og behandling af astma). Diagnosen kan dog være svær at bekræfte, særligt hos patienter med kronisk nedsat lungefunktion.

Hos patienter i højdosis behandling hvor de diagnostiske test er negative, bør det overvejes at nedtrappe/udtrappe behandlingen med henblik på at kunne bekræfte diagnosen.

Ved tvivlstilfælde bør relevant udredning overvejes med henblik på at udelukke differentialdiagnoser (Tabel 3).

Graden af astmakontrol bør hos disse patienter vurderes systematisk, dvs. med brug af validerede spørgeskemaer, så som ACQ eller ACT (Se bilag – Kan downloades til Klinisk brug).

Tabel 3. Differentialdiagnoser ved svær astma

(voksne)

- **Dysfunktionel vejtrækning/ kronisk hyperventilation**
- **KOL**
- **Vocal Cord Dysfunction (VCD)**
- **Bronchiolitis obliterans**
- **Bronkiektasier/ CF**
- **Hypersensitivitetspneumonitis (HP)**
- **Hypereosinofile lungesygdomme**
- **Eosinofil Granulomatøs Polyangitis (EGPA, Tidl. Churg-Strauss syndrom)**
- **Sarkoidose**
- **Allergisk Bronchopulmonal Aspergillosis (ABPA)**
- **Tracheobronchomalaci**
- **Lungeemboli**
- **Mb. Cordis inkompensatus**
- **Endobronchial tumor /fremmedlegeme**

Fænotype

Astma opfattes i dag som en sygdom med flere undertyper, karakteriseret ved forskelle i klinisk præsentation og underliggende patogenetiske mekanismer. Der er aktuelt ikke en samlet international konsensus om klassifikationen af kliniske astma fænotyper, men der pågår en væsentlig forskningsaktivitet på området¹. Der er dog til en vis grad konsensus om følgende *kliniske fænotyper af svær astma*:

Svær allergisk astma. Oftest tidlig debut. God sammenhæng mellem grad af eosinofil luftvejsinflammation og symptomgrad

Sent debuterende svær eosinofil astma ("Late-onset eosinophilic asthma"). Kendetegnet ved mange exacerbationer og forhøjede blod eosinofile. Ofte non-allergisk. Disse patienter har oftest co-eksisterende nasal polypose, og acetylsalicylsyre intolerans (Samter's triade).

Sent debuterende, non-eosinofil astma. Ofte overvægtige kvinder, ofte nedsat lungefunktion

De inflammatoriske fænotyper ved astma opdeles overordnet eosinofil, neutrofil, mixed og paucigranulocytær inflammation. Påvisning kræver dog adgang til induceret sputum undersøgelse, og er generelt ikke klinisk tilgængeligt.

I klinisk praksis kan den inflammatoriske fænotype vurderes som enten eosinofil eller non-eosinofil ud

fra blod eosinofile og nitrogen oxid (NO) i udåndingsluften. Der findes ikke konsensus om et specifikt cut-off for blod eosinofile, men en grænse på $0,30 \times 10^9 / L$ indenfor de seneste 12 mdr. er vist at prædiktere effekt af anti-IL5 behandling af svær eosinofil astma.

For NO har en værdi > 50 ppb en høj positiv prædiktiv værdi for aktuel eosinofil luftvejsinflammation, som derimod er usandsynlig ved en værdi < 25 ppb. (Se også retningslinje for astma diagnostik).

1.2.2. Trin 2. Behandlingsbarrierer

Sygdomsforståelse

Manglende forståelse af astma sygdommen, vigtigheden af at tage behandlingen som ordineret, justere ved forværringer og undgå triggers kan være en væsentlig årsag til utilstrækkelig astmakontrol⁴. Det er derfor vigtigt at forsøge at opnå et billede af patients sygdomsforståelse som en del af anamnese optagelsen.

Medicin-adhærens

Manglende medicin-adhærens er en hyppig årsag til manglende astmakontrol. Et engelsk studie viste, at 1/3 af patienter henvist til udredning for svær astma havde indløst færre end 50% af de udskrevne recepter på inhalationssteroid⁵. Vurdering af graden af adhærens er derfor et af de første trin i den systematiske udredning af mulig svær astma.

Adhærens bør som minimum vurderes ved anamnese optagelsen. Det er vigtig at spørge ind til det på en fordomsfri måde. Foster scoren er en simpel anamnestic score, som kan bruges til at vurdere adhærens ved spørgsmålet: "Hvor mange dage ud af 7 tager du din medicin som anbefalet?". Start med 0, scoren opgøres som $\text{dage}/7^6$.

Opslag i Medicinprofilen via www.sundhed.dk kan anvendes til at vurdere, om patienten har indløst sine recepter, svarende til den ordinerede dosis.

Ved utilstrækkelig adhærens søges årsagen af-dækket: pris, frygt for bivirkninger, manglende forståelse af behandlingsprincipper.

Inhalationsteknik

Inhalationsteknikken kan selv hos patienter med langvarig astma være mangelfuld, og bør altid kontrolleres som led i en systematisk udredning. Man kan med fordel anvende en checkliste, der tilsikre at alle trin i inhalationen gøres korrekt. (Se bilag: "Checkliste til kontrol af inhalationsteknik"). Instruktion i inhalationsteknik ved læge eller syge-

plejerske kan suppleres med instruktionsvideoer, som findes for alle inhalatorer på www.medicin.dk, samt på apotek (Påføres recept). Studier har vist at instruktion i inhalationsteknik bør foretages jævnligt, for at tilsikre korrekt teknik⁴

1.2.3. Trin 3. Triggers og forværende faktorer

Triggers

Allergen eksponering kan i lighed med mildere astma forværre symptomer, og eventuelle relevante ekspositioner bør afdækkes gennem anamnesen.

Ryging er en væsentlig trigger af symptomer hos astma patienter, og medfører øget tab af lungefunktion over tid. Det er derfor af største vigtighed at adressere vigtigheden af rygestop.

Erhverv. Der bør optages en erhvervs anamnese med henblik på om der sker forværring af symptomer ved ophold på arbejdspladsen. Ved mistanke om erhvervsbetinget astma bør patienten henvises til en arbejdsmedicinsk vurdering (Se retningslinje ang. Erhvervsbetinget astma).

Medicin. Der spørges til brug af NSAID præparater, acetylsalicylsyre, beta-blokkere og ACE-hæmmere (hoste).

Co-morbiditeter

Hyppigt forekommende co-morbiditeter, der kan medføre manglende astma-kontrol, er opsummeret i tabel 4, med forslag til udredning og behandling. Non-allergisk eller allergisk rhino(-sinitis) ses hos 75-80%.

Tabel 4. Co-morbiditeter – test og behandling

| Co-morbiditet | Test | Behandling |
|---|---|---|
| Rhinosinitis/nasal polypper | CT af bihuler Endoskopisk rhinoskopi (ØNH-vurdering) | Saltvands skylning Nasal steroid spray/dråber Kirurgi |
| Allergisk rhinoconjunctivitis | Anamnese + priktest/ specifik IgE | Nasal steroid Antihistaminer Montelukast |
| VCD | Laryngoskopi | Talepædagog |
| Gastrointestinal reflux | 3 mdrs. empirisk behandling med PPI 24-timers pH monitorering* | PPI Livsstils interventioner |
| Dysfunktionel vejrtrækning/ kronisk hyperventilation | Anamnese Nijmegen spørgeskema Hyperventilationstest | Fysioterapi |
| Angst/depression | Psykiatrisk vurdering | Medicinsk behandling Psykoterapi |
| Obstruktiv søvnapnø | Screening med Epworth Sleepiness Score (ESS) Polysomnografi | Vægttab CPAP |
| Overvægt | BMI | Diætist |

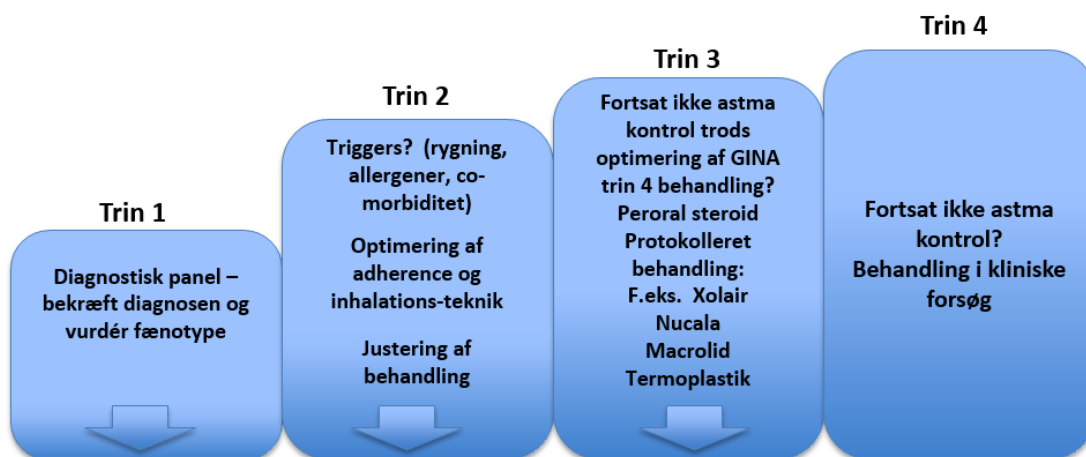
*Risiko for falsk negativ test ved ikke-syre betinget reflux

1.3. BEHANDLING AF SVÆR ASTMA

Behandlingsbarrierer, triggers og co-morbiditeter bør så vidt muligt adresseres før en eventuel optitrering af den medicinske behandling (Figur 3).

Behandlingen justeres så vidt det er muligt indenfor trin 4, eksempelvis tillæg af LAMA, LTRA og/eller theofyllin. I forbindelse med justering af behandlingen bør det også overvejes, om bedre behandlingseffekt og lavere bivirkningsrisiko, herunder ikke mindst systemisk steroideffekt, kan

opnås ved valg/tillæg af andre lægemidler inden for samme gruppe af lægemidler, herunder primært valg af inhalationssteroid (Tabel 5). Ved sent debuterende eosinofil astma bør LTRA forsøges som tillægsbehandling. Trin 5 behandling bør kun overvejes hos patienter, hvor patienten trods systematisk udredning og behandling af andre årsager til manglede sygdomskontrol, og justering inden for trin 4, fortsat har utilstrækkelig astma-kontrol.



Tabel 5. Behandlingstrin i.h.t. GINA guidelines (www.ginasthma.com) (voksne)

| Trin 1 | Trin 2 (Vælg én) | Trin 3 (Vælg én) | Trin 4 (Tillæg et eller flere) | Trin 5 (Tillæg) |
|----------------------------|---------------------|--|--|---|
| SABA (alle trin) | ICS (lav*) LTRA | ICS (mellem/høj) ICS (lav)+ LABA ICS (lav) + LTRA ICS (lav) + teofyllin | ICS (mellem/høj) + LABA + LTRA + teofyllin + LAMA* | Peroralt steroid Anti- IgE Anti-IL5 (specialistopgave) |

SABA: Korttidsvirkende beta-2-agonist, f.eks. terbutalin, salbuvent.

ICS: Inhalationssteroid. (* Se tabel 3m.h.h. ICS doser)

LABA: langtidsvirkende beta-2-agonist, f.eks. formoterol, salmeterol

LTRA: Leukotrien antagonist: Montelukast

LAMA: Langtidsvirkende muscarin antagonist

* Tiotropium er indiceret hos patienter med hyppige eksacerbationer og nedsat lungefunktion

1.3.1. Behandlingstrin 5

Anti-IgE (Omalizumab). Behandlingen er indiceret til patienter med hyppige exacerbationer, nedsat FEV₁ (< 80% af forventet) samt en verificeret helårsallergi. (Se retningslinje for Omalizumab)

Anti-IL5. Aktuelt er mepolizumab det eneste markedsførte anti-IL5 præparat, men flere er på vej. Mepolizumab er indiceret til patienter med svær,

refraktær eosinofil astma med hyppige exacerbationer, uafhængigt af lungefunktionsniveauet. (Se også retningslinje for behandling med anti-IL5)

Peroralt steroid

Fast behandling med peroralt steroid kan hos enkelte patienter være nødvendigt for at opretholde astma-kontrol. Specielt patienter med gentagne exacerbationer og tegn til eosinofil astma kan have behov for fast prednisolonbehandling,

typisk med 5-10 mg dagligt. Der foreligger ikke evidens for effekten af behandlingen og behandlingen er forbundet med risiko for betydende bivirkninger i form af bl.a. osteoporose og diabetes, og indikationen bør derfor revurderes jævnlige, ligesom der bør foretages DEXA scanning hvert 2. år.

Methotrexat

Behandling med methotrexat anbefales generelt ikke, idet dokumentationen for en prednisolonbesparende effekt er meget beskedent, samtidig med potentielt alvorlige bivirkninger. Behandling forudsætter derfor optimal patient adhærens og tætte kontroller inklusive blodprøvekontroller (hæmatologi, nyre-, levertal).

Makrolider

Langvarig behandling med lavdosis makrolid er i et enkelt studie af svær astma vist at reducere antallet af exacerbationer hos patienter med non-eosinofil astma⁷ (Bruselle). Behandlingen må dog betragtes som eksperimentel, og bør altid gives protokolleret, dvs. med en prædefineret opfølgning af symptomer, exacerbationer og lungefunktion.

Typisk anvendes azithromycin, 250 mg 3 x ugentligt (f.eks. mandag, onsdag og fredag) i 8-12 uger. Hørenedsættelse, arrytmier og QT-interval > 450ms er kontraindikationer. Patienter bør, såfremt der skønnes at være effekt af behandlingen, følges op hver 3. måned med EKG og regelmæssige høreundersøgelser, ligesom der skal udspørges om svimmelhed, tinnitus og gastrointestinale bivirkninger ved fortsat behandling.

Termoplastik

Ved bronkial termoplastik foretages bronkoskopisk en varmebehandling af luftvejene mhp. at reducere den glatte muskulatur i bronkievæggen. Behandlingen foretages over tre bronkoskopier med ca. 3 ugers mellemrum. Termoplastik er i studier vist at have effekt på antallet af milde exacerbationer, symptomer og livskvalitet hos patienter med moderat til svær astma, dog er der ikke vist effekt på lungefunktion eller bronkial hyperreaktivitet. Behandlingen er forbundet med en risiko for astmaforværring og indlæggelse. Behandlingen foretages kun på udvalgte afdelinger.

Itrakonazol

Itrakonazol anvendes i behandlingen af ABPA, som er velbeskrevet hos patienter med svær astma (se retningslinje for ABPA). Behandling med itraconazol til patienter med svær astma, der er allergisk sensibiliserede overfor aspergillus, men

hvor de øvrige diagnostiske kriterier for ABPA ikke er opfyldt (SAFS - Severe Asthma with Fungal Sensitization) er omdiskuteret, og anbefales generelt ikke.

1.4. PATIENTFORLØB VED MULIG SVÆR ASTMA

Patienter med mulig svær astma bør vurderes af en speciallæge i lungesygdomme med astma ekspertise, og gennemgå en systematisk vurdering, mhp bekræftelse af diagnosen, vurdering af behandlingsbarrierer og triggers (allergener, rygning, medicin) og mulige komorbiditeter.

Hos patienter, hvor der ikke findes objektive tegn til aktiv astma sygdom (hyperreaktivitet, reversibilitet, forhøjet NO, blod-eosinofili), er det væsentligt, at der gøres et forsøg på at nedtrappe behandlingen, hvilket dog skal gøres under tæt klinisk opfølgning.

Biologisk behandling med omalizumab eller anti-IL-5 overvejes hos patienter med nedsat astma-kontrol trods god adherence til højdosis kombinationsbehandling med ICS og LABA/LAMA/LTRA eller peroral steroid og hvor forværrende triggers og komorbiditeter er forsøgt håndteret.

1. 5 REFERENCER

- 1 Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; **43**: 343–73.
- 2 von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. The Prevalence of Severe Asthma and Low Asthma Control Among Danish Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; : 1–11.
- 3 Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J *et al.* Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011; **66**: 910–7.
- 4 McDonald VM, Vertigan AE, Gibson PG. How to set up a severe asthma service. *Respirology* 2011; **16**: 900–11.
- 5 Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**: 817–22.
- 6 Foster JM, Smith L, Bosnic-Anticevich SZ, Usherwood T, Sawyer SM, Rand CS *et al.* Identifying patient-specific beliefs and

behaviours for conversations about adherence in asthma. *Intern Med J* 2012; **42**: e136–44.

- 7 Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V *et al.* Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; **68**: 322–9.