

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

## Astma

Af Charlotte Suppli Ulrik\*

### Diagnose

Astma er en kronisk inflammatorisk sygdom i luftvejene, der diagnosticeres på baggrund af karakteristiske symptomer (Boks 1) og parakliniske fund (Boks 2). Måling af lungefunktionen, dvs. spirometri, er uundværlig ved diagnosticering og monitorering af astma.

Hos nydiagnosticerede patienter vurderes sværhedsgraden ud fra symptomer og lungefunktionsniveau, mens sværhedsgraden af sygdommen hos patienter med kendt astma bedst karakteriseres ud fra en kombination af sygdomsaktivitet, dvs. symptomer og lungefunktion, og respons på behandling.

### Behandlingsmål

Det overordnede mål for behandling af astma er sygdomskontrol, som kan opnås hos langt de fleste (> 80 %) af patienterne (Boks 3).

### Non-farmakologisk behandling

De vigtigste non-farmakologiske tiltag omfatter tobaksophør (hvis relevant – har stor betydning for behandlingseffekt), vægttab ved overvægt (har stor betydning for astmakontrol og be-

handlingseffekt), reducere/eliminere udløsende faktorer, inkl. passiv rygning og allergeneksposition, samt årlig influenzavaccination hos patienter med svær astma (nedsætter risikoen for eksacerbationer).

### Farmakologisk behandling af stabil astma

Korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonister anvendes alene som p.n. medicin. Langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonister med hurtigt indsettende effekt må kun anvendes som p.n. medicin hos patienter, der samtidig er i behandling med inhalationssteroid.

Inhalationssteroid er hjørnестenen i den forebyggende behandling af astma, og behandlingen har gunstig effekt på symptomer, livskvalitet, lungefunktionsniveau, bronkial hyperre-

aktivitet, luftvejsinflammation, eksacerbationer, årligt tab af lungefunktion og mortalitet. Hos voksne ses hovedparten af den gunstige effekt ved behandling med døgndoser sv.t. 400  $\mu\text{g}$  budesonid. Ved lav til moderat dosis er bivirkningsfrekvensen lav, oftest hoste, hæshed og oral candidiasis, mens højdosishandling, dvs. sv.t. døgndosis > 800  $\mu\text{g}$  budesonid, medfører risiko for betydende systemiske bivirkninger.

#### Boks 1. Symptomer ved astma.

- Pibende/hvæsende vejrtrækning
- Åndenød
- Hoste (og ekspektorering)
- Trykken i brystet
- Symptomfri perioder

#### Boks 2. Karakteristiske parakliniske fund ved astma.

- Normal spirometri
- Reversibilitet for  $\beta_2$ -agonist  $\geq 12\%$  (ved  $\text{FEV}_1 > 2\text{ l}$ )
- Døgnvariation i peak-flow  $\geq 20\%$  (ved peak-flow > 250 l/min)
- Reversibilitet for kortikosteroid  $\geq 12\%$  (ved  $\text{FEV}_1 > 2\text{ l}$ )
- Anstrengelsesudløst bronkokonstriktion  $\geq 15\%$
- Luftvejsinflammation/bronkial hyperreaktivitet vurderet ved fx eosinofile i sputum/mannitolprovokation/NO i ekspirationsluften
- Allergi (over for inhalationsallergen)\*

\* Alle patienter med astma bør udredes for allergi

\* Hvidovre Hospital, Hjerte-lungemedicinsk afdeling

**Boks 3.** Behandlingsmål ved astma.

- Dagsymptomer ≤ 2 gange per uge
- Ingen begrænsninger i fysisk aktivitet
- Ingen natlige opvågninger
- Behov for anfaldsmedicin ≤ 2 gange per uge
- Ingen akutte forværringer (eksacerbationer)
- FEV<sub>1</sub> ≥ 80 % af forventet værdi

Langtidsvirkende β<sub>2</sub>-agonister anvendes som tillæg til inhalationssteroid hos patienter, der ikke kan opnå tilfredsstillende astmakontrol på behandling med lav- til middeldosis inhalationssteroid. Langtidsvirkende β<sub>2</sub>-agonister må ikke anvendes som monoterapi ved astma, da den manglende anti-inflammatoriske effekt medfører en risiko for alvorlige eksacerbationer.

Leukotrien-antagonister (montelukast) anvendes hos voksne som tillæg til inhalationssteroid, som alter-

nativ til tillæg af langtidsvirkende β<sub>2</sub>-agonist, men kombinationen af inhalationssteroid og langtidsvirkende β<sub>2</sub>-agonist er førstevalg. Kombinationen af leukotrien-antagonist og langtidsvirkende β<sub>2</sub>-agonist frarådes pga. mangelfuld anti-inflammatorisk effekt.

Den farmakologiske behandling vælges på baggrund af patientens aktuelle grad af astmakontrol (Boks 4). Lavdosis inhalationssteroid og p.n. korttidsvirkende β<sub>2</sub>-agonist anbefales som initialbehandling til voksne med astma (Trin 2).

Dosis af inhalationssteroid bør som hovedregel først øges, hvis der efter 3-4 måneders behandling ikke er opnået tilfredsstillende astmakontrol.

Effekten af at øge inhalationssteroid fra middel- til højdosis, fx døgn-dosis budesonid > 800 µg og fluticason > 500 µg, er beskeden og anbefales som hovedregel kun i op til 6 måneder. Patienter med dokumenteret behov for længerevarende behandling med højdosis inhalationssteroid bør tilbydes osteoporoseprofylakse med

kalk og D-vitamin og undersøgelse for osteoporose med DEXA-skanning.

Korterevarende fordobling af inhalationssteroiddosis, fx i 2 uger, i forbindelse med tegn på svigtende astmakontrol anbefales ikke længere, da en række kontrollerede undersøgelser ikke har kunnet dokumentere effekten. Nedtrapning af behandlingen kan forsøges efter 3-6 måneder med kontrol, initialt forsøges 50 % reduktion i inhalationssteroiddosis.

**Behandling af ikke-indlæggelseskrævende astma-eksacerbationer**

Akutte forværringer ses hyppigt hos patienter med svær astma, men selv patienter med mild astma har en overraskende høj forekomst af akutte forværringer. Eksacerbationer er episoder, der – udover at være til betydelig gene for patienten – nødvendiggør en ændring i behandlingen.

Udover en gennemgang af mulige årsager til behandlingssvigt, inkl. compliance med den forebyggende medicin, vil behandlingen oftest være oral kortikosteroid, fx tabl. predniso-

**Boks 4.** Trinvis plan for behandling af astma.

Trin 1	Trin 2	Trin 3	Trin 4	Trin 5
Korttidsvirkende β <sub>2</sub> -agonist*				
	Lavdosis inhalationssteroid	Lavdosis inhalationssteroid + Langtidsvirkende β <sub>2</sub> -agonist**	Middel/højdosis inhalationssteroid + Langtidsvirkende β <sub>2</sub> -agonist**	Tillæg: Prednisolon
	<i>Alternative muligheder:</i> Leukotrien-antagonist	<i>Alternative muligheder:</i> Middeldosis inhalationssteroid  <i>Eller</i> Lavdosis inhalationssteroid + Leukotrien-antagonist	<i>Alternative muligheder:</i> Leukotrien-antagonist  <i>Eller</i> Theofyllin	<i>Alternative muligheder:</i> Anti-IgE (omalizumab) kun ved svær allergisk astma

\* Hos patienter i fast behandling med inhalationssteroid kan vælges langtidsvirkende β<sub>2</sub>-agonist med hurtigt indsættende effekt.

\*\* Kombinationspræparat indeholdende langtidsvirkende β<sub>2</sub>-agonist med hurtigt indsættende effekt kan også anvendes som p.n. medicin (i stedet for korttidsvirkende β<sub>2</sub>-agonist)

**Boks 5. Monitorering af astma.**

- Vurdering af astmakontrol (dagsymptomer, begrænsninger i fysisk aktivitet, natlige symptomer, behov for anfaldsmedicin og evt. eksacerbationer)
- Måling af lungefunktion (FEV<sub>1</sub> og FVC)
- Compliance, inkl. forebyggende behandling
- Justering af farmakologisk behandling
- Tjek af deviceteknik

**Boks 6. Årsager til behandlingssvigt ved astma.**

- Forkert diagnose (hos patienter > 35 år ofte KOL)
- Dårlig compliance (specielt med den forebyggende behandling)
- Insufficient teknik ved brug af inhalationsdevice
- Eksposition for udløsende faktorer, f.eks. dyrehår og tobaksrøg

lon 37,5 mg per dag i 10 dage, og højdosis  $\beta_2$ -agonist. En 4-dobling af inhalationssteroid dosis i 7-14 dage synes at være ækvivalent til en kort kur med oral kortikosteroid.

Akut lægekontakt pga. eksacerbation i astma er en risikomarkør, og bør derfor altid udløse en grundig gennemgang af mulige årsager samt tæt opfølgning.

**Inhalationssystemer (devices)**

Inhalationsbehandling er den foretrukne administrationsvej ved behandling af astma, da den direkte administration i målorganet betyder hø-

jere lokal koncentration med mindre risiko for systemiske bivirkninger. Tilfredsstillende behandlingsresultat med inhalationspræparater forudsætter grundig instruktion.

Såfremt den enkelte patient på tilfredsstillende vis kan anvende det valgte inhalationssystem, dvs. pulverinhalator eller dosisspray med eller uden spacer (åndingsbeholder), er de behandlingsmæssige forskelle beskedne.

Tidligere anvendtes freon (CFC) som drivmiddel i inhalationsaerosoler, men det erstattes nu i stigende omfang af hydrofluoroalkaner (HFA). Det

er vist, at 200  $\mu$ g HFA-beclometason-dipropionat er ækvivalent med 400  $\mu$ g beclometasondipropionat fra CFC-inhalationspray, hvilket skyldes en ændret partikelstørrelse i aerosolen og dermed øget lungedeposering.

**Monitorering af astma**

Hos patienter i behandling for astma anbefales en regelmæssig vurdering af graden af astmakontrol mhp. vedvarende at opretholde bedst mulig sygdomskontrol og fastlægge det lavest mulige effektive behandlingsniveau. De regelmæssige astmakontroler skal som minimum omfatte vurdering af astmakontrol og compliance, spirometri samt stillingtagen til medicinjustering (Boks 5).

**Henvielse til astmaspecialist**

Hvis astmabehandlingen ikke har den forventede effekt, er der behov for en kritisk gennemgang af mulige årsager (Boks 6).

Patienter, der ikke opnår tilfredsstillende astma-kontrol på en kombination af lavdosis inhalationssteroid og langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist, bør henvises til astma-specialist.

**Referencer**

Se artikel med referencer på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

## Kommentarer til artiklerne om polyfarmaci

Artiklerne om polyfarmaci blev skrevet af en håndfuld specialister (GOB-SAT – Good Old Boys Sat Around Table), som sandsynligvis har et andet syn på behandling end praktiserende læger. Værdien af polyfarmaci er ikke evidensbaseret.

På Nordisk Kongres i Almen Medicin i København 2009 fortalte en svensk praktikus, at en af hendes patienter var udskrevet fra sygehuset efter en blodprop med 4 slags medicin. Han sagde til lægen:

– »Aldrig i livet vil jeg spise så meget medicin, men du er min læge,

og dig stoler jeg på. Du må vælge ét præparat. Så skal jeg nok tage det.«

Er det en fremstilling, andre læger kender?

I den situation kommer man let til at tænke på værdien af »polypill«.

Det er tilfredsstillende, at artiklerne har givet anledning til kommentarer, som kommer her:

- Engang i 70-erne hørte man i Lægeforeningens Lægemedieludvalg for første gang udtrykket »polyfarmaci«. Det blev anvendt i den be-

tydning, det siden har fået. De tilstedeværende farmaceuter protesteret vildt. For dem havde farmaci intet at gøre med de problemer, der knytter sig til, at mange mennesker får flere slags medicin samtidig. Betegnelsen polyfarmaci var efter deres opfattelse noget vrøvl.

»Det mener jeg i øvrigt også. Men ellers tak for mange gode numre af Rationel Farmakoterapi.«

- I case 2 ser det ud til, at der er glemt en amlodipin på 5 mg, som jeg i øvrigt synes, patienten bør fortsætte med.

- I bullet-listen til svaret på case 1 har jeg dog lidt svært ved at gennemskue dokumentationen for »Spiriva, hvis patienten har mere end to eksacerbationer om året«.
- Min henvendelse er vedr. case 3, hvor der blandt mange andre tiltag anbefales en omlægning af osteoporosebehandlingen fra alendronat til aclasta. Jeg er helt enig i, at det i denne case kan være relevant at anbefale en omlægning fra oral ugentlig til en behandling med en langt sjældnere og mindre besværlig administrationsform. Aclasta er et godt valg, men i mellemtiden er Prolia (netop anmeldt af IRF) også blevet godkendt i DK. Prolia kan administreres af de praktiserende læger, hvorimod

Aclasta i praksis kun administreres på hospitalerne og derfor er en dyr behandling (skal jo udleveres gratis til patienterne) set fra samfundets synspunkt. Jeg vil derfor foreslå, at Prolia vælges som første valg og Aclasta som andet valg til denne case.

- Herfra tre bjæf for de kætterske? Vovede historier. De giver anledning til mange betragtninger og gisninger. Det forekommer mig en anelse ironisk, at indgangsbønnen er polyfarmaci, hvor polyterapi/polysyndromi var ligeså relevant. Ved noncompliance kan forklaringen jo også ligge i bivirkningerne i stedet for – den evt. ikke mærkbare – virkning. Vi har ved vort sidste møde i MI-

CMI-projektet (Methods for Improving Compliance of Medicine Intake) for en måneds tid siden diskuteret mulighederne for at kunne påvise – understøtte – nogle af betragtningerne. Vi har nu i projektet en fuldt indtastet database på 945 Århusborgere – over 65 år og over fire lægemidler – hvis compliance alle er målt med 3-4 forskellige metoder med pilletælling som guldstandard. Det er ikke helt nemt at vurdere compliance for »lægemiddel 6« over for de andre pga. vidt forskelligt præparatantal, mens det derimod ved lejlighed synes forholdsvis nemt at teste compliance over for ATC-koderne i databasen. Apoteker.

## Protonpumpehængere og clopidogrel

Af Dorte Glintborg, IRF

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har tidligere rejst mistanke om en mulig interaktion mellem clopidogrel og protonpumpehæmmere (PPI), herunder især omeprazol og esomeprazol. Dette har medført, at der i produktresuméet for Plavix frarådes samtidig behandling med clopidogrel og specifikt omeprazol og esomeprazol, mens der i produktresuméerne for de øvrige clopidogrelpræparater frarådes samtidig behandling med alle PPI.

Mistanken var dog alene baseret på epidemiologiske studier og eksperimentelle studier med surrogatmål (platelet-activity-index). Senere viste en posthoc-analyse af et randomiseret studie dog, at interaktionen formodentlig ikke har nogen klinisk betydning, idet man ikke fandt nogen

forskel i det primære endepunkt (kardiovaskulær død, AMI eller apopleksi) mellem dem, som fik clopidogrel alene (12,2%), og dem, som fik clopidogrel + PPI (11,8%). På baggrund af tidligere epidemiologiske og eksperimentelle studier syntes pantoprazol at have en lavere risiko for interaktion med clopidogrel end de øvrige PPI. Dette blev ikke genfundet i det randomiserede studie, ligesom der heller ikke var forskel på omeprazol og esomeprazol og lansoprazol.

Dette bekræftes nu i et dansk kohortestudie med 56.406 patienter. Til gengæld fandt man, at PPI i sig selv var forbundet med en øget risiko for AMI, apopleksi eller kardiovaskulær død. Hazard ratio var således 1,29 for både clopidogrel+PPI og for PPI alene. Der er justeret for mulige con-

foundere såsom alder, comorbiditet og anvendelse af acetylsalicylsyre og andre relevante farmaka. Der er dog ingen oplysning om forbruget af NSAID, som kunne være en mulig årsag til, at der observeres en øget kardiovaskulær risiko hos patienter i behandling med PPI.

### Konklusion

En mulig interaktion mellem clopidogrel og PPI synes at være uden klinisk betydning, og der ikke er grundlag for at til- eller fraråde ét PPI frem for et andet.

Protonpumpehæmmere har ikke tidligere været forbundet med en øget kardiovaskulær risiko, og den fundne risiko i det danske studie er lille.