

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

Behandling af astma hos børn – en opdatering

Af Lone Agertoft*

Astma er den hyppigste kroniske sygdom hos børn og unge i den vestlige verden med forekomst op til 10 % i 15-års-alderen. Selvrapporeret har 20 % af 5-årige aktuelle astmasymptomer, og 38 % har på et tidspunkt haft det, men astmadiagnosen er mindre sikker i denne aldersgruppe. Nogle undersøgelser tyder på, at der stadig forekommer en ikke ubetydelig grad af over- og underdiagnosticering og -behandling.

Astma er en heterogen og multifaktoriel sygdom med betydelige aldersforskelle både med hensyn til årsager, mekanismer, diagnostik, behandlingsmuligheder og prognose. Hos småbørn er astmasymptomer oftest udløst af luftvejsinfektioner, men småbørn med svære/vedvarende symptomer kan også have allergi. Større børn med vedvarende astma har ofte allergi som medvirkende faktor. I alle aldersgrupper er luftvejsinfektioner den hyppigste årsag til forværringer.

Astma er således en hyppig kronisk sygdom, der skal behandles effektivt for at reducere risikoen for tab af lungefunktion og progression af sygdommen, reducere sygelighed og sygefravær for børn og forældre og sikre normal trivsel, udvikling og aktivitetsniveau.

I 2015 publicerede Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) en behandlingsvejledning vedrørende evidensbaseret farmakologisk behandling af børn og unge med astma. Følgende anbefalinger er i overensstemmelse med anbefalingerne fra RADS.

Symptomer/diagnostik

Astma karakteriseres af varierende grad af hyperreagerende luftveje med anfaldsvis åndenød, pibende/hvæsende vejrtrækning og hoste spontant ved fysisk aktivitet eller ved udsættelse for luftvejsirriterende stoffer, fx røg og luftbårne allergener, samt infektioner. Endvidere kan der være nedsat aktivi-

tetsniveau eller vedvarende hoste, hvorimod monosymptomatisk hoste sjældent er astma. Desuden skal differentialdiagnoser overvejes.

Allergjudredning

Alle børn med vedvarende behandlingskrævende astmasymptomer bør – uanset alder – have foretaget en allergjudredning med priktest og/eller allergispecifik IgE. Der er ingen nedre aldersgrænse for allergitestning, men man bør vurdere, hvilke allergener det er relevant at teste for. Dette gælder specielt for små børn, hvor en reaktion på en hudpriktest ofte er mindre. Ved allergisk astma drejer det sig oftest om indendørs inhalationsallergener, især

Astma-diagnosen hos børn stilles primært på basis af:

- Karakteristiske symptomer i en mængde og intensitet, som er indgribende i barnets daglige gøremål
- Påvirket og variabel/reversibel luftvejsobstruktion hos børn fra ca. 6-årsalderen
 - $\geq 12\%$ stigning i FEV_1 ved spirometri med reversibilitetstest
 - $\geq 20\%$ variabilitet i peak-flow målt morgen og aften gennem 2-3 uger
- Diagnostisk behandlingsforsøg
 - Inhaleret β_2 -agonist efter behov, hvor manglende effekt ikke udelukker bedring af behandling med inhalationssteroider (ICS)
 - ICS i 8 uger overvejes ved
 - Vedvarende symptomer ≥ 4 uger
 - Recidiverende symptomer inden for få måneder
 - Svære/indlæggelseskrævende symptomer
- Evt. påvist bronkial hyperreaktivitet

* H.C. Andersen Børnehospital, Odense

Tabel 1. Astma symptomkontrol. Vurdering af nuværende astmakontrol baseres på en vurdering af barnets symptomer, påvirkning af aktivitetsniveau og behov for anfaldsmedicin i de sidste 4 uger. Hos større børn desuden af lungefunktionen.

Karakteristika	Kontrolleret (alle nedenstående)	Delvist kontrolleret (én af nedenstående)	Ukontrolleret
Symptomer i dagtimerne	Ingen (maks. to gange per uge)	Mere end to gange per uge	Tre eller flere tegn på delvist kontrolleret
Begrænsning af aktivitet	Ingen	Ja	
Symptomer i nat-timerne/opvågning	Ingen	Ja	
Behov for β_2 -agonist	Ingen (maks. to gange per uge)	Mere end to gange per uge	
Lungefunktion (PEF eller FEV ₁). Hos børn fra ca. 6-årsalderen, som kan kooperere hertil	Normal $\geq 80\%$ af forventet eller personligt bedste	$< 80\%$ af forventet eller personligt bedste	

husstøvmider og pelsdyr, men det kan også være udendørsallergener som pollen, især hvis der samtidig er allergisk rhinit.

Mindre børn med infektionsudløste symptomer skal ikke allergiudredes.

Non-farmakologisk behandling

Miljøsanering

Eksposition for allergener og irriteranter skal vurderes, og børn med allergi bør så vidt muligt undgå daglig kontakt med allergener, som de er påvist allergiske over for. Allergener kan påvises i hjemmet længe efter, at pelsdyret er væk.

Husstøvmider findes primært i sove miljøet, dvs. madras, dyne, hovedpude, rullemadras og sovedyr, men også i gulvtæppe, især tæt på sengen.

Pollen vil i sæsonen være til stede overalt, og eksponering kan kun delvist reduceres.

Børn med astma bør ikke ryge eller eksponeres for daglig passiv rygning, og andre mulige irriteranter bør undgås.

Inhalationsmetode

Valg af inhalationsdevice foretages ud fra en vurdering af barnets alder og

udvikling for at sikre, at korrekt inhalationsteknik kan opnås. Man skal være opmærksom på, at børns evne til at kooperere og inhalere reduceres i forbindelse med akut sygdom. For at opnå bedst mulig adhærence bør patientens og forældrenes præferencer vedrørende valg af device indgå, og der bør sikres korrekt inhalationsteknik med det pågældende device. Der er desuden behov for at træne inhalationsteknik jævnligt, og anvendelse af samme slags device til alle patientens inhalationspræparater forbedrer muligheden for at opnå en god inhalationsteknik.

Førskolebørn kan ikke bruge spray uden spacer, og hos småbørn skal der tillige anvendes en tætsluttende ansigtsmaske. Sprayen rystes, hvorefter der affyres et pust i spaceren ad gan-

gen, og barnet tager umiddelbart efter 6 rolige vejrtrækninger (tidal ånding). Når barnet kan bide om mundstykket, og samtidigt holde læberne tæt lukket omkring spacerens mundstykke, kan masken fjernes.

Skolebørn kan, afhængigt af alder, evner og individuel træning, anvende pulverinhalatorer og åndedrætsaktive-rede inhalationsaerosoler. Familierne skal instrueres i rengøring og vedligeholdelse af spacer/inhalator.

Farmakologisk behandling

Det er nødvendigt at tilpasse behandlingen og forløbet individuelt for at opnå så optimalt et resultat som muligt. Inhaleret medicin foretrækkes, da præparatet deponeres direkte i lungerne, og der opnås den bedste terapeutiske effekt med færrest systemiske bivirkninger. Næsten 2/3 af børn med astma har også »høfeber« med nasal obstruktion, hvorfor effektiv behandling af samtidig rhinit er væsentlig for at opnå god astmakontrol.

Sværhedsgraden af astma er meget varierende, både intra- og interindividuel. Nogle børn har behov for daglig forbyggende behandling, mens andre vil kunne klare sig alene med anfaldsmedicin. Udredning, diagnostik og vurdering af sværhedsgrad er afgørende for behandlingen. Behandlingsbehovet kan vurderes ved en vurdering af graden af kontrol med symptomer og lungefunktion over de sidste 4 uger (Tabel 1). Ved astmasymptomer om dagen mere end 2 gange om ugen, behov for anfaldsmedicin mere end 2 gange om ugen eller symptomer om natten er der indikation for forebyggende behandling. Til daglig forebyggende behandling er inhalationssteroider (ICS) førstevalgspræparat. Be-

- LABA må ikke anvendes til børn, som ikke får ICS-behandling
- Behandling med LABA eller LTRA kan ikke erstatte behandling med ICS på trin 3 i behandlingsalgoritmen
- Der er ikke evidens for at øge dosis af ICS under akutte eksacerbationer
- Kombinationspræparater bestående af ICS og LABA er ikke førstevalgspræparater, og det er kun indiceret til børn med vedvarende behov for daglig behandling med såvel ICS som LABA

Tabel 2. Behandlingsalgoritme for astma hos børn fra 0 til og med 5 år.

	Trin 1	Trin 2	Trin 3	Trin 4	Trin 5
Anfaldsbehandling (SABA)	Korttidsvirkende β_2 -agonist	Korttidsvirkende β_2 -agonist	Korttidsvirkende β_2 -agonist	Korttidsvirkende β_2 -agonist	Specialistopgave
Forebyggende 1. valg		ICS lav dosis	ICS moderat dosis	ICS moderat dosis + LTRA	
Forebyggende 2. valg		LTRA	ICS lav dosis + LTRA		

Tabel 3. Behandlingsalgoritme for astma hos børn fra 6 til 18 år.

	Trin 1	Trin 2	Trin 3	Trin 4	Trin 5
Anfaldsbehandling (SABA)	Korttidsvirkende β_2 -agonist	Korttidsvirkende β_2 -agonist	Korttidsvirkende β_2 -agonist	Korttidsvirkende β_2 -agonist	Specialistopgave
Forebyggende 1. valg		ICS lav dosis	ICS moderat dosis	ICS moderat dosis + LABA eller/og LTRA	
Forebyggende 2. valg		LTRA	ICS lav dosis + LABA eller LTRA	ICS højdosis	

handling med ICS reducerer hyppigheden af alvorlige eksacerbationer, forbruget af anden anti-astmatisk behandling og forbedrer lungefunktionen.

Som udgangspunkt behandles initialet med inhaleret korttidsvirkende β_2 -agonist dvs. i behandlingsalgoritmen svarende til trin 1 (Tabel 2 og 3). Hvis dette ikke medfører kontrol, øges til trin 2 eller 3 afhængigt af symptomernes sværhedsgrad. Ved svære/hyppige symptomer påbegyndes behandling med ICS, når diagnosen er sandsynliggjort. Ækvipotente ICS-doser er angivet i Tabel 4. Der er ikke evidens for bedre sygdomskontrol ved at starte med højdosis-ICS. Det anbefales, at behandlingseffekten vurderes højst 3 måneder efter behandlingsstart eller behandlingsændring og herefter med 3-6 måneders interval efter individuel vurdering. Når kontrol med astmasygdommen er opnået (Tabel 3), titreres ICS-dosis ned til laveste effektive dosis, hvor astmasymptomerne fortsat er under kontrol, og lungefunktionsniveauet hos de større børn også oprettholdes. Hvis kontrol ikke opnås efter 2-3 måneders behandling, bør adhærence, inhalationsteknik, provokerende

faktorer i barnets miljø (fx tobaksrøg) og evt. komorbiditet med allergisk rhinit vurderes, ligesom diagnosen skal revurderes. Dosis af ICS kan – afhængigt af sværhedsgrad – øges eller reduceres gradvist med f.eks. 25-50 % ad gangen mod næste behandlingstrin. Hos alle børn, der påbegynder behandling med ICS, skal behandlingen betragtes som et behandlingsforsøg, og effekt og diagnose skal revurderes efter 2-3 måneder.

Hos større børn kan dosisreduktion overvejes efter 3-6 måneders god astmakontrol og stabil lungefunktion; ved velkontrolleret astma på trin 2, dvs. lavdosis-ICS i minimum 6-12 måneder, kan behandlingen seponeres. Hos småbørn med infektionsudløst astma kan dosisreduktion eller seponering forsøges efter 2-3 måneders god astmakontrol.

Ved utilstrækkelig effekt af den afvalte dosis ICS – trods god adhærence – kan der forsøgsvis suppleres med leukotrien-receptorantagonist (LTRA) eller langtidsvirkende β_2 -agonist (LABA) fremfor at øge ICS-dosis. Hos større børn (> 6 år) med delvist kontrolleret astma på moderat dosis ICS kan tillæg af LABA medføre bedre lungefunktion

og nedsat behov for anfaldsmedicin; men det har ikke bedre effekt på antal eksacerbationer end dobbelt dosis ICS. LABA har ikke antiinflammatorisk effekt, og hvis LABA anvendes fast som monoterapi, er der risiko for, at det ikke opdages, hvis barnets astma ikke er kontrolleret – og der er dermed risiko for alvorlige eksacerbationer. Derfor anbefales LABA aldrig som fast monoterapi.

Tabletbehandling med LTRA er ikke så effektivt som lavdosis-ICS, men det kan anvendes som supplement til ICS. LTRA har ikke effekt hos alle, og det er ikke på forhånd muligt at vide, hvilke børn det virker på. Til mild astma hos småbørn er der vist nogen effekt af LTRA på kontrol af symptomer og viralt inducerede eksacerbationer.

Såvel LABA som korttidsvirkende β_2 -agonist kan anvendes før fysisk aktivitet ved anstrengelsesudløste symptomer. LTRA kan også anvendes som supplement til ICS ved anstrengelsesudløste symptomer. Børn med symptomer ved fysisk aktivitet har oftest behov for fast forebyggende behandling med ICS.

Behandling med Anti-IgE (omalizumab, Xolair) er en specialistopgave. Anti-IgE kan anvendes som tillægsbe-

Tabel 4. Ækvipotente steroiddoser fordelt på lave, moderate og høje doser

Inhalationssterois	Lav dosis	Moderat dosis	Høj dosis
Fluticasonpropionat (spray + spacer)	50 µg × 2	125 µg × 2	250 µg × 2
Fluticasonpropionat (pulver)	50 µg × 2	100 µg × 2	250 µg × 2
Budesonid (pulver)	100 µg × 2	200 µg × 2	400 µg × 2
Beclometasondipropionat	100 µg × 2	200 µg × 2	400 µg × 2
Beclometasondipropionat HFA, OBS: ≥ 5år	50 µg × 2	100 µg × 2	200 µg × 2
Mometasonfuroat	-	200 µg × 1	200 µg × 2
Ciclesonid, OBS: ≥ 12år	80 µg × 1	80 µg × 2	160 µg × 2

handling hos børn > 6 år med vedvarende svær allergisk astma. Anti-IgE er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til immunglobulin E. Det gives subkutant hver 2.-4 uge afhængigt af vægt og totalt IgE.

Allergenspecifik immunterapi (AIT) kan overvejes hos børn med mild til moderat allergisk astma, hvor eksposition for et klinisk relevant allergen ikke kan undgås, hvor der ikke er tilstrækkelig effekt af farmakologisk behandling inklusive ICS, og hvor der er dokumenteret klinisk effekt af det pågældende allergenekstrakt. Risikoen for svære allergiske bivirkninger skal indgå i overvejelserne. Det er sandsynligt, at anvendelse af AIT kan have effekt på både allergisk rhinit og astma hos de børn, hvor begge sygdomme optræder samtidigt.

Bivirkninger af inhalationssteroider

Behandling med ICS kan give hæshed, irritation eller svamp i mundslimhinden, og ved brug af ansigtsmaske kan huden omkring munden blive irriteret. Generne kan afhjælpes ved, at den eksponerede hud afvaskes efter inhalation for at fjerne steroidrester. Ydermere kan der før inhalationen lægges et »beskyttende« lag creme på huden, og efterfølgende fjernes cremen sammen med steroid rester. Man kan forsøge at reducere risikoen for gener i mundhule og svælg ved at børste tænder eller skylle mund efter inhalationen, men der er ingen sikker evidens herfor.

Alle ICS i moderat til høj dosis (Tabel 4) kan påvirke væksten, når behandlingen påbegyndes, men vækstreduktionen er ikke progredierende ved vedvarende behandling. Om den initiale vækstreduktion bibeholdes til sluthøjde er ikke undersøgt tilstrækkeligt, og de to eneste langtidsvækststudier viser modsatrettede resultater, idet det ene viser ingen og det andet gennemsnitligt 1,2 cm (maksimalt 1,9 cm) reduktion i sluthøjden. Vigtige faktorer for sluthøjde synes også at være højden ved ICS-behandlingens start samt pubertetsstadiet, idet præpubertale børn vurderes mest følsomme. Det er også vigtigt at vide, at ikke-kontrolleret astma i sig selv kan hæmme væksten, og at børn med astma ofte, og uafhængigt af ICS-behandling, har en langsom vækst og forsinket pubertet, som indhentes senere.

Behandling med moderate doser ICS har ikke givet anledning til osteoporose eller øget risiko for fraktur, hvorimod kure med systemisk steroid påvirker knoglerne og øger frakturrisikoen.

Monitorering

Målet med behandling er symptomkontrol, normalt aktivitetsniveau, normal lungefunktion og minimal risiko for eksacerbationer og bivirkninger.

En forudsætning for, at en given behandling er effektiv, er, at den tages af patienten, og at den tages korrekt. Den hyppigste årsag til utilstrækkelig effekt af astmabehandling hos børn er, at barnet ikke får sin forebyggende ICS-behandling som aftalt, eller at inhalationsteknikken ikke er korrekt. Det er vist, at adhærence er en stærk prædikator for langtids astmakontrol, og adhærence > 80 % er korreleret til den bedste grad af kontrol, samt at non-adhærence er associeret med flere akutte lægebesøg og hospitaliseringer.

Behandlingen af et barns astma er et samarbejde mellem barnet, forældrene og lægen og bør vurderes ved regelmæssige kliniske kontroller, hvor symptomer, behovet for β_2 -agonist, peak-flow og for større børn spirometri, fysisk aktivitetsniveau og behov for justering af behandlingen vurderes. Endvidere kontrolleres inhalationsteknikken ved alle kontroller, og minimum en gang årligt måles barnets højde.

Familierne bør have en skriftlig behandlingsplan og instrueres i, hvordan man skal forholde sig i tilfælde af akutte forværringer.

Ved svær/kompliceret astma eller tvivl om diagnosen bør der henvises til en børnelæge med specialviden om astma hos børn (se boks).

Korrespondance

Lone Agertoft, Lone.Agertoft@rsyd.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæring på www.irf.dk.

Henvisning til børnelæge/børneafdeling:

- Astma, som ikke er velkontrolleret på behandlingstrin 2-3, dvs. lav til moderat dosis ICS
- Andre vedvarende behandlingskrævende atopiske manifestationer (fx atopisk dermatitis eller allergisk rhinit)
- Behov for supplerende diagnostisk udredning
- Behov for allergenspecifik behandling