

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

Nr. 3 • Marts 2010

## Astma hos børn

Af Lone Agertoft\*

Astma karakteriseres af hyperreagerende luftveje med anfaldsvis åndenød, pibende/hvæsende vejrtrækning og hoste. Symptomerne kan komme spontant, ved fysisk aktivitet eller ved udsættelse for luftvejsirriterende stoffer fx røg og luftbårne allergener. Der kan dog også være tale om symptomer i form af nedsat aktivitetsniveau eller langvarig hoste i forbindelse med infektioner.

Astma er den hyppigste kroniske sygdom hos børn med forekomst hos op til 10 % i 15-års alderen. Heraf har ca. 80 % symptomer før 5-års alderen.

Allergisk rhinitis optræder ofte sammen med astma, og næsten  $\frac{2}{3}$  af børn med astma har tillige »høfeber«. Samtidig behandling af rhinitis hos børn med astma er væsentlig for at opnå god astmakontrol.

Internationale guidelines definerer velbehandlet astma som en tilstand med få (ingen) astmasymptomer, ingen (få) begrænsninger i fysisk aktivitet, minimalt forbrug af anfaldsmedicin, fravær af natlige symptomer, ingen svære anfald eller indlæggelser og normal lungefunktion ( $FEV_1 > 80$  % af forventet). Imidlertid lægges der

også vægt på at klassificere og behandle astma ud fra børnenes aktuelle niveau af sygdomskontrol på basis af behandlingsrespons.

Astma hos børn skal behandles effektivt for at reducere risikoen for tab af lungefunktion og undgå progression af sygdommen, for at reducere sygelighed og sygefravær for børnene og deres forældre og sikre normal trivsel, udvikling og aktivitetsniveau.

Forudsætninger for en effektiv behandling er korrekt diagnose og kendskab til faktorer, som kan forværre sygdommen. Endvidere bør behandlingen medføre et minimum af bivirkninger og være tilpasset barnets og familiens ressourcer.

Astma kan være underbehandlet, dels fordi en del børn ikke altid har de klassiske symptomer på astma, dels fordi børn og forældre underkender astmasymptomerne.

Astmadiagnosen baseres primært på symptomer, men hos skolebørn også på en lungefunktionsmåling, reversibilitetstest og udelukkelse af differentialdiagnoser. Hos mindre børn er diagnosen mere vanskelig, idet den ofte må baseres på symptomer og klinisk vurdering evt. suppleret med et behandlingsforsøg med  $\beta_2$ -agonist og inhaleret steroid. Klar klinisk bedring under behandlingen og forværring,

når behandlingen ophører, understøtter astmadiagnosen.

Hos større børn er påvisning af en variation i lungefunktion på mere end 15 % i peak-flow (PEF) næsten diagnostisk for astma. Endvidere vil en stigning i  $PEF \geq 15$  % eller i  $FEV_1 \geq 12$  % efter inhalation af en  $\beta_2$ -agonist og/eller et tilsvarende fald i lungefunktion ved en anstrengelsestest underbygge astmadiagnosen.

Anstrengelsestesten er god til at påvise anstrengelsesudløst astma, men sensitiviteten over for astma falder betydeligt ved en suboptimalt udført test, der ikke er udført under standardiserede forhold.

### Allergjudredning

Børn med vedvarende behandlingskrævende astmasymptomer bør have foretaget allergjudredning. Der er ingen nedre grænse for allergitestning af børn, men man bør ved det enkelte barn vurdere, hvilke allergener det er relevant at teste for.

Hudprøvetest anvendes primært, men hvor dette ikke er muligt, eller en reaktion ikke er konklusiv, kan der suppleres med en blodprøve til specifik IgE over for det relevante allergen. Dette gælder specielt hos små børn, hvor en reaktion på en hudprøvetest ofte er mindre.

\* Hans Christian Andersen Børne-hospital, Odense Universitetshospital

**Tabel 1.** Tiltag i pollensæson.

- Undgå udluftning af bolig i midt på dagen (normalt flest pollen)
- Undgå tørring af vasketøj udenfor
- Tag brusebad om aftenen for at fjerne pollen i håret
- Anvend pollenfilter i bilens ventilationsanlæg

**Tabel 2.** Tiltag ved astma forårsaget af dokumenteret husstøvmideallergi.

- Tilstrækkelig ventilation af boligen
- Undgå fugtig bolig
- Vask af dyne, pude og rullemadras mindst hver 3. måned (60° C)
- Vask af »sovedyr« og andre mulige midereservoirs
- Evt. allergentæt madrassetræk

Der er ingen dokumenteret effekt af syntetiske dyner og puder, skumdrasser, vanddrasser, kemisk behandling af madras, specielle støvsugere, luftfiltre, ion-generatorer og lignende.

Mindre børn med astmatisk bronkitis og lette 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 kontakt med de allergener, de er påvist allergiske over for. Ligeledes bør risikoen for, at der udvikles andre allergier, minimeres, og derfor bør daglig kontakt med pelsdyr så vidt muligt undgås. Allergener kan fortsat være til stede i hjemmet årevis efter fjernelse af husdyret.

Pollen vil i sæsonen være til stede overalt, og eksponering kan kun delvis reduceres. (Tabel 1).

Husstøvmider findes primært i sove miljøet, dvs. madras, dyne, hovedpude og sovedyr, men også i gulvtæppe, især tæt på sengen. (Tabel 2)

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

### Farmakologisk behandling

Inhaleret medicin er at foretrække, da præparatet deponeres direkte i lungerne, hvor behovet er. Resultatet er en potent terapeutisk effekt med færre systemiske bivirkninger, men inhalationsbehandling kræver en

grundig instruktion, og inhalationsteknikken skal kontrolleres jævnligt.

Sværhedsgraden af astma er meget varierende. Nogle børn vil have behov for daglig forebyggende behandling, mens andre vil kunne klare sig alene med anfaldsmedicin. 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 den daglige forebyggende behandling er inhalationssteroider førstevalgspræparat.

De fleste børn med astma kan opnå god astmakontrol med en lav dosis inhalationssteroid suppleret med  $\beta_2$ -agonist til behandling af opståede akutte symptomer.

Såvel langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonister som korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonister kan anvendes før fysisk aktivitet ved anstrengelsesudløste symptomer.

I tilfælde af god compliance og samtidig utilstrækkelig effekt af den ordinerede inhalationssteroid kan der forsøgsvis suppleres med langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist eller leukotrien-receptorantagonist frem for at øge dosis af inhalationssteroid. Effekten af suppleret med langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist som tillægsbehandling til inhaleret steroid ved delvist kontrolleret

astma hos børn medfører bedre lungefunktion, men reducerer ikke antallet af eksacerbationer.

Tabletbehandling med leukotrien-receptorantagonist kan også anvendes som supplement til inhaleret steroid, men det er ikke på forhånd muligt at vide, hvilke børn der får effekt af supplementet. Til mild persisterende astma hos børn er der dokumenteret effekt af leukotrien-receptorantagonist på kontrol af symptomer og viralt inducerede eksacerbationer.

Behandling med langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonister eller leukotrien-receptorantagonister kan ikke erstatte behandling med inhalationssteroid.

Når kontrol med astmasygdommen er opnået, titreres steroiddosis ned til laveste effektive dosis, hvor astmasymptomerne fortsat holdes under kontrol, og lungefunktionsniveauet ligeledes opretholdes.

Daglig behandling med inhalerede steroider reducerer hyppigheden af alvorlige eksacerbationer, mindsker forbruget af anden anti-astmatisk behandling og forbedrer lungefunktionen. Der er ikke publiceret studier, der viser, at behandling med inhaleret steroid kan forhindre udvikling af astma hos disponerede børn eller på langt sigt forbedre lungefunktionen hos småbørn med meget milde intermitterende symptomer.

Ved nydiagnostiseret astma foreslås det at begynde med en moderat dosis inhalationssteroid, hvor dosis afhænger af præparatets art, inhalationsmetoden og sygdommens sværhedsgrad men ikke af alder. Start dosis er 200-400 (-800)  $\mu\text{g}$  pr. døgn afhængig af sværhedsgrad og præparat samt inhalationsmetode. I langt de fleste tilfælde er en døgn dosis på max. 400  $\mu\text{g}$  budesonid eller ækvivalente doser af andre inhalationssteroider tilstrækkeligt. Ved utilstrækkelig effekt er dårlig compliance den hyppigste årsag. Herudover skal vedvarende eksponering for allergener/irriteranter overvejes foruden dårlig/forkert inhalationsteknik og aldersrelevante differentialdiagnoser.

Kombinationspræparater bestående

af inhalationssteroid og langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist er ikke førstevalgspræparat, og det er kun indiceret til børn med vedvarende behov for daglig behandling med såvel inhalationssteroid som langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist.

Anti-IgE (omalizumab, Xolair) kan anvendes som tillægsterapi hos børn med vedvarende svær allergisk astma (IgE-medieret astma). Anti-IgE er et antistof, der binder sig til human immunoglobulin E og derved reducerer det allergiske respons. Denne behandling er en specialistopgave.

Allergenspecifik immunterapi (SIT) mod husstøvmider, birk- og græspollen samt kat er vist at have signifikant effekt hos børn med astma og allergi. SIT kan overvejes til astmapatienter, hvor specifik sensibilisering af et allergen menes at have afgørende klinisk indflydelse på astmasymptomerne. SIT kan reducere symptomer og nedsætte medicinbehov, men ikke så meget, at anden astmabehandling kan ophøre fuldstændig.

#### *Inhalationsmetode*

Inhalationsmetoden afhænger af alder og udvikling. Hos småbørn anvendes primært spray og spacer med ansigtsmaske. Masken kan fjernes, når barnet kan bide om mundstykket og samtidig holde læberne tæt lukket omkring spacerens mundstykke. Fra ca. 5-års alderen kan de fleste børn lære at bruge en pulverinhalator og ånde-drætsaktiverede inhalationsaerosoler.

Ved anvendelse af spacersystemer er det vigtigt, at masken er tætslutende til ansigtet, og at masken er placeret på ansigtet, inden sprayen fyres af, hvorefter barnet trækker vejret roligt 5-10 gange.

#### *Bivirkninger*

Behandling med inhalationssteroid kan give børn irritation/svamp i mundslimhinden, og ved anvendelse af ansigtsmaske kan huden omkring munden blive irriteret. Generne kan afhjælpes ved, at barnets ansigt tørres af efter inhalationen for at fjerne steroidrester. Ydermere kan der læg-

ges et »beskyttende« lag creme på huden før inhalationen, som så efterfølgende fjernes sammen med steroidresterne. Mundhulen renses bedst ved at børste tænder, alternativt mundskylning eller noget af drikke for de mindste børns vedkommende.

Daglige doser af inhalationssteroid > 200  $\mu\text{g}$  kan påvirke væksten i en periode lige efter behandlingens start, men børnenes endelige sluthøjde som voksne bliver som forventet ud fra deres genetiske potentiale. 10 års behandling med inhalationssteroid påvirkede således ikke sluthøjden.

Inhalationsbehandling med moderate doser giver ikke anledning til osteoporoseudvikling eller risiko for fraktur, hvorimod kure med systemisk steroid påvirker knoglerne og øger frakturrisikoen. Der foreligger ikke undersøgelser, der vurderer, om langvarig anvendelse af inhaleret steroid i doser > 400  $\mu\text{g}$  øger risikoen for klinisk betydende systemiske bivirkninger.

#### **Monitorering**

Behandling af et barns astma er et samarbejde mellem barnet, forældrene og lægen og bør vurderes ved regelmæssige kliniske kontroller.

Dagbogsoptegnelser over symptomer, peak-flow og behovet for  $\beta_2$ -agonist samt fysisk aktivitetsniveau vurderes. Endvidere kontrolleres inhalationsteknikken, og afhængig af alder udføres spirometri.

Endelig bør barnets højde måles ca. en gang årligt under behandling med inhalationssteroid.

Børn med astma har ofte – uaf-

hængigt af, om de behandles med inhalationssteroid – en langsom vækst og forsinket pubertet. Når puberteten indfinder sig, vil en »catch-up« vækst imidlertid betyde, at den forventede sluthøjde opnås.

Behandlingen bør vurderes minimum en gang årligt med henblik på justering af behandlingen.

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

Er der tale om svær/kompliceret astma, bør der henvises til en børnelæge med specialviden om astma hos børn. (Tabel 3)

Bronkialprovokation med mannitol er formentlig den mest specifikke provokationstest for (manglende) astmakontrol, idet en positiv test er udtryk for en pågående luftvejsinflammation.

Nye non-invasive metoder, såsom måling af NO i udåndingsluften (eNO), måling af pH i kondenseret udåndingsluft og måling af eosinofile leukocytter i induceret sputum kan anvendes til monitorering af behandlingseffekt og differentiering mellem raske og syge. Af disse non-invasive metoder er NO-måling den eneste målemetode, der i dag anvendes til rutinemæssig klinisk brug i specialafdelinger og hos speciallæger.

For godt et år siden søsatte IRF en øget indsats over for forbruget af benzodiazepiner og benzodiazepinlignende midler (cyklopyrroloner).

#### **Referencer**

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

#### **Tabel 3.** Henvisning til børnelæge/børneafdeling.

Børn med astma bør henvises til børnelæge/børneafdeling ved

- astma, som ikke er velkontrolleret på forebyggende behandling med en døgndosis inhalationssteroid på 400  $\mu\text{g}$  budesonid eller ækvivalente doser af andre inhalationssteroide.
- andre vedvarende behandlingskrævende atopiske manifestationer (fx atopisk dermatitis eller allergisk rhinitis).
- behov for supplerende diagnostisk udredning.
- behov for allergenspecifik behandling som fx omfattende miljøsanering og allergivaccination.

# Status på benzodiazepinindsatsen

Af Birgit Signora Toft, IRF



Indsatsen omfattede 3 brochurer til hhv. læger, praksismedarbejdere og borgere. Brochurerne er senere blevet oversat til arabisk og tyrkisk. I foråret 2009 blev der udarbejdet en plakat til venteværelserne, hvor der især blev fokuseret på benzodiazepiner til borgere, der kører bil.

## Og forbruget falder faktisk

Da indsatsen blev iværksat i 3. kvartal 2008 har vi sammenlignet forbruget i de sidste tre års 3. kvartaler, og der er sket en væsentlig nedgang i forbruget. Benzodiazepiner i grupperne N05B (anxiolytika, fx diazepam), N05C (hypnotika og sedativa) og N05CF (cyklopyrroloner, fx zolpidem) er opgjort vha. Ordiprax, som viser det samlede forbrug i DDD per 1.000 patienter. Fig. 1 viser, at faldet fra 2008 til 2009 er dobbelt så stort som faldet fra 2007 til 2008.

Omkring 75 % af de tidligere brugere af benzodiazepiner får ikke erstatningsmedicin.

## Regionale forskelle

Selv om der generelt er store fald i forbruget af benzodiazepiner i alle regioner, står Region Midtjylland med det markant laveste forbrug i alle de nævnte grupper. Det skyldes, at der gennem mange år har været særlig fokus på undervisning af læger i afhængighed af benzodiazepiner.

## Antal brugere/storbrugere

Antallet af personer, der får benzodia-

zepiner er faldende, og faldet er størst blandt brugere af de langtidsvirkende benzodiazepiner fx nitrazepam. Der er stort set ikke registreret fald i antal brugere af cyklopyrroloner. Antallet af langtidsbrugere, fx personer, der får mere end 365 DDD pr. år, er støt faldende, og det skønnes, at der i 2008 var 25.000 langtidsbrugere af angstdæmpende midler og 40.000 langtidsbrugere af sovemidler.

## Mere at gribe fat i?

Der er stadigvæk mange brugere af benzodiazepiner, der kan nedtrappes, og det gælder især de ældre brugere, som vil have gavn af at blive trappet ud. Ældre er særligt følsomme for benzodiazepiner og deres bivirkninger, fx over for den sløvende virkning, som øger faldtendensen og reducerer de kognitive færdigheder og hukommelsen. De ældre skal derfor også trappes ned, og bliver det gjort med den langsomme metode, som er anbefalet i IRF's materiale, vil de fleste kunne trappes ud uden gener.

## Clonazepam

Clonazepam (Rivotril) er et særtilfælde. Clonazepam har ingen indikation som angstdæmpende eller beroligende middel, men er registreret som et epilepsimiddel. Stoffet blev introduceret i især psykiatrisk regi for en del år siden som angstdæmpende middel, og forbruget i praksis har stort set været stabilt de sidste 5 år

Mange praktiserende læger stiller spørgsmål til ordinationer af Rivotril, men da ordinationerne overvejende kommer fra speciallæger i psykiatri, bliver ordinationerne ofte fortsat ukritisk. Derfor opfordrer IRF alle læger til at høre op med at ordinere Rivotril. Nedtrapningen kan foregå direkte med 10-25 % reduktion af dosis hver anden uge. Der er forslag til nedtrapningsskemaer på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

Se artiklen i fuld længde på [www.irf.dk](http://www.irf.dk), hvor der også er en figur, der viser forbruget og den procentvise reduktion i forbruget af benzodiazepiner og benzodiazepinlignende midler i de sidste 3 års 3. kvartaler.

Fig. 1. Procentvis reduktion af forbruget af benzodiazepiner de sidste 3 år fra 3. kvartal til 3. kvartal året efter.

	2006-07	2007-08	2008-09
N05B Anxiolytika	-6%	-9%	-20%
N05C Hypnotika og sedativa	-4%	-8%	-17%
N05CF Cyklopyrroloner	-1%	-8%	-15%