

Rationel FARMAKOTERAPI

Behandling af astma og kronisk obstruktiv lungesygdom



Astma og kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er begge lungesygdomme karakteriseret ved åndenød, hoste og vekslende grad af ekspektoration. Ved begge sygdomme findes inflammation i luftvejenes slimhinder, men typen af inflammation er vidt forskellig ved de 2 sygdomme. Ved astma er ødemet mest udtalt, og her giver inflammation anledning til overreaktivitet af luftvejenes glatte muskulatur, hvorved bronkospasmer kan udløses af en lang række uspecifikke stimuli. Inflammationen ved KOL giver i langt mindre grad anledning til hyperreagerende luftveje, men medfører til gengæld destruktion af lungevævet (emfysem). Typiske forskelle mellem astma og KOL er vist i Box 1.

Astma rammer 5-10% af befolkningen og kan debutere i alle aldre, men incidensen er størst blandt børn og unge. Omkring 5% af befolkningen har KOL, som i 85-90% af tilfældene skyldes tobaksrygning, og debuttidspunktet er sjæl-

dent før 40-årsalderen. Sammenlignet med astma medfører KOL en betydelig sygelighed og dødelighed.

Behandles patienterne rationelt?

Målet med behandling af astma og KOL fremgår af Box 2. En spørgeskemaundersøgelse blandt 2.800 astmapatienter har afsløret, at den aktuelle behandling ikke lever op til disse mål. Således havde 30-50% natlige eller daglige symptomer mindst én gang om ugen. Op til 47% havde indskrænkninger i daglig fysisk aktivitet. Samtidig er der en tendens til, at ældre patienter behandles med flere ensvirkende præparater samt præparater uden dokumenteret virkning på KOL, fx montelukast, hvor 80% sælges til personer over 55 år.

Strategi ved kronisk sygdom

Astma

Antiinflammatorisk behandling er hjørnestenen i astmabehandling, og praktisk betyder dette inhala-

JUNI 2001

Behandling af astma og kronisk obstruktiv lungesygdom 1

Nyt antidiabetikum 4

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Uwe Jansen
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Box 1. Diagnostiske kendetegn ved astma og KOL.

For astma taler

- Høfeber hos patient eller i patientens familie
- Debut før 40-års alderen
- Natlig hoste eller piben/hvæsen
- Anfald i hvile
- Variation i FEV₁ eller peak-flow > 20% (min. 0,3 l)

For KOL taler

- Rygeanamnese med > 20 pakkeår
- Kombinationen svær funktionsdyspnø og fravær af natlige symptomer
- Øget residualvolumen og total lungekapacitet

tionssteroid. Kun hos patienter med meget mild, intermitterende sygdom – dvs. med behov for korttidsvirkende β_2 -agonist mindre end 2 gange per uge – kan steroidbehandling udelades. Alle andre behandles med inhalationssteroid i den dosis, som – eventuelt sammen med anden behandling – medfører, at behandlingsmålene opnås (Box 2). Mildere grader af astma behandles med en lav til moderat dosis inhalationssteroid (100-500 $\mu\text{g/døgn}$) samt korttidsvirkende β_2 -agonist efter behov, hvorimod moderat sygdom desuden kræver fast tillæg af langtidsvirkende β_2 -agonist og/eller anvendelse af en højere dosis inhalationssteroid (500-1.000 $\mu\text{g/døgn}$). Patienter med svær sygdom kræver udover korttidsvirkende β_2 -agonist efter behov både højdosis inhalationssteroid (op til 2.000 $\mu\text{g/døgn}$), fast langtidsvirkende β_2 -agonist samt muligvis tillæg af anden medicin. Behandling af patienter med svær sygdom foregår bedst i et samarbejde mellem den praktiserende læge og en specialist i lungesygdomme. Hos udvalgte patienter kan inhalationssteroid suppleres

med anden behandling end langtidsvirkende β_2 -agonist, fx leukotrienantagonist.

Den mest simple indikator for god astmakontrol er:

- anvendelse af korttidsvirkende β_2 -agonist, hvor et forbrug på mere end 3-4 doser per uge indikerer behov for intensiveret behandling.

Yderligere bør spørges om:

- hyppighed og sværhedsgrad af natlige symptomer
- symptomer ved fysisk aktivitet samt i hvile
- begrænsninger i daglige aktiviteter som fx arbejde, sport og seksualliv.

Endelig bør måling af lungefunktionen (spirometri) og periodevis peak-flow indgå i monitoreringen.

KOL

I forhold til raske ikke-rygere har KOL-patienter et accelereret tab af lungefunktion, og de fleste patienter har ved symptomdebut ofte mistet en betragtelig del af deres lungefunktion. Rygeophør er den eneste behandling med dokumenteret gavnlig effekt på dette tab.

Ved rygestop genvindes den tabte lungefunktion ikke, men det accelererede tab stoppes.

Fraset rygestop er den medicinske behandling hovedsagelig symptomatisk. Behandling med inhalationssteroider har i modsætning til behandling af astma ingen rutinemæssig plads i behandlingen af patienter med mild til moderat KOL. For patienter med svær sygdom ($\text{FEV}_1 < 1,25 \text{ l}$) kan inhalationssteroider reducere antallet af årlige eksacerbationer, hvorfor behandlingen kun kan anbefales hos disse. Effekten af bronkodilaterende behandling er ofte beskeden målt ved ændringer i lungefunktionen, hvorimod den symptomatiske virkning på bl.a. dyspnø, fysisk formåen og livskvalitet i enkelte tilfælde kan være overbevisende. Inhalerede antikolinergika, kort- eller langtidsvirkende β_2 -agonister samt kombinationer af disse tre er de lægemidler, som har dokumenteret effekt ved behandling af KOL. Det er vigtigt at gøre sig selv og ikke mindst patienten klart, at de opnåelige effekter ofte er beskedne, samt at der er store individuelle forskelle i hvilket lægemiddel, som hjælper den enkelte bedst. Der vil ofte være behov for at prøve flere forskellige behandlinger/kombinationer, inden patienten er optimalt behandlet. En systematisk tilgang med afprøvnings af stofferne enkeltvis og derefter i kombinationer samt seponering ved manglende effekt vil være formålstjenligt, hvis ikke patienten skal ende i en uoverskuelig og dyr behandling uden sikker terapeutisk gevinst.

Strategi ved akut sygdom uden for hospital

For astma har kontrollerede under-

Box 2. Behandlingsmål.

Astma

- Få eller ingen symptomer, inkl. natlige symptomer
- Minimalt behov for anfaldsmedicin
- Ingen eksacerbationer eller indlæggelser
- Ingen begrænsninger i fysisk aktivitet
- Normal eller nær-normal lungefunktion

KOL

- Forebygge sygdomsprogression
- Afhjælpe symptomer
- Forbedre fysisk formåen og livskvalitet
- Forebygge og behandle eksacerbationer og komplikationer
- Reducere mortaliteten

søgelse vist en effekt af skriftlige behandlingsplaner, der indeholder vejledning ved forværring. Typisk anbefales øget mængde bronkodilatator, fordobling eller evt. tredobling af inhalationssteroid, og ved fald i peak-flow til under 50-60% af eget bedste peroral glukokortikoid som anført nedenfor.

For KOL findes der ikke en tilsvarende dokumentation. Patienterne anbefales øget mængde bronkodilatator og evt. peroral glukokortikoid som anført nedenfor. Antibiotika bør kun gives ved febrilia ($> 38^{\circ}\text{C}$), purulent ekspektorat og medtaget almentilstand.

Lægemidler til behandling af astma og KOL

Inhalationssteroider

Terapeutisk adskiller de markedsførte præparater sig ikke betydeligt fra hinanden, specielt har de samme maksimale virkning. Væsentlig er dog også administrationsformen (inhalatoren), hvor vigtigheden af patientens præference og fortrolighed ofte overskygger producenternes angivelse af specifikke fordele.

Bivirkningerne er overvejende hæshed samt øget risiko for mundsvamp, hvorfor grundig mundhygiejne efter hver dosering er vigtig. Systemiske bivirkninger optræder overvejende ved doser over 1.000 $\mu\text{g/døgn}$. Nyere undersøgelser har dokumenteret, at anvendelse af inhalationssteroider til børn og unge ikke påvirker længdevæksten.

Systemiske glukokortikoider

Disse præparater har ingen rutinemæssig plads i vedligeholdelsesbehandlingen af astma og KOL. Hos enkelte patienter med meget svær sygdom kan behandlingen imidlertid være uundgåelig, men prisen er

alle de velkendte bivirkninger til systemiske glukokortikoider. Osteoporoseprofylakse bør gives til alle (også mænd!), som behandles i mere end 3-6 måneder.

Risikoen for indlæggelse i forbindelse med akut eksacerbation af såvel astma som KOL kan nedsættes ved kortvarig (7-10 dage) behandling med perorale glukokortikoider. Ved astma benyttes 37,5-50 mg dgl. i 10 dage (uden nedtrapning), mens der ved KOL er tradition for nedtrapningsregimer. Intravenøs administration frembyder ingen terapeutiske fordele fremfor peroral dosering udover de, som skyldes en hurtigere biotilgængelighed.

Korttidsvirkende β_2 -agonister

Der er ingen terapeutiske forskelle mellem de enkelte β_2 -agonister til inhalation, og valget bør træffes på baggrund af pris samt patientpræference. Virkningen indtræder i løbet af få minutter. Ved astma giver anvendelse »efter behov« bedre symptomkontrol end regelmæssig fast dosering, hvorimod det modsatte synes at gælde ved behandling af KOL. De hyppigste bivirkninger ved inhalationsbehandling er tremor, takykardi og hovedpine.

Peroral dosering har ingen terapeutiske fordele fremfor inhalationsbehandling, medfører flere bivirkninger, og må anses for obsolet fraset til de få patienter, som ikke kan/vil anvende inhalationsbehandling.

Ved behandling af akut astma frembyder intravenøs anvendelse næppe nogen fordel frem for regelmæssig inhalation via forstøver.

Langtidsvirkende β_2 -agonister

Salmeterol og formoterol udøver begge deres bronkodilaterende

virkning i mindst 8-12 timer. Virkningen af formoterol indtræder i løbet af 3-5 minutter, hvorimod virkningen af salmeterol først indtræder efter 10-20 minutter. Bivirkningerne er som for korttidsvirkende β_2 -agonister.

Patienter, hvis astma ikke kan kontrolleres optimalt med en lav til moderat dosis inhalationssteroid, kan ofte opnå en bedre kontrol ved tillæg af langtidsvirkende β_2 -agonist to gange dagligt end ved fordobling af steroiddosis. På grund af formoterols hurtigt indsættende virkning kan dette præparat også anvendes til behandling af akutte bronkospasmer. Denne anvendelse er imidlertid kun dokumenteret hos astmapatienter i samtidig behandling med inhalationssteroider (ca. 800 $\mu\text{g/dgl.}$), og prisen er høj. Astmapatienter bør aldrig behandles med langtidsvirkende β_2 -agonist i monoterapi.

Anvendelse af langtidsvirkende β_2 -agonister til KOL bygger på væsentligt mindre dokumentation. Begge præparater har ved regelmæssig fast dosering en symptomatisk virkning – specielt på dyspnø og livskvalitet – men effekten er ikke sammenlignet med anden bronkodilaterende behandling. Anvendelse af formoterol »efter behov« har ingen dokumenteret virkning ved KOL.

De langtidsvirkende β_2 -agonister skal aldrig anvendes til akut behandling af astma eller KOL.

Antikolinergika

Ipratropium er det eneste lægemiddel i denne gruppe. Den hyppigste bivirkning er mundtørhed. En langsomt indsættende virkning gør ipratropium uegnet til behandling af akutte bronkospasmer. Til behandling af KOL har nogle un-

dersøgelser vist en bedre effekt af ipratropium end af både kort- og langtidsvirkende β_2 -agonister.

Kombinationspræparater til inhalation
Gruppen omfatter ipratropium i kombination med korttidsvirkende β_2 -agonist samt kombinationen af langtidsvirkende β_2 -agonist og inhalationssteroid.

Til behandling af akut svær astma – men ikke eksacerbation i KOL – synes kombinationen ipratropium/ β_2 -agonist mere effektiv end β_2 -agonist alene. Ingen undersøgelser retfærdiggør anden anvendelse til patienter med astma. Ved behandling af stabil KOL har enkelte undersøgelser vist en marginalt bedre effekt af kombinationen ipratropium/ β_2 -agonist end indholdsstofferne enkeltvis.

Kombinationen af langtidsvirkende β_2 -agonist og inhalationssteroid udgør et økonomisk fordelagtigt alternativ til astmapatienter, som i øvrigt er velbehandlede på en fast kombination af begge indholdsstoffer. En mulig forbedring i compliance ved anvendelse af én inhalator fremfor to har ikke vist at medføre en større klinisk effektivitet.

Teofyllin

Anvendeligheden begrænses af bivirkninger, som indtræder allerede ved lave terapeutiske koncentrationer. Teofyllin bør overvejende anvendes til patienter, hvor anden behandling ikke har vist sig tilstrækkelig eller ikke kan gennemføres.

Leukotrienantagonister

Montelukast er det eneste markedsførte præparat. Behandlingen er peroral og sjældent forbundet med bivirkninger. Montelukast har

kun dokumenteret virkning ved mild astma samt anstrengelsesudløst astma. *Præparatet skal ikke anvendes til KOL.*

Sammenlignende undersøgelser af leukotrienantagonister og inhalationssteroider (2-400 μ g dgl.) har vist samme forebyggende effekt over for eksacerbationer, men mindre effekt på lungefunktion, natlig opvågningen, forbrug af korttidsvirkende β_2 -agonist samt livskvaliteten hos patienter med mild til moderat astma.

Mukolytika

N-acetylcystein er det hyppigst anvendte mukolytikum og sjældent forbundet med alvorlige bivirkninger. Behandlingen har ingen dokumenteret effekt ved akutte eksacerbationer eller pneumoni. Kronisk anvendelse af N-acetylcystein synes at medføre en marginal reduktion i antallet af eksacerbationer ved KOL, men dokumentationen er endnu sparsom. Rygeophør bør forsøges først. Patienter, hvor behandlingen har vist at reducere antallet af eksacerbationer, kan opnå individuelt tilskud efter ansøgning til Lægemiddelstyrelsen.

Antibiotika

Ved akutte eksacerbationer af KOL anvendes først og fremmest kortvarig behandling med perorale glukokortikoider, men ved svært påvirket almentilstand og feber ($> 38^\circ\text{C}$) suppleres med antibiotika i form af fenoxy-metylpenicillin.

Andre behandlinger

Alle patienter med astma og KOL bør opfordres til rygeophør og tilbydes hjælp hertil. Alle patienter med KOL bør tilbydes vaccination mod influenza og pneumokokker.

Kronisk iltbehandling i mini-

mum 16 timer i døgnet til patienter med svær KOL og hypoxæmi medfører, at de kan opnå samme restlevetid som KOL-patienter med sammenlignelig lungefunktion uden hypoxæmi.

Inhalationsbehandling – aerosol, pulver eller forstøver?

Stort set alle inhalationspræparater kan fås som inhalationsaerosol eller i pulverinhalator. Korrekt anvendt adskiller de to administrationsmåder sig ikke klinisk betydeligt fra hinanden, men behandling med aerosoler er billigst. Korrekt anvendelse af aerosol er imidlertid ofte vanskelig. Modsat kræver mange pulverinhalatorer et relativt godt inspiratorisk flow for at afgive den korrekte dosis. Hvis dette er et problem, er aerosol i kombination med »spacer« det bedste alternativ. Ved behandling af ikke-akut sygdom har administration af inhalationsvæske via forstøver næppe terapeutiske fordele sammenlignet med korrekt anvendt pulverinhalator eller aerosol.

Steffen Thirstrup
Institut for Rationel Farmakoterapi

Jørgen Vestbo
Lungemedicinsk Klinik, H:S Hvidovre

Litteratur
Referenceliste kan fås ved henvendelse til Instituttet eller via hjemmesiden www.irf.dk.

Nyt middel mod fedme

Den 28. maj blev et nyt vægtreducerende lægemiddel markedsført.

Læs Institutkets vurdering på www.irf.dk.