

# På väg mot en mer individuell anpassad astmabehandling

## SAMMANFATTNING

Astma inte är *en* sjukdom utan *flera*. Betoning av att astmabegreppet rymmer många typer av astma återspeglas i det ökade intresset för att beskriva olika fenotyper av sjukdomen. I förlängningen ligger att vi bör anpassa astmabehandlingen så att den är optimal för den enskilda typen av astma. Under de senaste åren har intressanta studier kommit där det synsättet finns med, bland annat från Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute i USA.

I en sådan studie jämfördes periodisk behandling med inhalationssteroid med periodisk behandling med leukotrienantagonist hos förskolebarn med pipande, väsande andning vid förkylningar. Båda behandlingsalternativen minskade symtomens svårighet i måttlig grad. Båda hade störst förutsättning att fungera om barnet hade positivt astmaprediktivt index.

I en nyligen publicerad studie undersöks vilken tilläggsbehandling som är bäst när låg dos inhalationssteroid inte ger tillräcklig astmakontroll hos skolbarn. Tillägg av långverkande beta-agonist hade störst sannolikhet att ge bäst svar. Svaret varierade dock mellan de enskilda patienterna. Många hade sitt bästa svar på tillägg av leukotrienreceptor-antagonist eller ökning av steroiddosen. Detta understryker hur viktigt det är att följa svaret på en medicinändring och vid behov justera behandlingen.

Utmaningen inför den närmaste framtiden är att få fram behandlingsrekommendationer som mer baserar sig på klinisk fenotyp än på genomsnittspatienten. Detta nödvändiggör att studier designas så att man inte bara kan bedöma genomsnittspatientens svar utan också kan se på individuell respons.

GÖRAN WENNERGREN, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg  
LEIF BJERMER, Skånes universitetssjukhus, Lund

Behandling av astma ska som all annan terapi basera sig på vetenskap och beprövad erfarenhet. Den vetenskapliga dokumentationen baserar sig på resultat från randomiserade studier där det genomsnittliga svaret på ett preparat bedöms vara likvärdigt eller bättre än ett annat. När man sedan går på djupet i resultaten finner man att behandlingssvaret kan variera betydligt mellan de enskilda patienterna. Några, eller flertalet kan ha en god effekt, några ingen alls, medan det finns de som till och med svarar negativt på den prövade behandlingen. Patienterna är helt enkelt olika. Det som passar de flesta behöver inte nödvändigtvis passa alla. För att minska spridningen i behandlingsrespons görs i de flesta läkemedelsstudier en strikt patientselektion med ganska snäva inklusionskriterier. Följden blir att de patienter som används i läkemedelsstudier, vilka oftast görs av bolagen själva, bara representerar en liten fraktion av astmapopulationen. Som exempel kan nämnas att många astmastudier exkluderar patienter med samtidig rinit, trots att vi vet att de flesta patienter med astma har rinit samt att de flesta med rinit har en svårare kontrollerbar sjukdom (1).

Ett annat exempel är studier där man avser visa fördelen med tillägg av

långtidsverkande beta-2-agonist i astmabehandlingen. I dessa studier har man oftast som inklusionskriterium krav på uppvisande av god reversibilitet efter kortverkande beta-2-agonist, vanligen över 15%. I praktiken brukar det ge en genomsnittlig reversibilitet på klart över 20%, vilket naturligtvis bäddar för att man ska finna god effekt av den långverkande beta-agonisten (1, 2). Det finns därför anledning att omvärdera vår syn på hur behandlingsstudier bör utformas och hur resultaten bör presenteras. Under de senaste åren har vi också sett en ökad betoning på att astma inte är en sjukdom utan *flera*. Astmabegreppet rymmer många typer av astma. Detta är tydligt hos spädbarn och småbarn. Förkylningsastma (småbarnsastma, infektionsastma) och det som kommer att utveckla sig till «äkta» astma har samma symptom men är olika sjukdomar där patogenes och prognos skiljer sig åt (3). Separering av grupperna blir inte lättare av att luftvägsviroser är den huvudsakliga utlösaren av akuta obstruktiva besvär i dem båda (4).

På liknande sätt representerar astma hos äldre barn och vuxna med och utan allergisk sensibilisering olika typer av sjukdomen. I diagnosen problematisk, svår astma ryms flera sjukdomar som behöver skötas på olika sätt (5).

## GÖRAN WENNERGREN

är professor i pediatrik vid Göteborgs universitet och överläkare vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg.

## LEIF BJERMER

är professor i allergologi och lungmedicin vid Lunds universitet och överläkare vid Skånes universitetssjukhus, Lund.

## KONTAKTADRESS:

Göran Wennergren  
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus  
416 85 Göteborg  
goran.wennergren@pediat.gu.se

Leif Bjermer  
Skånes universitetssjukhus  
221 85 Lund  
leif.bjermer@med.lu.se



Nya studier som jämfört olika behandlingsalternativ vid astmasymtom hos småbarn understryker behovet av individuellt anpassad medicinering och vikten av att byta medicin om barnet inte svarar på den valda behandlingen. FOTO: COLOURBOX.COM

Betoningen av att astmabegreppet rymmer många typer av astmasjukdom återspeglas i det ökade intresset för att beskriva olika fenotyper av sjukdomen. Med fenotyp avses här en grupp av patienter där astman har gemensam klinisk karaktäristik.

I förlängningen ligger att vi bör försöka anpassa astmabehandlingen så att den är optimal för den enskilda typen av astma. Under de senaste två–tre åren har intressanta studier kommit där det synsättet finns med. Vi lyfter här bland annat fram två amerikanska multicenterstudier som genomförts inom ramen för the Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute (6, 7).

### Behandling av virusutlöst astma hos förskolebarn

Hos spädbarn och småbarn har vi inte de goda behandlingsresultat med inhalationssteroider som vi som regel har hos de äldre barnen (8). Orsaken är att hos de yngsta barnen dominerar förkylningsastma. Där har vi snarare en neutrofil inflammation i luftvägarna till skillnad från den eosinofila inflammationen som vi har hos barnen med allergisk astma (9, 10).

I många länder är man till och med

tveksam till att använda diagnosen astma hos förskolebarn. För den åldersgruppen föreslog en arbetsgrupp inom European Respiratory Society för ett par år sedan i stället begreppen «episodic viral wheeze» (besvär enbart vid virusepisoder) och «multiple-trigger wheeze» (besvär även mellan virusepisoderna) (11). «Episodic viral wheeze» motsvarar närmast den övergående förkylningsastma medan «multiple-trigger wheeze» ofta utvecklas till «äkta» astma med allergisk sensibilisering.

Avseende behandling lyfter ERS-rapporten fram intermittent behandling med leukotrienantagonist vid «episodic viral wheeze» medan inhalationssteroider är förstahandsval vid «multiple-trigger wheeze».

Vilken terminologi vi än använder är virusutlösta besvär av astmatyp ett stort kliniskt problem hos småbarn och en utmaning till att få bättre behandling. Det var därför glädjande att nätverket CARE jämförde de två huvudalternativen till behandling i en multicenterstudie (6). Periodisk behandling med inhalationssteroid (budesonid) jämfördes med periodisk behandling med leukotrienantagonist (montelukast) hos förskolebarn med pipande, väsende andning vid förkylningar. Föräldrarna startade

medicinering vid första tecken på förkylning. Alla barn inklusive en placebogrupp fick salbutamol som luftrörsvidgare. Barnens ålder var 1–5 år.

Behandlingen ökade inte andelen besvärsfria dagar men båda behandlingsalternativen minskade symptomsvårighet i måttlig grad. Sammanvägd symptom-score minskade till exempel med 25–30%. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan budesonid- och montelukast-grupperna.

Både budesonid och montelukast hade störst förutsättning att fungera om barnet hade positivt astmaprediktivt index, det vill säga astma hos förälder, atopiskt eksem, allergisk sensibilisering, förhöjda eosinofiler i blod eller besvär mellan virusinfektionerna (12–14). Vid negativt astmaprediktivt index, det vill säga renodlad infektionsastma, sågs en siffermässig förbättring men effekten var inte signifikant. Möjligen berodde detta på att studien inte hade tillräcklig power för att klara sub-analyser. En annan tänkbar förklaring är att det kan ha funnits en större andel «non-responders» i undergruppen med negativt astmaprediktivt index.

En slutsats som kan dras av både ERS-rapporten och Bacharier-studien är att man måste utvärdera om barnet



FOTO: COLOURBOX.COM

Tilläggsbehandling med långverkande beta-agonist ger oftast bäst resultat om inte låg dos inhalationssteroid ger tillräcklig astmakontroll hos skolbarn. Men många hade i stället bäst nytta av tillägg av leukotrienreceptor-antagonist eller en ökning av steroiddosen.

svarar på vald behandling. Om inte, så bör man byta och pröva om ett annat alternativ fungerar bättre.

Både ERS-rapporten och den amerikanska studien har påverkat de nya guide-lines som nu kommer ut. Bland annat har de vägts in i de svenska barnallergologernas uppdaterade behandlingsrekommendationer från 2009 (15).

### Tillägg när låg dos steroid inte räcker

Vilken tilläggsbehandling är bäst när låg dos inhalationssteroid inte ger tillräcklig astmakontroll hos skolbarn? CARE-nätverket har försökt klarlägga det i en studie som publicerades i New England Journal of Medicine i våras (7). Barnen var 6 till 17 år och hade inte tillfredställande kontroll av astma med flutikason 100 4g x 2. Tre alternativa medicinändringar jämfördes:

1. Tillägg av långverkande beta-agonist, LABA-tillägg (flutikason 100 4g + 50 4g salmeterol x 2)
2. Tillägg av leukotrienreceptor-antago-

- nist, LTRA-tillägg (flutikason 100 4g x 2 + montelukast 5 eller 10 mg x 1)
3. Ökning av steroiddosen, steroid-tillägg (flutikason 250 4g x 2)

Barnen hade de tre alternativen i 16 veckor vardera. Tillägg av långverkande beta-agonist hade störst sannolikhet att ge bäst svar. Minst lika intressant var dock att svaret varierade mellan barnen. Många barn hade sitt bästa svar på tillägg av leukotrienreceptor-antagonist eller ökning av steroiddosen.

I den parvisa jämförelsen av LABA-tillägg gentemot LTRA-tillägg, hade 52% bättre svar med LABA-tillägg medan 34% hade bättre svar med LTRA-tillägg,  $p=0,02$ . Vid jämförelsen LABA-tillägg mot steroid-tillägg hade 54% bättre svar med LABA-tillägg medan 32% blev bäst med steroid-tillägg,  $p=0,004$ . LTRA-tillägg och steroid-tillägg var likvärdiga när de jämfördes med varandra.

Detta understryker hur viktigt det är att följa svaret på en medicinändring och vid behov justera behandlingen. Hos det enskilda barnet var det svårt att

förutsäga vilket tilläggsval som skulle fungera bäst.

Att LABA-tillägg kom bättre ut än steroid-tillägg är inte så konstigt med tanke på att steroiderna har en dos-responskurva som är brant i början och därefter är flack. Detta innebär att det mesta av steroidernas effekt kommer redan vid låg dos.

### Styrkor och obesvarade frågor

En styrka med de två studierna från CARE-nätverket är att studieupplägg, dataredovisning och tolkning av resultaten görs fristående från läkemedelsindustrin. Ytterligare en styrka är att studierna jämför de viktiga behandlingsalternativen «head-to-head». Vidare försöker man reda ut hos vilka patienter behandlingen har störst sannolikhet att lyckas, även om man inte lyckas besvara de frågorna fullt ut. Där finns alltså kvarstående utmaningar. Utmaningen inför den närmaste framtiden är att få fram behandlingsrekommendationer som mer baserar sig på klinisk fenotyp än på genomsnittspatienten. Detta nödvändiggör att studier designas så att man inte bara kan bedöma genomsnittspatientens svar utan också kan se på individuell respons.

## Referenser

1. Bjermer L. Evidence-based recommendations or «Show me the patients selected and I will tell you the results». *Respir Med* 2006; suppl: 17–24.
2. Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N, Moffat M, Versnel J, Shanahan ER, Hillyer EV, Tunsäter A, Bjermer L. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med* 2008; 102: 1681–93.
3. Goksör E, Åmark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood – what happens then? *Acta Paediatr* 2006; 95: 471–8.
4. Lødrup Carlsen KC, Wennergren G. Asthma and allergy in childhood: Prediction and early diagnosis. In: *Allergy Frontiers: Therapy and Prevention*. Volume 5. Editors Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser LJ. Springer, Tokyo 2009. pp. 365–77.
5. Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen KC, Wennergren G, de Benedictis FM, Melén E, Paton J, Wilson N, Carlsen KH. Problematic severe asthma in children: not one problem but many. *Eur Respir J* 2010; 36: 196–201.
6. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szefer SJ, Martinez FD, Lemanske RF Jr, Sorkness CA, Bloomberg GR, Morgan WJ, Paul IM, Guilbert T, Krawiec M, Covar R, Larsen G, Mellon M, Moss MH, Chinchilli VM, Taussig LM, Strunk RC, for the Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1127–35.
7. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, Strunk RC, Szefer SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Covar RA, Guilbert TW, Larsen G, Morgan WJ, Moss MH, Spahn JD, Taussig LM; Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010; 362: 975–85.
8. Wennergren G, Strannegård I-L. Asthma hospitalizations continue to decrease in schoolchildren but hospitalization rates for wheezing illnesses remain high in young children. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1239–45.
9. Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, Schock BC, Taylor R, Gallagher T, Ennis M, Shields MD. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1027–35.
10. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: 1533–40.
11. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, de Jongste JC, Eber E, Everard ML, Frey U, Gappa M, Garcia-Marcos L, Grigg J, Lenney W, Le Souëf P, McKenzie S, Merkus PJ, Midulla F, Paton JY, Piacentini G, Pohunek P, Rossi GA, Seddon P, Silverman M, Sly PD, Stick S, Valiulis A, van Aalderen WM, Wildhaber JH, Wennergren G, Wilson N, Zivkovic Z, Bush A. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096–110.
12. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403–6.
13. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, Larsen G, Lemanske RF, Liu A, Mauger DT, Sorkness C, Szefer SJ, Strunk RC, Taussig LM, Martinez FD. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282–7.
14. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Jul 10. [Epub ahead of print].
15. Svenska Barnläkarföreningens sektion för barn- och ungdomsallergologi. Underhållsbehandling av astma hos barn. PM nr D 10. [http://www.barnallergi-sektionen.se/stenciler\\_nya06/](http://www.barnallergi-sektionen.se/stenciler_nya06/)