

Detta dokument är tänkt att kompletteras med ett särskilt patientformulär (Case Report Form, CRF) för att möjliggöra registrering i ett nationellt register för svår astma hos barn. Dokumentet är ett tillägg till nuvarande riktlinjer om underhållsbehandling av astma hos barn (D 10).

Preparat och behandlingar att använda på steg 5 (utan inbördes rangordning):

Airsonett

Anti-IgE

Azitromycin

Systemiska steroider

Teofyllin

Tiotropium

Airsonett

Bakgrund

Behandling med Airsonett bygger på principen att minskad exponering för luftvägsallergen resulterar i minskad bronkiell inflammation och förbättrad sjukdomskontroll hos patienter som är sensibiliserade mot perenna luftvägsallergen (Custovic A, et al 1998). Sängmiljön innehåller ofta stora mängder allergen (Almqvist C, et al 1999). Airsonett verkar genom att skapa en allergenfri zon runt den sovande patientens andningsvägar genom ett kontinuerligt, laminärt flöde av temperaturreglerad, partikelfri luft.

Idag har drygt 300 patienter studerats i två olika randomiserade placebokontrollerade publicerade studier. I båda studierna gavs behandlingen i tillägg till övrig behandling. Patienterna i den första, mindre studien (22 patienter) var mellan 12 och 33 år gamla och hade okontrollerad astma med minst 400 µg budesonid eller motsvarande. Patienterna i den större studien (282 patienter) var mellan 7 och 70 år och behandlades med minst 100 µg budesonid. Båda studierna visar samstämmigt signifikanta positiva effekter i form av minskad bronkiell inflammation och ökad sjukdomsrelaterad livskvalitet (Pedroletti C, et al 2009, Boyle RJ, et al 2012).

Vilka patienter lämpar sig för behandlingen?

Evidensen är fortfarande begränsad. Behandlingen kan prövas under en 3–6 månaders period hos patienter med verifierad perenn luftvägsallergi och en okontrollerad astma trots läkemedelsbehandling steg 4.

Utredning

Då dessa patienter har en klart nedsatt livskvalitet och då det rör sig om betydande kostnader för behandlingen är det viktigt att patienterna blir ordentligt utredda.

Behandling

Behandlingen bör centraliseras till större kliniker och förskrivas av barnallergolog med stor erfarenhet. Alla patienter skall noggrant utvärderas före och efter prövoperioden.

Biverkningar

Några egentliga medicinska biverkningar har inte registrerats.

Utvärdering

Utvärdering rekommenderas efter 3 månaders behandling. Om ingen behandlingseffekt kan konstateras är det osannolikt att denna skulle uppkomma senare. Vid viss effekt kan ytterligare en 3-månadersperiod testas.

Referenser

1. Custovic A, et al. Allergen avoidance in the treatment of asthma and atopic disorders. *Thorax* 1998; 53: 63-72.
2. Almqvist C, et al. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(6): 1002-4.
3. Pedroletti C, et al. Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: A double-blind randomized cross-over trial. *Respir Med* 2009; 103(9): 1313-9.
4. Boyle RJ, et al. Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012; 67(3): 215-21.

Anti-IgE (Xolair®)

Bakgrund

Omalizumab är en monoklonal IgG-antikropp som introducerades internationellt för drygt 10 år sedan. Antikroppen binder till cirkulerande IgE-antikroppar, vilket leder till en påtaglig minskning av fritt IgE i serum.

Den vetenskapliga dokumentationen av behandlingseffekten är sammantaget av god kvalitet med flera randomiserade kontrollerade studier, men studier av barn i åldersintervallet 6–12 år är begränsat jämfört med studier av vuxna. Studierna visar minskad risk för exacerbationer, minskat steroidbehov, ökad symtomkontroll och viss effekt på livskvalitet. Förbättringen av lungfunktionen är i flertalet studier liten eller måttlig.

Under senare år har den kliniska erfarenheten ökat och den samlade bedömningen är att samtidig förekomst av annan svår atopisk sjukdom än svår allergisk astma – födoämnesallergi, eksem eller svår rinokonjunktivit – kan öka indikationen och ge förbättrad sjukdomskontroll även på dessa tillstånd.

Vilka patienter lämpar sig för behandlingen?

Indikation finns för allergisk astma från 6 års ålder i de fall då astmakontroll inte uppnås trots användning av höga doser inhalationssteroid och samtidig behandling med långverkande beta₂-agonist (LABA) (=steg 4 i behandlingstrappan). I den lägre åldersgruppen ska kombinationen höga doser inhalationssteroid + antileukotrien kunna likställas med kombinationen höga doser inhalationssteroid + LABA.

Behandling

Omalizumab ges som subkutana injektioner med intervall på 14 till 28 dagar. Dosen beräknas från serum-IgE-nivån som uppmäts hos patienten före behandlingsstarten. För närvarande finns doseringsschema (se FASS) för uppmätta IgE-nivåer upp till 1300 iU/l.

Biverkningar

Biverkningsprofilen bedöms som god med något högre frekvens av rapporterade biverkningar vid behandling med omalizumab jämfört med placebo. Biverkningarna är företrädesvis lindriga, men enstaka överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi och serumsjuka finns rapporterade.

Utvärdering

Utvärdering av behandlingsresultat efter inledd behandling med omalizumab är viktig dels på grund av de höga behandlingkostnaderna men också på grund av tidsåtgången för familj och patient. Enligt rekommendation skall behandlingsresultatet utvärderas efter cirka 12 veckor eftersom det bedöms ta den tiden tills effekten uppnås genom nedreglering av högaffinitets-IgE-receptorn (FCεRI) på inflammatoriska celler (främst mastceller och basofiler).

Utvärdering bör göras av astmasjukdomens alla delar: symtom (till exempel med ACT), inflammation (FeNO, eventuellt eosinofiler i blod), lungfunktion samt livskvalitet.

Referenser

McKeage K. Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs* 2013; 73(11): 1197-212.

Kulus M, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(6): 1285-93.

Milgrom H, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108(2): E36.

Busse WW, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011; 364(11): 1005-15.

Milgrom H, et al. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(1): 163-9.

Azitromycin

Bakgrund

Azitromycin räknas som en makrolid liksom till exempel erytromycin och clarithromycin.

Att kronisk astma delvis kan orsakas av persisterande infektion/kolonisering i bronker med mycoplasma/chlamydia pneumoniae kunde visas på 1990-talet med effekt på astma när infektionen behandlades med makrolid (Hahn et al, 1995). Detta ledde till att man provade makrolider vid behandling av svår astma. Den steroidsparande effekt som kunde visas vid behandling av svår kronisk astma med makroliden troleandomycin (gäller även clarithromycin) berodde dock snarast på att preparatet höjde serumkoncentrationen av inhalationssteroiden.

Makroliders antimikrobiella effekt utövas genom avdödande av patogena bakterier framför allt mykoplasma, hämning av biofilmbildningen hos bland annat Pseudomonas aeruginosa, samt genom gynnsam påverkan av bakteriefloran i luftvägen. Makrolider har även visats ha antiinflammatorisk och immunmodulerande effekt genom att minska slemproduktion via hämning av neutrofil elastas, genom hämning av proinflammatoriska mediatorer (i första hand interleukin 5 och 8) och genom stimulering av alveolära makrofagers fagocytos av neutrofila celler. Makrolider har även positiv påverkan på kronisk rino-sinusit och nasal polypos (Brusselle GG and Joos G 2014).

I flera studier inkluderande mest vuxna patienter har långtidsbehandling med azitromycin 3 ggr/v prövats och framför allt medfört en signifikant minskning av antalet exacerbationer och en gynnsam effekt på livskvalitet. Lungfunktionsförbättringar varit mer begränsade, medan gynnsam effekt på bronkiell hyperreaktivitet visats i någon studie (Ekici A, et al 2002).

Dessa studier har i första hand visat att azitromycinbehandling har en plats i ett urval av patienter med svår kronisk astma där man misstänker/påvisat ett inslag av neutrofil inflammation, möjligen i kombination med eosinofil inflammation, då positiv effekt i en studie sågs i subgruppen med normala eosinofiler i blod (Brusselle GG, et al 2013), och då man i barnstudier sett att förbättringen av astma vid azitromycinbehandling var förknippad med en sänkt andel neutrofiler i sputum.

Tänkbar gynnsam effekt måste också vägas mot biverkningsrisken för azithromycin som, förutom risk för överkänslighet och utveckling av mikrobiell resistens, omfattar ovanliga men svåra fall av levertoxicitet som kan dyka upp under de första behandlingsveckorna. Azithromycin kan även påverka QT-intervallet varför det föreslagits att EKG skall göras innan behandlingsstart och att kombination med andra QT-intervallpåverkande läkemedel skall undvikas. Även ototoxicitet har påvisats i vissa fall vid kronisk behandling.

Vilka patienter lämpar sig för behandlingen?

Svårkontrollerad astma, ofta med slembildning, där man misstänker/påvisar inslag av neutrofil inflammation. Inflammationsmönstret bör om möjligt kartläggas med bronkoskopi och BAL, men återkommande infektionsproblematik liksom bronkiektasier stärker indikationen.

Behandlingsalternativet gäller därmed i första hand tonåringar med svår kronisk astma med infektions- och sleminslag, med misstänkt eller i BAL-vätska (eventuellt i sputum) påvisad neutrofil inflammation men utan tecken på huvudsakligen allergisk och eosinofil astma som högt FeNO, ökad mängd eosinofiler eller påvisad exogen allergi.

Utredning

Symtomgradering med lämpligt instrument, t ex AKT. Lungfunktion samt kartläggning av inflammationsmönster med B-eosinofiler, FeNO. Sputumodling, samt om möjligt bronkoskopi med BAL. Lungröntgen alt CT-thorax för kartläggning av ev bronkiektasier och lungskador. EKG och leverprover. Samt ev livskvalitetsprotokoll (QALY-formulär).

Behandling

10 mg/kg tre gånger per vecka (måndag-onsdag-fredag), max 500 mg tre gånger per vecka.

Utvärdering

Inom 2-6 månader av livskvalitet (QALY), antal exacerbationer, AKT, lungfunktion, medicineringsbehov, skol/arbetsfrånvaro? Registrera biverkningar, ev leverprover.

Förbättring ses vanligen inom 1-2 månader och då framförallt som minskade symtom och minskad slembildning. Inte sällan ses även en förbättring av lungfunktionen. Ofta kan ett utsättningsförsök göras efter 2-6 månader då den ökade astmakontrollen kan ha berott på att man fått kontroll på en lågvirulent infektion eller biofilmsformation.

Vid mer kroniska besvär, liksom vid inslag av bronkiektasier, kan långtidsbehandling bli aktuell.

Referenser

Hahn DL. Treatment of chlamydia pneumoniae in adult asthma: a before-after trial. J Fam Pract 1995; 41: 345-51.

Brusselle GG, Joos G. Is there a role for macrolides in severe asthma? Curr Opin Pulm Med 2014, 20: 95-102.

Ekici A, et al. Effect of azithromycin on the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with mild asthma. J Asthma 2002; 39(2): 181-5.

Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax 2013; 68(4): 322-9.

Robinson PD, van Asperen P. Newer treatments in the management of pediatric asthma. Pediatr

Drugs 2013, 15: 291-302.

Jaffe A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:464-73.

Xepapadaki P, et al. Atypical bacteria and macrolides in asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2008, 3(4): 111-6.

Payne D, Bush A. Phenotype-specific treatment of difficult asthma in children. *Pediatr Resp Rev* 2004; 5: 116-23.

Lin SH, et al. Azithromycin inhibits IL-5 production of T helper cells from asthmatic children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156: 179-86.

Strunk RC, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1138-44.

Hahn DL, et al. Azithromycin for bronchial asthma in adults. *J Am Board Fam Med* 2012; 25: 442-59.

Piacentini GL, et al. Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: A preliminary report. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 194-8.

Systemiska steroider

Bakgrund

Systemiska steroider har i många år använts vid svår astma. Det finns sannolikt större klinisk erfarenhet än vetenskapligt underlag för hur väl behandlingen fungerar, vilken patientkategori som bör behandlas och vilka doser och dosregimer som är mest optimala. I takt med att behandlingsalternativen vid svår astma blivit fler och effektivare, har också behovet av systemiska steroider i underhållsbehandling av svår astma minskat.

Vilka patienter lämpar sig för behandlingen?

Även om målet idag, liksom tidigare, är att i möjligaste mån finna en effektiv astmabehandling utan systemiska steroider, kan det i undantagsfall finnas tillfällen då systemiska steroider kan behövas. Det kan till exempel gälla i ett övergångsskede, för att få snabb kontroll på astmasjukdomen innan man nått full behandlingseffekt av annan insatt behandling. Vid behandling av hypereosinofila astmatillstånd, det vill säga alla steg från hypereosinofil astma (B-eosinofiler > 1-1,5 x 10⁹/L eller BAL-eosinofiler > 25 %) till Churg-Strauss syndrom, är ofta systemiska steroider nödvändiga för att kontrollera sjukdomen.

Behandling

Säkra dosrekommendationer finns inte, men vid svår astma diskuteras en startdos om 0,5

mg/kg, med succesiv nedtrappning till lägsta möjliga underhållsdos. Högre startdos kan krävas vid behandling av hypereosinofila astmatillstånd.

Läsrekommendation: Bush A, et al, ERJ 2011.

Referenser

1. Bush A, Pedersen S, Hedlin G, Baraldi E, Barbato A, de Benedictis F, et al. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? Eur Respir J 2011; 38(4): 947-58.

Teofyllin (Theo-Dur®)

Bakgrund

Teofyllin har använts i många år för behandling av astma hos såväl barn som vuxna, men preparatet har på senare tid fått en undanskymd plats då nyare astmaläkemedel, framför allt inhalationssteroider, visat sig vara betydligt effektivare och mindre behäftade med biverkningar. Preparatet har likväl en väldokumenterad effekt vid astma, även om flertalet av studierna är av äldre datum (Bush A, Zar HJ 2011). I äldre studier och behandlingsrekommendationer har teofyllin doserats så att man fått serumkoncentrationer på 55–110 µmol/L. Vid dessa serumkoncentrationer ses såväl bronkdilaterande som anti-inflammatorisk effekt, men också betydande risk för biverkningar. Nyare studier visar dock att anti-inflammatoriska effekter ses redan vid låga serumkoncentrationer, motsvarande cirka 30 µmol/L och lägre. Vid denna koncentration ses ingen eller obetydlig bronkdilaterande effekt men risken för biverkningar är betydligt lägre. Mekanismerna bakom de anti-inflammatoriska effekterna är inte fullständigt kartlagda, men nedreglering av inflammationsgener och synergistiska effekter med inhalationssteroider diskuteras (Barnes PJ 2006, Bush A et al 2011, Barnes PJ 2013). En förstärkt effekt av inhalationssteroider har också visats i en ny randomiserad kontrollerad studie (Nie H et al 2013).

Vilka patienter lämpar sig för behandlingen?

Barn med svår kronisk astma, där man misstänker att inflammationen inte är under kontroll trots behandling med inhalationssteroider +/- leukotrienreceptorantagonist enligt steg 4 i behandlingstrappan.

Utredning

Ingen specifik utredning krävs men kvarstående kronisk inflammation i bronkbiopsier stärker indikationen.

Behandling

Theo-Dur morgon och kväll i halv rekommenderad FASS-dos. Justera dosen efter koncentration

enligt ovan. I de doser som rekommenderas är koncentrationsbestämning inte nödvändig enligt FASS, men kan ändå rekommenderas efter cirka 2 veckor för kontroll att koncentrationen är på lämplig nivå, det vill säga varken för hög eller för låg. Cirka 30 $\mu\text{mol/L}$ är en ofta rekommenderad nivå även om vissa av de anti-inflammatoriska effekterna kan ses redan vid lägre nivåer. Högre nivåer ger inte bättre anti-inflammatorisk effekt, endast ökad risk för biverkningar.

Utvärdering

Behandlingseffekten kan dröja flera månader då effekten är anti-inflammatorisk, eventuellt via potentiering av steroideffekten. En uppföljningstid på 4-6 månader behövs ofta för utvärdering.

Referenser

1. Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(2): 115-21.
2. Barnes PJ. Drugs for asthma. *Br Journal Pharmacol* 2006; 147 Suppl 1: S297-303.
3. Bush A, Pedersen S, Hedlin G, Baraldi E, Barbato A, de Benedictis F, et al. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? *Eur Respir J* 2011; 38(4): 947-58.
2. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): 901-6.
5. Nie H, Zhang G, Liu M, Ding X, Huang Y, Hu S. Efficacy of theophylline plus salmeterol/fluticasone propionate combination therapy in patients with asthma. *Respir Med* 2013; 107(3): 347-54.

Tiotropium (Spiriva®)

Bakgrund

Kortverkande anti-kolinergika har används vid astma i många år, men vanligen som tillägg till beta₂-agonister vid akut exacerbation av astma, eller som "vid behovs-medicinering" till de som får besvärande biverkningar av beta₂-agonister. Nya långverkande anti-kolinergika har också provats som tillägg till underhållsbehandling vid dåligt kontrollerad måttlig-till-svår astma hos vuxna, där man enligt systematiska översikter i flera studier finner effekt i form av förbättrad lungfunktion (Befekadu E, et al 2014). De olika studierna visar också, i olika grad och omfattning, viss reduktion av FeNO, bättre astmakontroll, färre exacerbationer (numeriskt), längre tid till svår exacerbation och färre svåra exacerbationer. Några välkontrollerade studier på barn är ännu inte publicerade.

Urval

Eftersom det inte finns några studier på barn, och då preparatet enbart är registrerat för vuxna (> 18 år), får informationen baseras på den begränsade kliniska erfarenhet som finns. Hos barn

har preparatet i Sverige framförallt använts som tilläggsbehandling, när tonåringar med astma har kvarstående ansträngningsutlösta besvär trots adekvat inflammationskontroll och regelbunden behandling med långverkande beta₂-agonist.

Preparatet har också med positiva erfarenheter använts till tonåringar med bronkopulmonell dysplasi. De har inte sällan symptomgivande bronkiell hyperreaktivitet med besvär vid till exempel ansträngning, och reversibilitet av beta₂-agonist, trots att inflammation inte kunnat påvisas eller att inflammationen är under god kontroll.

Utredning

Inflammationsmarkörer och lungfunktionsmätning med reversibilitetstest. Vid behov även provokationstest (ansträngning, torrluft eller mannitol).

Utvärdering

Klinisk bedömning, där den subjektiva nyttan bör vara vägledande. Förbättring av lungfunktion ger ytterligare stöd för att behandlingen kan vara till nytta, men är inget ensamt stöd för fortsatt behandling.

Behandling

Dosrekommendation kan inte ges då Spiriva inte är registrerat för barn. Klinisk erfarenhet är dock att "vuxendos" enligt FASS har kunnat användas till ungdomar.

Referenser

1. Befekadu E, Onofrei C, Colice GL. Tiotropium in asthma: a systematic review. J Asthma Allergy 2014; 7: 11-21.