

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

patienter over 12 år. Behandlingen kan reducere antallet af astmaanfald og forbedre livskvaliteten for astmatikerne. Behandlingen er forholdsvis dyr og bør administreres af speciallæger med kendskab til allergidiagnostik og behandling af astma. Studier har vist, at omalizumab har et potentiale til at forbedre behandlingen af bl.a. allergisk rinitis og muligvis sikkerheden ved den specifikke immunterapi. Effekten af omalizumabbehandlingen bør vurderes efter fire måneder, og hvis ikke patienten har oplevet effekt af behandlingen, bør den seponeres.

Flere studier må vise, om omalizumab har effekt på andre organsystemer, hvor IgE spiller en rolle eksempelvis allergiske hud- og øjensygdomme.

Korrespondance: Lars Christian Laursen, Medicinsk Afdeling J106, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: lclausen@dadlnet.dk

Antaget: 27. juni 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

- Ulrik CS, Frølund L, Hermann C et al. Diagnostik og behandling af asthma bronchiale hos voksne. Klaringsrapport. Ugeskr Læger 2002;164(suppl 3).
- GINA Guidelines: [www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&iintId=60/april/2006](http://www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&iintId=60/april/2006).
- Malling H-J. Fortsat tvivl om Xolair. Dagens Medicin 2006; nr.13, 21. april.
- Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309-16.
- Bousquet J, Cabrera P, Berkman N et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy 2005;60:302-8.
- Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.
- Oba Y, Salzman G A. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2004;114: 265-9.
- Scientific Discussion, EMEA 24/04/2006. [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm)
- Casale TB, Busse WW, Kline JN et al, Immune Tolerance Network Group. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2006;117:134-40.

## Nyere principper og muligheder inden for astmabehandling

Læge Julie H. Janner & overlæge Charlotte Suppli Ulrik

Hvidovre Hospital, Hjerte-lungemedicinsk Afdeling

Hjørnesteinen i behandlingen af astma er inhalationssteroid (ICS), og med fast forebyggende behandling kan langt de fleste patienter med astma opnå god sygdomskontrol. På trods af dette viser en række undersøgelser, at mange patienter med astma ikke opnår de behandlingsmål, der er defineret i de kliniske retningslinjer [1, 2], og der er derfor behov for tiltag, der kan sikre, at flere patienter fremover opnår god astmakontrol. Formålet med denne artikel er kort at gennemgå nyere principper og muligheder, der potentielt kan give behandlingen af astma et tiltrængt løft i de kommende år.

### Optimal – eller bedst mulig – astmakontrol

Behandlingsmålet er her opfyldelse af alle kriterierne for god astmakontrol iht. GINA-guidelines (Tabel 1) [1]. Behandlingsprincippet er belyst i en kontrolleret undersøgelse (n = 3.421) [3], hvor patienterne blev randomiseret til ICS og langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist (LABA) eller ICS alene i 12 måneder. Dosis af ICS blev løbende optrappet indtil optimal kontrol eller maksimal dosis ICS (fluticason 1 mg pr. dag) i første del af undersøgelsen, og i anden del af undersøgelsen var ICS-dosis

konstant. I de to behandlingsarme blev gennemsnitligt 72% af patienterne behandlet med maksimal dosis ICS i anden del af undersøgelsen, og behandlingen blev ikke efterfølgende nedtrappet.

Undersøgelsens vigtigste fund er, at tæt på 75% af patienterne kunne opnå god astmakontrol, og dette bør naturligvis afspejles i forventningerne hos både læger og patienter. Hovedparten af effekten skyldtes behandling med ICS, mens der var et mindre – signifikant – bidrag fra LABA (salmeterol), hvilket understreger, at ICS er førstevalg – og hjørneste – i behandlingen af astma.

### Symptomguidet astmabehandling

Hypotesen bag dette behandlingsprincip er umiddelbar justering af den antiinflammatoriske behandling, når den tilgrundliggende inflammation forværres, og samtidig opnåelse af

Tabel 1. Kriterier for optimal astmakontrol [1].

Minimale/ingen symptomer, inkl. natlige symptomer
Ingen akutte anfald/eksacerbationer
Ingen akutte lægekontakter
Minimalt behov for pro necessitate-medicin
Ingen begrænsninger i fysisk aktivitet
Normal (bedst mulig) lungefunktion
Minimale (ingen) bivirkninger af behandlingen

hurtig symptomlindring for derigennem at opnå bedre astmakontrol, inkl. færre eksacerbationer. Patienterne behandles derfor med en inhalator indeholdende ICS og en hurtigtvirkende LABA (formoterol) både til vedligeholdelsesbehandling og pro necessitate. I flere kontrollerede undersøgelser af dette behandlingsprincip – med op til 12 måneders behandling – var det primære effektmål tid til første svære eksacerbation, defineret som forværring i sygdommen, der førte til indlæggelse/skadestuebesøg, peroral kortikosteroidbehandling eller morgen *peak flow* < 70% af udgangsværdien i to på hinanden følgende dage. Undersøgelserne viser samstemmende, at tiden til første svære eksacerbation forlænges [4, 5]. Desuden viser undersøgelserne, at behandlingsprincippet generelt bedrer astmakontrollen, inkl. *peak flow*-niveauet og dage med behov for systemisk kortikosteroidbehandling [4, 5].

Undersøgelsesernes vigtigste resultat er, at behandlingsprincippet selv med en relativt lav daglig dosis af ICS kan reducere risikoen for svære eksacerbationer betydeligt hos patienter med sværere astma, hvorimod de publicerede undersøgelser ikke har dokumenteret, at princippet bedrer kompliance med den faste forebyggende behandling.

#### Omalizumab (antiimmunglobulin E)-behandling ved svær allergisk astma (GINA IV)

Op til 5% af populationen af astmapatienter har svær persisterende astma (grad IV) [1]. En del af disse patienter har daglige symptomer, nedsat lungefunktionsniveau og recidiverende eksacerbationer trods relevant behandling [1] og har derfor et uopfyldt behov for yderligere behandling mhp. at opnå bedre astmakontrol.

Ved allergisk astma (og rinitis) spiller specifikke immunglobulin (Ig)E-antistoffer over for inhalationsallergener og dermed type 1-reaktionen en væsentlig rolle for initieringen og vedligeholdelsen af inflammationen i luftvejene.

Omalizumab, der administreres subkutant, er et rekombinant humaniseret monoklonalt anti-IgE-antistof, der bindes til den konstante (Fc) del af frit IgE, hvorved IgE ikke kan bindes til receptorerne på effektorcellerne. Behandlingen medfører både en reduktion af frit IgE i serum og en nedregulering af IgE-receptorerne på effektorcellerne [6].

I alle publicerede kliniske studier er omalizumab givet som tillægsbehandling til i øvrigt optimeret astmabehandling i 28-52 uger [7, 8]. I INNOVATE-studiet [7] inkluderede man 482 patienter i alderen 12-79 år med svær persisterende allergisk astma, forceret udånding i første sekund (FEV<sub>1</sub>) < 80% af forventet værdi og svære eksacerbationer inden for de seneste 12 måneder trods behandling med højdosis ICS og LABA, og patienterne blev randomiseret til omalizumab eller placebo i 28 uger. Hyppigheden af svære eksacerbationer blev reduceret fra 0,92 på placebo til 0,74 på omalizumab (p = 0,153), men efter justering for præinklusionseksacerbationshyppighed påvistes der en signifikant forskel mellem de to behandlingsgrupper, hhv. 0,91 og 0,68 (p = 0,04); og *number needed to treat*

(NNT) pr. år for at undgå en klinisk signifikant eksacerbation var 2,2. Derudover påvistes i undersøgelsen en halvering i antallet af svære eksacerbationer (lungefunktion < 60% af personligt bedste niveau) i omalizumabgruppen (p = 0,002), og også her var NNT pr. år 2,2. Desuden havde omalizumab signifikant positiv effekt på astmarelateret livskvalitet, morgen *peak flow*, astmasymptomscore og antallet af akutte besøg i lungeambulatoriet, men ingen signifikant effekt på hospitalsindlæggelser og skadestuebesøg. Både patienternes og lægernes overordnede vurdering viste, at betydelig flere omalizumabbehandlede patienter end ikke omalizumabbehandlede patienter havde opnået markant bedre astmakontrol.

I en oversigt af *Bousquet et al* [9] er der samlet data fra yderligere syv studier, hvoraf fem var placebokontrollerede, af op til 52 ugers varighed. I alt omfattede studierne 4.308 patienter, heraf 2.511 behandlet med omalizumab, hvoraf 93% havde svær persisterende astma iht. GINA [1], og her påvistes behandlingseffekter på niveau med ovennævnte. I flere af studierne har man desuden påvist, at forbruget af ICS kan reduceres med omalizumabbehandling [6, 8].

I en Cochrane-analyse [10] er der set på data for en blandet gruppe af patienter med mild til svær persisterende astma, og her konkluderes det, at omalizumab sammenlignet med placebo har en beskedne effekt på hyppigheden af eksacerbationer og en mulig steroidbesparende effekt, hvilket understreger, at behandlingen bør forbeholdes patienter med svær astma.

På baggrund af ovenstående er omalizumab derfor indiceret som tillægsbehandling for at forbedre astmakontrollen hos patienter > 12 år med svær persisterende allergisk astma (GINA 4), der trods i øvrigt optimeret behandling, inklusive højdosis ICS, opfylder alle følgende kriterier: 1) nedsat lungefunktion (FEV<sub>1</sub> < 80% af forventet værdi), 2) hyppige symptomer i dagtimerne eller natlige opvågninger, 3) mange alvorlige dokumenterede astmaeksacerbationer og 4) positiv priktest eller in vitro-reaktivitet for mindst et helårligt luftbærent allergen.

#### Konklusion

Inhalationssteroid er hjørnestenen i forebyggende behandling af astma. Såfremt patienten ikke opnår kontrol ved denne behandling, er førstevalg ved moderat til svær astma (GINA 3 og 4) at supplere med langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist.

Alle patienter med astma bør tilbydes en behandling, der sikrer tilfredsstillende astmakontrol. Definitionen af tilfredsstillende kontrol vil variere fra patient til patient, og behandlingen af astma bør derfor fremover i langt højere grad tilpasses den enkelte patients behov og ønsker. Behandlingsprincipperne med hhv. optimal astmakontrol eller symptomstyret behandling indebærer derfor bedre muligheder for fremover i højere grad at individualisere astmabehandlingen.

Patienter med svær astma og hyppige forværringer trods i øvrigt optimal behandling har et uopfyldt behandlingsbehov. Omalizumab til behandling af udvalgte patienter med svær

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

allergisk astma er en ny mulighed i astmabehandlingen, og sandsynligvis vil yderligere lignende lægemidler komme på markedet i løbet af de kommende år.

Korrespondance: *Charlotte Suppli Ulrik*, Virum Overdrevsvej 13, DK-2830 Virum.  
E-mail: csulrik@dadlnet.dk

Antaget: 17. juli 2006

Interessekonflikter: *Charlotte Suppli Ulrik* har modtaget honorar for foredrag og deltagelse i advisory boards for GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, MSD, Schering-Plough, MEDA, Novartis og Pfizer.

## Litteratur

1. Global Initiative for Asthma (GINA), Global strategy for asthma management and prevention. NIH publication number 02-3659, opdateret 2002, 2003. www.ginasthma.com januar 2005
2. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global Asthma Insights and Reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:40-7.
3. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
4. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP. Budesonide/formoterol combination as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
5. Rabe KF, Pizzichini E, Stalberg B et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized double-blind trial. *Chest* 2006;129:246-56.
6. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T et al. Anti-immunoglobulin E treatment with Omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005;35:408-16.
7. Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
8. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-8.
9. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60:302-8.
10. Walker S, Montell M, Phelan K et al. Anti IgE for chronic asthma in adults and children. (Cochrane Review). The Cochrane Database of Systemic Reviews 2006, issue 2. Art.no. CD003559.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD003559.

# Langtidsvirkende $\beta_2$ -agonister som tillægsbehandling til inhalationssteroid ved persisterende astma hos voksne

## Gennemgang af to Cochrane-reviews

Overlæge Charlotte Suppli Ulrik

Hvidovre Hospital, Hjerte-lungemedicinsk Afdeling

Astma er karakteriseret ved luftvejsinflammation og variabel luftvejsobstruktion, og disse patofysiologiske processer kan effektivt behandles med inhalationssteroider (ICS) og sidstnævnte desuden med langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonister (LABA).

LABA anbefales i nationale og internationale kliniske retningslinjer som tillæg til inhalationssteroid til vedligeholdelsesbehandling hos patienter med moderat til svær persisterende astma, såfremt god astmakontrol ikke kan opnås ved behandling med lav-middel dosis ICS alene [1, 2].

Formålet med denne artikel er en kort gennemgang af to Cochrane-reviews, hvor der er set på effekten af tillæg af LABA til ICS på hyppigheden af eksacerbationer, lungefunktionsniveau, symptomer og steroidbehov hos voksne med persisterende astma [3, 4].

### Studierne i Cochrane-analyserne

I de to Cochrane-reviews indgik der hhv. 26 og ti studier,

hvor effekten af tillæg af LABA til ICS på astmakontrol og steroidbehov var blevet undersøgt [3, 4]. Alle inkluderede studier var randomiserede, kontrollerede undersøgelser, og hovedparten af studierne var af høj kvalitet iht. Cochrane-samarbejdets retningslinjer. Derudover blev hhv. 23 og 32 studier ekskluderet fra analyserne af primært flg. årsager: ikke-randomiseret studie, anden intervention end LABA, varighed < 30 dage og inklusion af patienter, der ikke tidligere havde været i behandling med ICS.

Alle patienter i de inkluderede studier opfyldte kriterierne for persisterende astma [2], og undersøgelserne omfattede følgende interventioner: 1) LABA og ICS vs. ICS, 2) reduceret dosis ICS og LABA vs. moderat-høj dosis ICS, 3) reduceret/afrappet dosis ICS og LABA vs. reduceret/afrappet dosis ICS iht. astmakontrol og 4) reduceret dosis ICS og LABA vs. reduceret dosis ICS hos patienter med dokumenteret tab af astmakontrol, når ICS-dosis blev reduceret. De primære effektmål i studierne var: 1) antallet af astmaeksacerbationer (behov for systemisk kortikosteroid), 2) opnået ændring i ICS-dosis, 3) relevante parametre for astmakontrol, inkl. symptomer, lungefunktionsniveau, og forbrug af medicin efter behov samt 4) bivirkninger.