

Astma er en folkesygdom

Vibeke Backer

PROFESSOR- TILTRÆDELSES- FORELÆSNING

Lungemedicinsk
Afdeling,
Bispebjerg Hospital

Obstruktive lungesygdomme er overordentlig hyppige kroniske sygdomme: 300.000 unge voksne har astma, og 400.000 af den danske befolkning menes at have kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) – hvilket vil sige, at begge lidelser kan betegnes som folkesygdomme. Derudover har 500.000 allergisk rinitis, og af disse har ca. 60% både astma og høfeber. Astma er karakteriseret af en meget vekslende intensitet af symptomerne, den er den hyppigste kroniske lidelse hos helt unge og unge voksne, og de nyeste data viser, at astmaforekomsten er stigende [1, 2]. En stigende forekomst i den vestlige verden giver et større behov for mere målrettet udredning og behandling, når de tildelte resurser i både hospitals- og primærsektoren skal udnyttes optimalt.

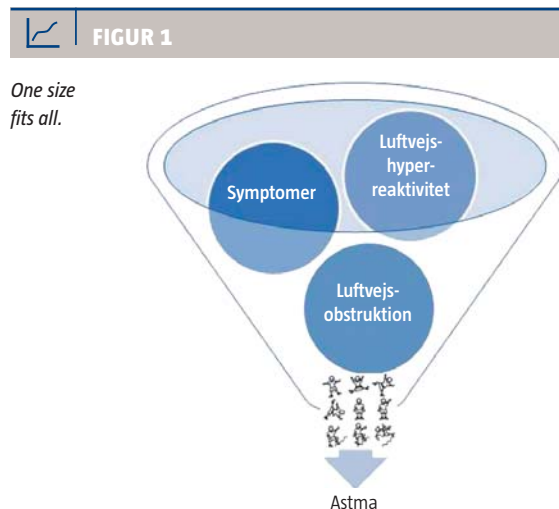
Hverken astma eller KOL er ensartede lidelser hos alle patienter [3, 4]. Trods meget forskellig patologi, genetik og mekanismer ved astma og KOL er deres symptomer dog meget ens. Symptomerne er primært hoste, åndenød, pibende vejrtrækning, opspyt og for astma desuden natlige opvågninger med symptomer. Diagnosticering, behandling og monitorering af patienter med lungesygdomme er derfor umådelig vigtigt for den rigtige behandling og prognose. Klinisk er det velkendt, at ikke alle patienter med astma har glæde af denne generaliserede udrednings- og behandlingsstrategi, og en standardbehandling passer ikke til alle patienter. I dag bør der sandsynligvis skræddersys både diagnosticering og behandlingsfor-

løb for den enkelte patient for at sikre mere stabile forhold. Skræddersyet management er et nyt initiativ, som er i modsætning til de »generaliserede guidelines-baserede patientforløb«, der praktiseres i dag [5, 6]. Fremtidens udredning bør derfor sigte mod den individualiserede sygdomsforståelse, hvilket forhåbentlig bedre og hurtigere vil kunne sikre effekt af behandlingen.

DISKUSSION

Tidligere mente man, at astma var ét syndrom. I 1990'erne blev astma delt op i allergisk astma, ikke-allergisk astma og anstrengelsesudløst astma. I den periode fik man dog tiltagende viden om luftvejshyperreaktivitet (AHR) og inflammation, hvor påvisning af hyperreaktivitet generelt har størst betydning i den daglige klinik [7]. Astma er præget af AHR i forbindelse med såvel indirekte påvirkning (dvs. ved fysisk aktivitet, hyperventilation og brug af mannitol) som direkte påvirkning (indånding af metakolin og frigørelse af histamin). Der er imidlertid ikke et direkte overlap mellem hhv. resultaterne af hyperreaktivitet og måling af inflammation hos astmapatienter [8], mens der er en rimelig association mellem de to testmetoder ved såvel udåndet NO (eNO) som sputum for celler [9]. Disse fund har givet basis for kritik af disse undersøgelser som værende ikkevalide.

I de seneste ti år har man i forskningen fokuseret på, at astma er mere differentieret, og at astma består af forskellige fænotyper [10] eller astmaenheder, som kaldes endotyper [11]. Dette kan forklare, hvorfor der ikke er et fuldstændigt overlap mellem de enkelte undersøgelser, som egentlig hver især har god association mellem astma og måling af inflammation. Astmafænotyperne er baseret på de fysiologiske, immunologiske og histologiske forhold, der har vist sig at være basis for patientens lungesymp-tomer. Disse forskelle i f.eks. inflammation eller fysiologisk respons menes at have betydning for den astmadiagnose, der kan påvises, og muligvis også for valg af den specifikke antiastmatiske behandling samt for effekten af den valgte behandling. Undersøgelser har vist forskelle i luftvejenes inflammation, beskrevet ved eNO, AHR og de inflammatoriske celler, og det er endvidere påvist, at der er et mønster, som synes at støtte en sammenhæng mellem respons på indirekte test ved måling af AHR og eosinofil inflammation [12].



FIGUR 2



Skræddersyet astmadiagnostik og -management.

Desuden har man kun i ganske få undersøgelser – om nogen – set på luftvejsrespons (AHR og inflammation) og bronkiale biopsier med specielt fokus på mastcellerne, som er de egentlige effektorceller. Disse patologiske variationer kan forklare noget af den forskel, der ses i effekten af standardbehandlingen med hensyn til forbedring af lungefunktion, tid til sygdomskontrol og livskvalitet. Desuden kan disse forskellige variationer måske forklare den dårlige kompliance, der findes hos nogle patienter med astma [13], og understrege behovet for mange ordinationer af forskellige astmamedikamenter ved behandlingen af astma, som beviseligt er vanskelig at behandle. Dette manglende overlap i respons på de forskellige test, såsom inflammatoriske fund, hyperreaktivitet og spirometriske fund ved astma [8], støtter, at astma ikke er én lidelse, men synes at være flere forskellige fænotyper. Det, at man har fundet beviser, som un-

derstøtter, at astma er en multifacetteret lidelse med flere fænotyper og endnu flere endotyper, har naturligt ført til overvejelser over effekt af behandling på astmakontrol, livskvalitet og prognose.

Derudover er der andre forhold af betydning for patienter med astma og opnåelse af astmakontrol. Disse faktorer er blandt andet rygning, recidiverende luftvejsinfektioner og provokation med andre luftirriteranter. Det er kendt, at patienter, der har astma og ryger, har behov for højere dosis steroid i længere tid for at opnå sygdomskontrol. Denne type patienter er der mange af i Danmark, idet frekvensen af rygere blandt astmatikere er den samme som hos ikkeastmatikere. Dette skyldes sandsynligvis en ændret AHR og inflammation i forbindelse med tobaksrygningen. Man har gennem de seneste år bevæget sig fra *one size fits all* til mere individualiseret astmadiagnostik og -management (Figur 1 og Figur 2). Den individu-



FAKTABOKS

Astma er en hyppig lidelse.

Astmaprævalensen er stigende – i hvert tilfælde hos helt unge og unge voksne.

Astma er præget af hyperreaktivitet og inflammation.

Ikke alle med astma har samme mønster ved hyperreaktivitet og inflammation.

Ikke alle med astma har effekt af standardbehandlingen.

I fremtiden skal der foretages individualiseret udredning og valg af behandling.

aliserede behandling er endnu ikke klar, men i små studier findes der tegn på, at den vanlige behandling enten skal erstattes af eller suppleres med noget andet [14]. For astma kræver de skræddersyede behandlinger, at man erstatter *pooling* af patienter med de samme symptomer – i dette tilfælde astma – med *pooling* af patienter, hvis symptomer har samme patologi, mekanismer og genetik, for at øge effektiviteten af den valgte behandling. Dette vil kræve strategiske ændringer i fremtiden i den måde, hvorpå man følger de patienter, som har obstruktiv lungesygdom.

Der er en klar histopatologisk forskel på luftvejenes mucosa hos den med astma og den ældre med KOL, men fremtidige undersøgelser vil vise, om den ældre med *late onset*-astma, astmapatienten, som ryger, aldrigrygeren med kronisk obstruktion og astmapatienten med neutrofil ikkesteroidfølsom astma kunne have en patologi i luftvejene, som måske er mere lig de kroniske forandringer, som ses ved KOL, og dermed kunne have behov for justering af behandling og monitorering.

Genetiske faktorer kan også forklare noget af den uensartede effekt, der er ved astmabehandling [15], og det kunne ligeledes være noget af forklaringen ved uensartede behandlingsforløb ved ikkesteroidfølsom astma. Astmasyndromet er genetisk bestemt, men som noget nyt har det været muligt at påvise, at bronkial inflammation, der er bestemt ved f.eks. eNO og AHR, tillige er influeret af genetik [16]. Disse fund har betydning for udvikling af det farmakogenetiske område inden for disse sygdomme [14, 17]. Hvilken betydning dette får i fremtiden, er ikke klarlagt, men genetisk variation og ændring kan også vise sig at have terapeutisk betydning.

Den velbehandlede astmapatient opfatter ikke sig selv som syg, fordi vedkommende kun har meget få symptomer, når astmaen er velbehandlet. Alligevel har astma indflydelse på patientens tilværelse og livskvalitet, idet god astmakontrol kræver daglig medicin. Det har vist sig, at halvdelen af patienterne ikke tager deres astmamedicin, fordi symptomerne er væk. Denne gruppe skal have astmauddannelse, så

de selv kan foretage justering af astmabehandlingen. Justeringen kan både være op- og nedregulering. Kompliansen hos astmapatienter er afhængig af forholdene omkring patienten, lægen og de redskaber, som man benytter sig af for at sikre, at patienten tager sin medicin [18]. Det har vist sig, at anvendelse af moderne teknologi såsom internet, sms og *smart-phones* øger kompliansen, hvilket har betydning for de mål, man kan sætte sig i behandlingen. Brugen af moderne teknologi i behandlingen vil være vanskeligere hos patienter, der har astma, som er svær at få under kontrol. Men netop her er disse nye tiltag endnu mere væsentlige.

Egnetheden af disse skræddersyede behandlingsplaner er videnskabeligt påvist ved sjældnere lidelser, men der synes også at være nogen dokumentation ved de lidt hyppigere lidelser. Blandt patienter med iskæmisk hjertelidelse har man forsøgt stamcellebehandling [19], og disse studier har vist, at »én celle ikke passer til alle patienter«, mens der var effekt af nøje udvalgte celler til hver enkelt patient. Et andet eksempel er påvisning af øget tryptofanmetabolisme hos nogle af patienterne med lungekræft, hvilket hos udvalgte patienter har ført til udvikling af en skræddersyet behandling, som rettes mod disse cellers metabolisme [20].

Der findes således i dag studier, hvis resultater understøtter ideen om, at skræddersyet behandling er et opnåeligt mål, men det er ikke tidligere forsøgt at indrette behandlingen individuelt afhængigt af inflammation, lungefunktion, AHR og måske symptomer ved en stor sygdomsnehed som astma. Fremtiden vil vise, om det er et rimeligt mål.

KONKLUSION

Astma er en af de store sygdomme, idet mange patienter har astma med varierende sværhedsgrad. Patienter med astma responderer forskelligt ved undersøgelse for AHR, har forskellig lungefunktion og forskellig grad af inflammation. Der er derfor udviklet initiativer, som støtter udviklingen af skræddersyet astmabehandling, hvilket synes hensigtsmæssigt, baseret på den viden, vi har i dag.

KORRESPONDANCE: Vibeke Backer, Lungemedicinsk Afdeling L, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV. E-mail: backer@dadlnet.dk

ANTAGET: 11. juli 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professoritrædelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

LITTERATUR

1. Thomsen SF, Ulrik CS, Larsen K et al. Change in prevalence of asthma in Danish children and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:506-11.
2. Thomsen SF, van der Sluis S, Kyvik KO et al. Increase in the heritability of asthma from 1994 to 2003 among adolescent twins. *Respir Med* 2011;105:1147-52.
3. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ et al. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11:54-61.

4. Boorsma M, Lutter R, van de Pol MA et al. Long-term effects of budesonide on inflammatory status in COPD. *COPD* 2008;5:97-104.
5. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
6. Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E et al. prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to BTS, ERS, GOLD And ATS criteria in relation to doctor's diagnosis, symptoms, age, gender, and smoking habits. *Respiration* 2005;72:471-9.
7. Porsbjerg C, Backer V, Joos G et al. current and future use of the mannitol bronchial challenge in everyday clinical practice. *Clin Respir J* 2009;3:189-97.
8. Sverrild A, Porsbjerg C, Thomsen SF et al. Airway hyperresponsiveness to mannitol and methacholine and exhaled nitric oxide: a random-sample population study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:952-8.
9. Porsbjerg C, Brannan JD, Anderson SD et al. Relationship between airway responsiveness to mannitol and to methacholine and markers of airway inflammation, peak flow variability and quality of life in asthma patients. *Clin Exp Allergy* 2008;38:43-50.
10. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804-13.
11. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355-60.
12. Porsbjerg C, Lund TK, Pedersen L et al. inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO. *J Asthma* 2009;46:606-12.
13. Ulrik CS, Backer V, Soes-Petersen U et al. The patient's perspective: adherence or non-adherence to asthma controller therapy? *J Asthma* 2006;43:701-4.
14. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:148-55.
15. Dewar JC, Hall IP. Personalised prescribing for asthma – is pharmacogenetics the answer? *J Pharm Pharmacol* 2003;55:279-89.
16. Thomsen SF, Ferreira MA, Kyvik KO et al. A quantitative genetic analysis of intermediate asthma phenotypes. *Allergy* 2009;64:427-30.
17. Tantisira K, Weiss S. the pharmacogenetics of asthma treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:10-7.
18. Backer V, Harmsen L, Lund T et al. A 3-year longitudinal study of asthma quality of life in undiagnosed and diagnosed asthma patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:463-9.
19. Menasche P. Cell-based therapy for heart disease: a clinically oriented perspective. *Mol Ther* 2009;17:758-66.
20. Juhasz C, Muzik O, Lu X et al. Quantification of tryptophan transport and metabolism in lung tumors using pet. *J Nucl Med* 2009;50:356-63.

Ketamin genopdaget af både læger og misbrugere

Anne Grønberg Sørensen¹, Steen Barnung² & Lars Simon Rasmussen²

Ketamin er som anæstetisemiddel markant forskelligt fra de øvrige anæstetika, idet stoffet har både hypnotisk og analgetisk effekt. Det kan benyttes som monoanæstetikum og er særdeles velegnet i specielle situationer, f.eks. præhospitalet, fordi cirkulation og respiration kun påvirkes i meget beskedent omfang.

Interessen for ketamin er steget i de senere år, da stoffet har vist sig at kunne modvirke hyperalgesi, mindske opioidtolerans og derudover at besidde neuroprotektive egenskaber. Der er også set lovende resultater ved eksperimentelt brug til akutbehandling af svær depression [1].

Uheldigvis kan stoffet medføre uønskede psykologiske reaktioner, især hallucinationer. Sidstnævnte har medført misbrug af stoffet som rusmiddel, såkaldt rekreativt brug. Da stoffet er udbredt i veterinærmedicinen, kendes det i almenbefolkningen typisk som et hestebedøvelsesmiddel.

Vi ønsker med denne statusartikel at give en opdateret beskrivelse af medicinsk og rekreativt brug af ketamin.

FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Ketamin består af to stereoisomerer S(+) og R(−) (Figur 1). I Danmark er både præparater med den racemiske blanding (f.eks. Ketalar) og præparater udelukkende med den oprensede S(+)-enantiomer (f.eks. S-ketamin) tilgængelige (Tabel 1).

S-ketamin introduceredes i klinikken for næsten 15 år siden, den racemiske blanding har været anvendt i omkring 50 år.

Det har vist sig, at S-ketamin er 2-3 gange så potent som den racemiske blanding [2].

På receptorniveau betragtes N-methyl-D-aspartat-antagonisme som den vigtigste virkningsmekanisme, hvorved stoffet blokerer en glutamataktiveret calciumkanal, men også opioide receptorer samt monoaminerge og kolinerge transmittorer påvirkes [2].

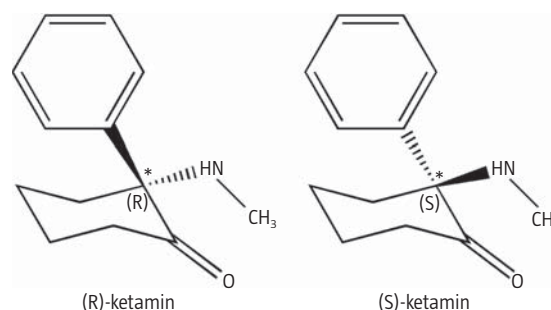
Den farmakologiske profil er karakteriseret

STATUSARTIKEL

1) Anæstesiaafdelingen, Køge Sygehus, og
2) Anæstesi- og operationsklinikken, Rigshospitalet

FIGUR 1

Ketaminenantiomerernes molekylstruktur.



CH₃ = methylgruppe; HN = kvælstofgruppe