

Behandling av akut astma med lufvägsvidgande läkemedel

Per Thunqvist



SACHSSKA
BARN SJUKHUSET

Barnallergisektionen höstmöte Linköping 2001

beta2-agonists

-intermittent vs kontinuerlig

-I.V vs inhalation

adrenalin

anticholinergika

steroider

-Inhalation

-Systemiskt (när inte det ska ges!)

Beta2-recptoror agonister

Kontinuerlig vs intermittent inhalationsbehandling

- studier publicerade från ca 1990
- **salbutamol (Ventoline®)**
- salbutamol+ipratropium bromid (Atrovent®)

kontinuerlig inhalation
salbutamol 5-15 mg /timme
i 2 timmar

VS

intermittent 5-15mg fördelat
2-3/timme i 2 timmar

Hur då?

- med mask (hålmask)
- syrgas
- Nebulisator med stor volym
- “vanlig” nebulisator med infusionspump
- “back to back” inhalationer > 4/timme

Ex tidiga studier:

- Papo et al Crit Care Med 1993. Status asthmaticus.
-Snabbare från IVA, kortare vårdtid
- Rodrigo et al Chest 2002. Review.
- “Kontinuerlig inhalation minst lika bra som intermittent”

Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma (Review)

Camargo CA, Spooner C, Rowe BH 2009-uppdaterad 2011

- 26 studier identifierades
- 8 ingår
- 2 barnstudier

Barnstudie:

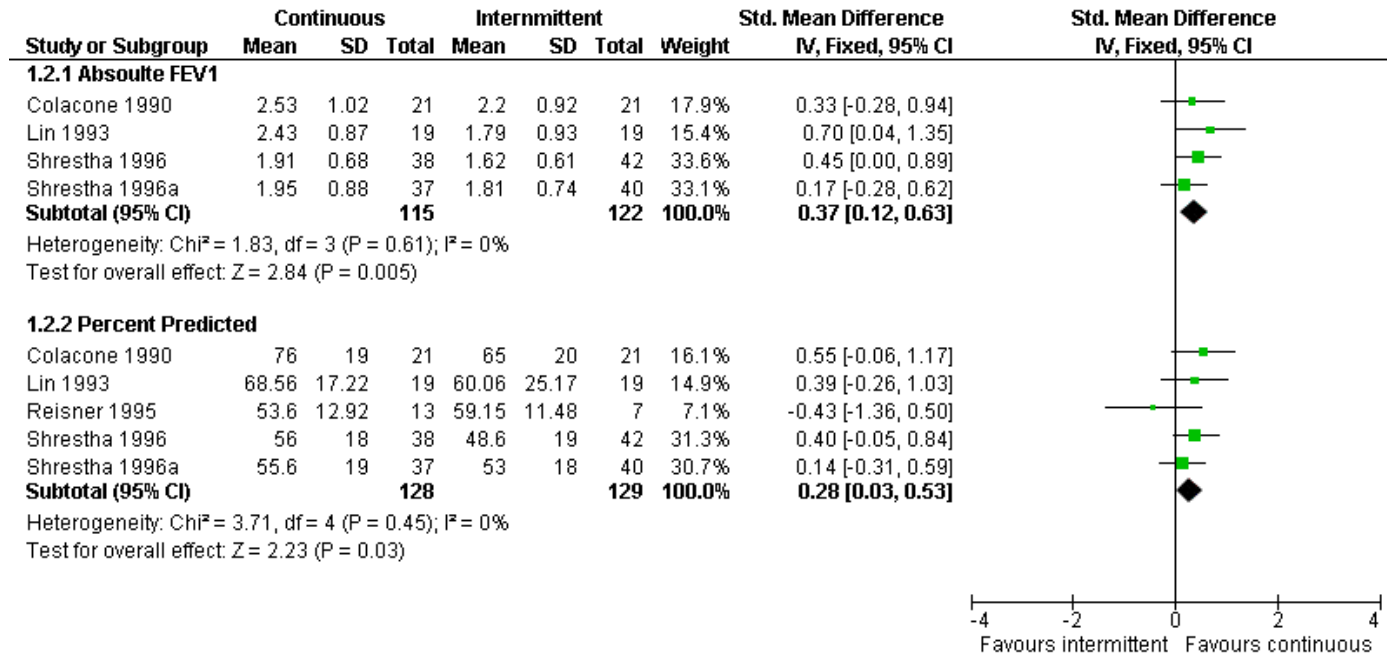
2 timmar

Kontinuerlig: 0,3mg/kg/timme (lägst 5mg, högst 15mg)

vs

samma total givet dos var 30 min

Intermittent/continuous beta2-agonist



inläggningar färre (NNT 10)

Lungfunktion bättre

skillnaden sågs fr. vid svår astma attack

biverkningar få, men vanligare vid intermittent dosering!

Vilka ska kunna få kontinuerlig inhalation??

- Svår astma attack (ingen skillnad mot intermittent vid lindig astma!)**
- ej tillfredställande svar initialt?**
- övervakad patient**

-Doser?

Vuxenstudie visade ingen skillnad 7,5 mg/tim jmf 15mg/tim
Stein et al 2003

Kontinuerlig inhalation Ventoline

Barn: 0,3-0,5mg/kg/hour (60-120 min), ex 10 kg 5 mg/timme | 2 tim

Tonåringar:
10-15mg/hour (60-120 min)

Intermittent inhalation Ventoline (Aiolos, Pari)

2,5mg < 30kg, 5mg > 30kg*
2-3 gånger/timme 1-2 tim

Förslag "real life" kontinuerlig
**Back to back (= så fort det går ca
var 10:e-15:e min)**

< 30 kg 1mg var 10:e min (ca 6mg)
>30 kg 2 mg var 10.e min (ca 12mg)

* Stencil barnallergisektionen 2010

Finns det någon roll för beta2 agonist intravenöst eller subcutant?

- **diskuterats sedan 1970-talet**
- **de äldre studierna jmf iv beta2-agonist mot teofyllin**
- **finns få, inga om subcutan behandling**
- **flesta studier salbutamol/terbutalin I.V vs inhalation**

Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department (Review)

Travers AA, Jones AP, Kelly KD, Camargo CA, Barker SJ, Rowe BH 2009

15 studier (3 barn)

- iv + inhalation vs inhalation
 - iv vs inhalation
 - iv vs teofyllin
-
- 9 bolusdos (4-15 µg/kg)
 - 6 8-20 µg/min
 - flesta studierna använde salubatmol

Resultat: Ingen skillnad!

Men iv gav mer (ej signifikant):

- **hjärtpåverkan (ex hjärklappning)**
- **neurologiska effekter (ex skakningar, huvudvärk)**
- **gastrointestinal effekter (ex kräkningar)**

Indikationer för intravenös beta2-agonist:

- När inhalation av något skäl inte kan ges**
- Om svår stress av inhalation?**
- IVA? (förenklar, allt för tidsödande med kontinuerlig inhalation)**

Adrenalin

(oselektiv beta2+alfareceptor agonist)

Astma:

Review: Rodrigo GJ Am J Emerg Med 2006

- **“No proof of benefits for unselective drugs, at least when nebulized”**

Bronkiolit: (obstruktiv bronkit(?), spädbarn etc)

- **post-kapillärt läckage**
- **proximal luftvägar (inkl näsa?)**
- **bröndialation**

A Meta-analysis of randomized controlled trails evaluating the efficacy of epinephrine for treatment of acute viral bronchiolitis

Hartling L et al Arch Ped Adol Med 2003

- **14 studier**
 - **< 2 år**
 - **adrenalin vs placebo**
 - **adrenalin vs salbutamol**
-
- **clinical scores (olika score-system)**
 - **inläggningar**
 - **vårdtid**

“På akuten”

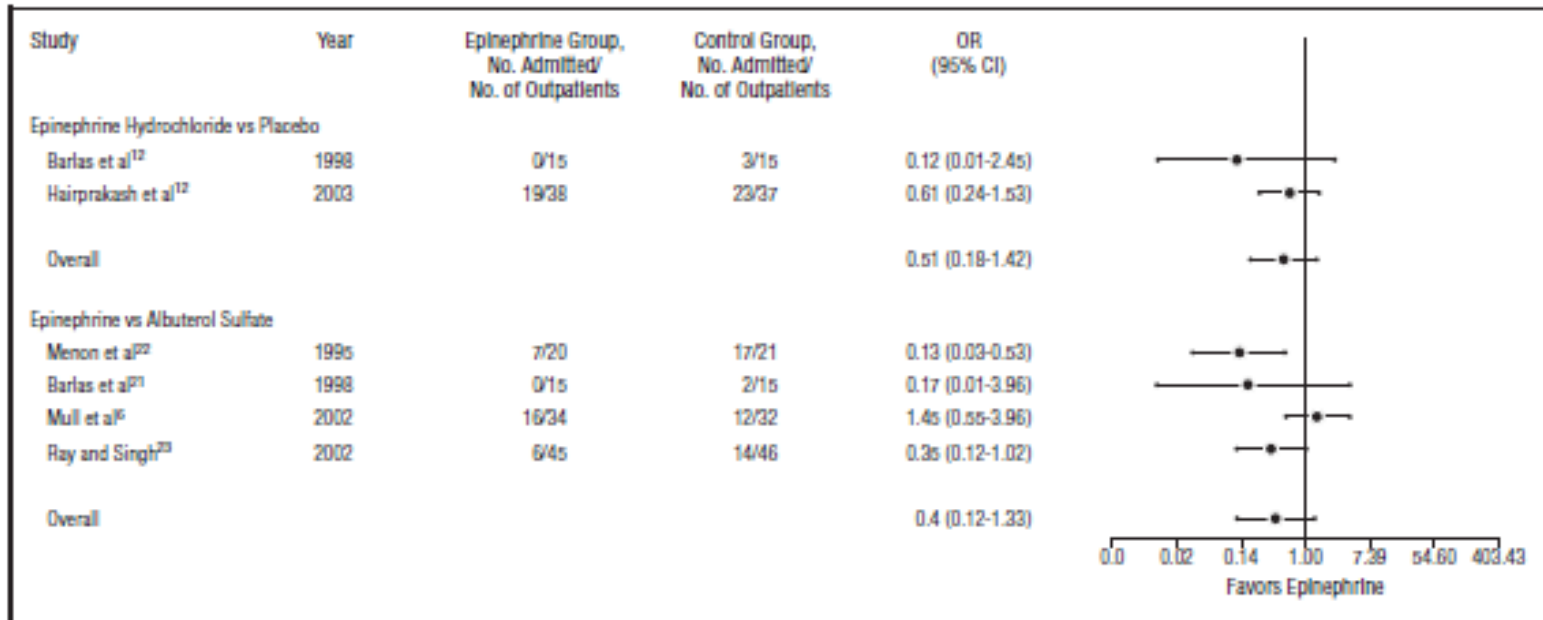


Figure 1. Metagraph of admissions to the hospital among outpatients. CI indicates confidence interval; OR, odds ratio.

**Adrenalin är signifikant effektivare än salbutamol och NaCl vid “bronkiolit “ < 2år (om ej känd astma)
-färre inläggningar + clinical scores**

Men på “På avdelning”

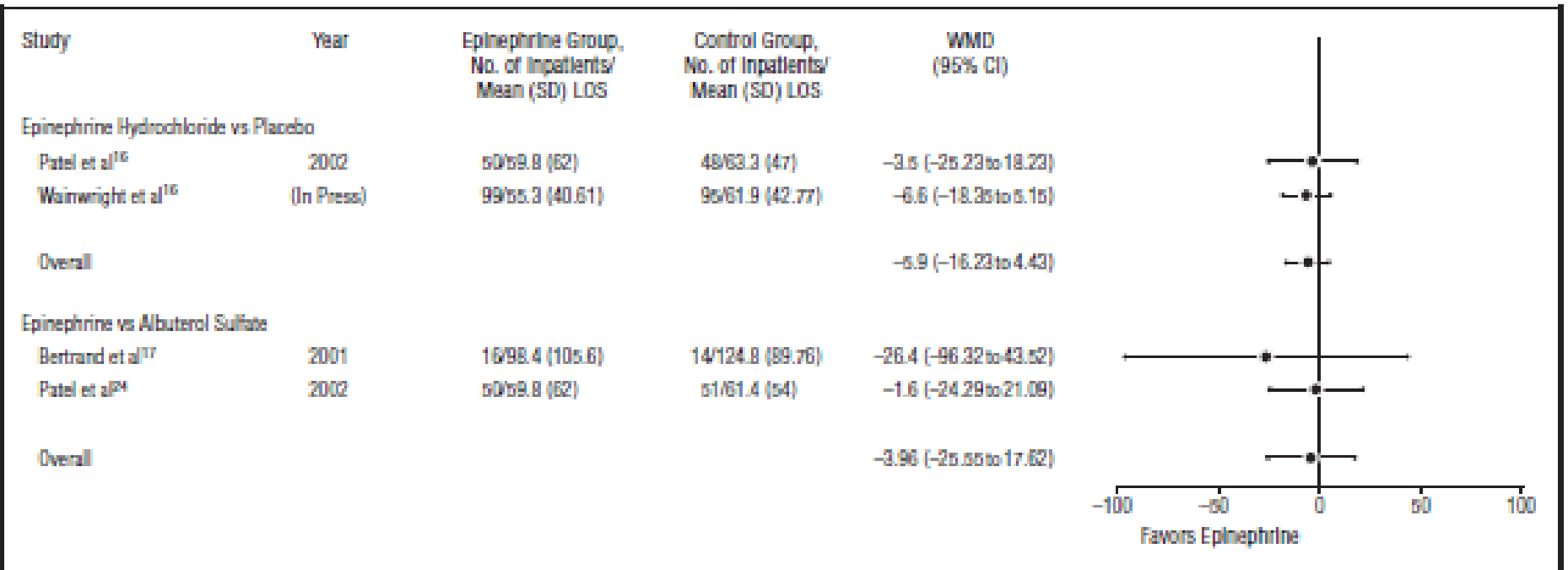


Figure 2. Meta-analysis of length of hospital stay (LOS) among inpatients. CI indicates confidence interval; WMD, weighted mean difference.

Ingen signifikant skillnad för inneliggande patienter jmf NaCl och salbutamol

Antikolinergika (i kombination med beta2-agonists)

(Ipratropiumbromid®, Atrovent®)

Verkningsmekanism:

- Antikolinerg**
- Blockerar parasympatiska signaler**

Effekter:

- Bronkmuskel tonus**
- Slemhinneödem**
- Sekretproduktion**

**Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists
for initial treatment of acute asthma in children
(Review)** Plotnick L, Ducharme F 2000

**Anticholinergics in the treatment of children and adults
with acute asthma: a systematic review with meta-
analysis** Rodrigo GJ Thorax 2005

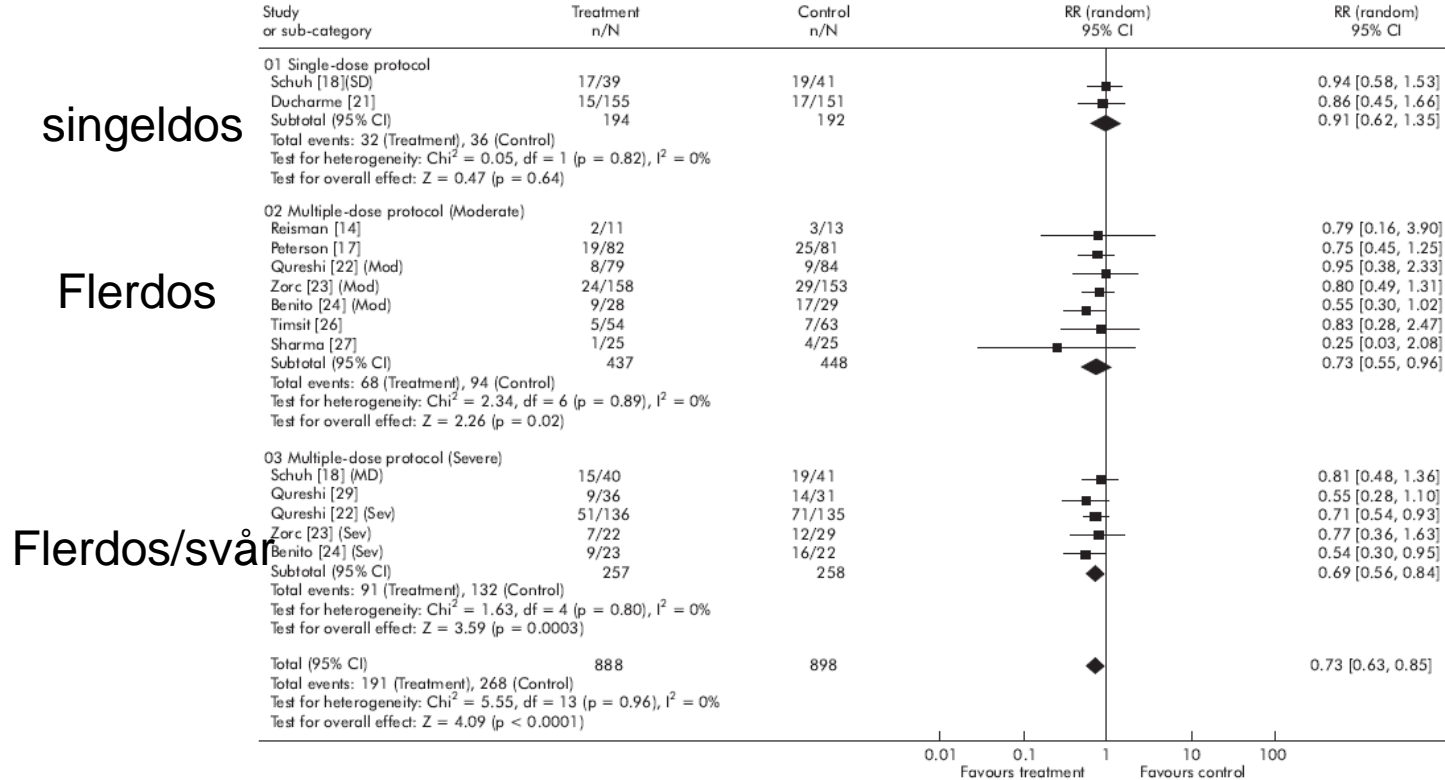


Figure 1 Pooled relative risk for hospital admission (with 95% confidence interval) of eligible studies in children comparing the addition of anticholinergic agents to β_2 agonists (treatment) with β_2 agonists alone (control). Trials stratified according to intensity of anticholinergic treatment (single or multiple fixed dose protocols) and asthma severity (moderate or severe patients).

- **singeldos** 1 dos initialt eller senare: FEV1 bättre 60 min
- **Multipla doser** (upp till 3-4/tim tillsammans med beta2-agonisten):
 - måttlig/svår astma NNT 12 för unvika inläggning
 - svår astma NNT 7
 - Ingen skillnader rapporterade biverkningar

Indikation för antikolinergika (tillsammans med beta2-agonist!)

- måttlig/svårt astma anfall
- stor slemkomponent?
- vid uteblivet svar initialt?
- alla ?????

Doser:

Barnallergisektionens stencil (2010)

- **Atrovent 0,25 mg/ml** 1 ml var 6:e timme < 12 år
 2 ml var 6:e timme >12 år

Förslag utifrån studier?

- ***Atrovent 0,25 mg var 20:e min i 1 timme
och /eller
0,25-0,5 mg var 4-6:e timme***

Steroider vid akut astma

□ *“improves outcome in moderate/severe (admissions, relapse etc)”*

- oral vs parenteral?
- obstruktiv bronkit/förkylningsutlöst astma < 2 år
- inhalation

Oral

VS

parenteral?

Smärta

+

-

Biotillgänglighet

=

=

Anslag (1-3 tim)

=

=

Svårt sjuk
(kräkn, medvetslös)

-

+

Tot outcome

=

=

Dose: prednisolon 1-2 mg/kg/d, higher doses not better!
Kort kur: 5 dagar inte bättre än 3!

Oral Prednisolone for Preschool Children with Acute Virus-Induced Wheezing

Jayachandran Panickar

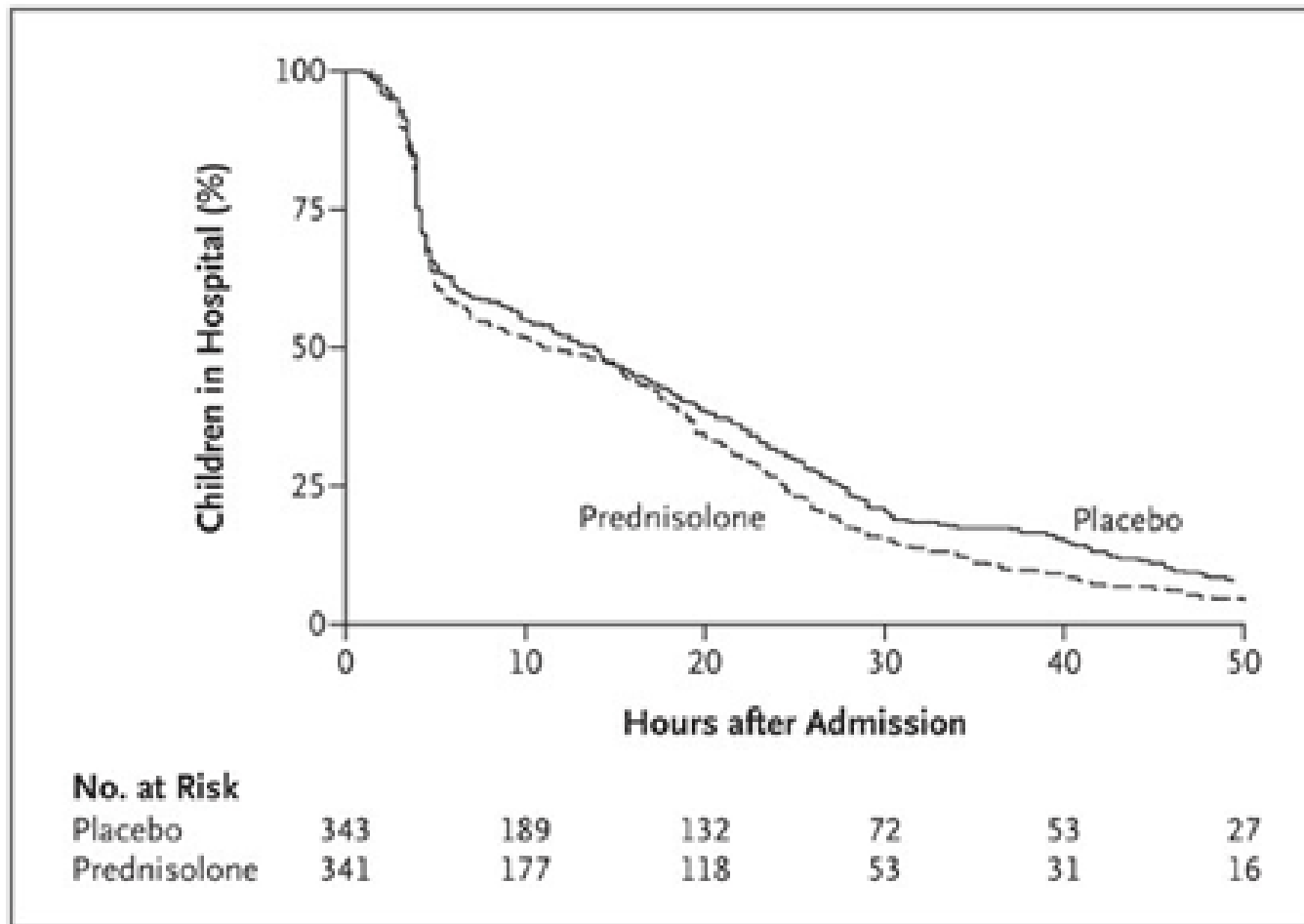
NEJM 2009

I guidelines rekommenderas ofta Prednisolon+SABA till intermittent wheeze (fra anglosaxiska länder)

Effekten är en extrpolering från astmabehandling

- **Inkluderade 688 barn 10-60 månader som sökt eller remitterade till barnakut för omhändertagande av förkylningsutlöst obstruktivitet**
- **Minoritet med atopi eller atopisk heriditet**
- **5 dagars behandling som inleddes på sjukhus**

- ***Vårdtid***
- ***Symtom och behandling under vårdtid***
- ***Symtom och sjuklighet efter hemgång***



- ingen skillnad i vårdtid
- inge skillnad i behandlingsbehov under vårdtiden

Table 4. Secondary Outcomes after Discharge from the Hospital.*

Variable	Placebo	Prednisolone	Difference (95% CI)†
Respiratory-symptom score at 7 days‡			
Daytime			
No. of patients	228	204	
Mean score — units	1.10±0.65	1.00±0.69	-0.06 (-0.18 to 0.07)
Nighttime			
No. of patients	234	204	
Mean score — units	0.99±0.81	0.84±0.77	-0.14 (-0.29 to 0.01)
Actuations of albuterol at 7 days‡			
No. of patients	222	198	
Mean no.	10.80±9.50	10.60±8.30	-0.24 (-1.95 to 1.45)
Time to return to normal activities			
No. of patients	301	280	
No. of days	5.10±3.84	5.13±3.90	0.06 (-0.59 to 0.67)
Hospital readmission for wheezing within 1 month after discharge — no./total no. (%)§	19/303 (6.3)	21/283 (7.4)	

* Plus–minus values are means ±SD.

† Differences between groups were calculated with the use of linear regression models with the study center as a variable; confidence intervals were calculated with the use of the bootstrap method.

‡ Parents were provided with a respiratory-symptom diary card.¹⁸ The severity of daytime and nighttime symptoms and disruption of daytime activity were recorded on a scale of 0 to 3 once daily for 7 days. Parents chose the score that best described the severity of symptoms and the recorded frequency of use of inhaled albuterol.

§ The odds ratio for the prednisolone group was 1.19 (95% CI, 0.62 to 2.26).

Slutsats: Inget stöd för “kort” period med po steroid vid intermittent astma.

(i den här studien inte bättre effekt för de med positivt “astma prediktivt index”)

Inhalationssteroider (ICS) vid akut asthma

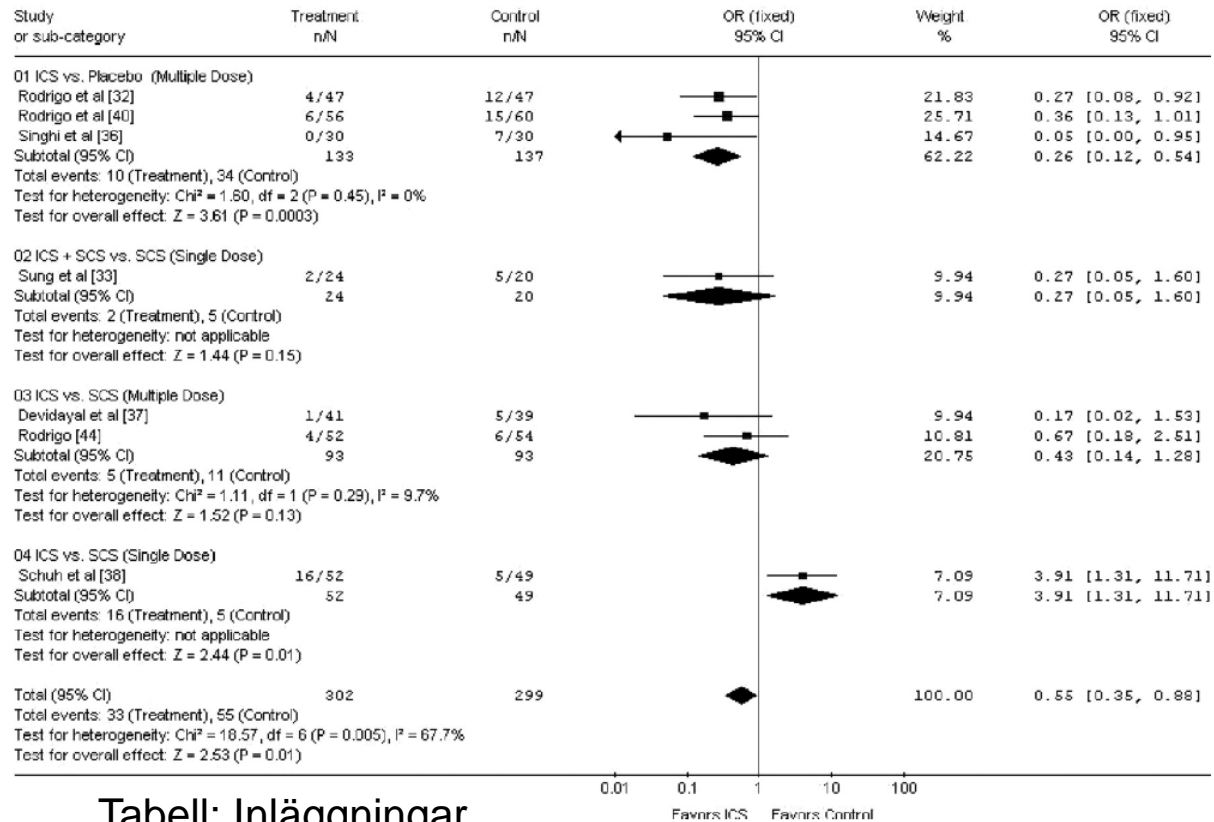
Rational	genomic	nongenomic
<i>Receptor lokalisation</i>	cytoplasm	membrane
<i>anslagstid</i>	långsam (tim)	snabb (min)
<i>mekanism</i>	reg inflammation	minskar hyperperfusion

Rapid effect of inhaled corticosteroids in acute asthma (Rev)

Rodrigo et al Chest 2005

17-studier

- 470 vuxna, 663 barn



Tabell: Inläggningar

Resultat:

- Effekt av multipla doser
- oklara astmagrader
- flera olika doser (upp till gramdoser)
- olika inhalatorer (MDI, DPI, nebulisator)
- olika jämförelser (ex: vs systemisk steroid, som tillägg till systemisk steroid)

Indikation:
-Oklar

Editorial (Rowe, ERJ 2007)

“ Important pathophysiological evidence suggests that addressing both compartments (systemic and airway) is a more effective approach than treating either one. More studies are needed”

Sammanfattning(1) av bronkvidagande behandling vid akut astma hos barn

- **Kontinuerlig inhalation av beta2-agonist har bättre effekt än intermittent vid måttlig till svår astma attack**
- **Intravenös beta2-agonist har inte bättre effekt än inhalation, men tenderar ge mer biverkningar.**
- **adrenalininhalation vid akut astma är inte bättre än beta-2-agonist**
- **adrenalininhalation på akuten är bättre än beta2-agonist vid akut bronkiolit på barn upp till 2år. Dock ingen skillnad under vårdtid på sjukhus.**
- **Antikolinergiska i multipla doser (som tillägg till beta2-agonist) minskar inläggningar och förbättra kliniska variabler vid måttlig/svår astma attack**

Sammanfattning(2) av bronkvidagande behandling vid akut astma hos barn

- **steroid givet oralt är lika bra som parenteralt**
- **inhalationssteroider kan ha en plats vid akut astma**
- **systemiska steroider till förkylningsutlöst astma (ca < 2år) har ingen påvisad effekt. Betapred dos på akuten kanske bör omprövas!**