

Tony Foucard, docent, överläkare, barnmedicinska kliniken, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala

Bengt-Eric Skoogh, professor, överläkare, avdelningen för lungmedicin och allergologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Dos–effektkurva för inhalationssteroider vid astma bör beaktas vid dosökning

Kommentar till en Cochrane-rapport

II Inhalationssteroider är i dag grundbulten i all behandling av astma. Beklometasondipropionat (BDP) var den första kortikosteroid som blev tillgänglig för inhalation i början av 1970-talet. Doser på 50–100 µg per dag användes då, i första hand till patienter med svår astma. Med tiden fick man kunskap om att även vid lindrig astma föreligger en inflammatorisk reaktion i bronkialslemhinnan med i typiska fall en dominans av eosinofila celler. Indikationen för inhalationssteroider ökade därmed. Samtidigt har nyare inhalationssteroider blivit tillgängliga, och högre doser än tidigare ges av både BDP och de nyare steroiderna. Eftersom det vid kronisk astma rör sig om långtidsbehandling med inhalationssteroider måste säkerhetsaspekterna noga beaktas. Vid dygnsdoser på 1000 µg eller mer ses en hämning av binjure–hypofysaxeln, och markörer för benomsättning börjar påverkas. För att orsaka kliniskt betydelsefulla biverkningar krävs vanligtvis betydligt högre dygnsdoser. Vilken högsta dygnsdos som kan uppfattas vara utan risk för biverkningar vid långtidsbehandling är svårt att fastställa på grund av biologisk variation, men allmänt anses 200–400 µg per dygn vara en rimligt säker dos [1].

Vid försämring måste effektivare medicinering ges. Man har då att välja mellan att höja dygnsdosen inhalationssteroid eller lägga till ett annat läkemedel, t ex långverkande β₂-agonist eller leukotrienreceptorantagonist, alternativt en kombination av dessa båda åtgärder. Någon bra och gemensam uppfattning om hur mycket dosen inhalationssteroid bör höjas för att få en snabb förbättring till stånd finns inte. Att studera dos–effektsamband vid behandling med inhalationssteroid är därför av praktiskt intresse.

Cochrane-samarbetet har nyligen publicerat en översikt av olika doser BDP vid underhållsbehandling vid astma [2]. Syftet var tvåfaldigt. Dels ville man studera effekt och säkerhet vid behandling med olika doser av BDP, dels se om det fanns ett tydligt samband mellan dos och effekt.

Kriterier för urval av studier

Urvalskriterier var studier på barn över 2 år och vuxna med astma. Om både patienter med astma och kroniskt obstruktiv luftvägssjukdom (KOL) ingick i en studie inkluderades studien om data för astmapatienterna redovisades separat. Be-

SAMMANFATTAT

15 studier som belyser dos–effektförhållandet av beklometason (BDP) vid behandling av astma inkluderades av Cochrane-samarbetet i en metaanalys.

Studierna omfattade behandlingsdoser mellan 100 och 2000 µg per dygn, men få studier belyste extremdoserna.

Tvåfaldig dosskillnad gav i nio studier endast undantagsvis signifikanta förbättringar och endast i enstaka mätvariabler, t ex FEV₁, morgon-PEF, symtom.

Fyr–femfaldig dosskillnad i två studier gav i endast en av dem en förbättring av FEV₁ med 16 procent mot 7 procent med den lägre dosen.

Endast två studier omfattade barn. I dessa studerades tvåfaldig dosskillnad. Endast i den ena kunde en liten förbättring i PEF-värden noteras med den högre dosen.

Dos–effektkurvan är mycket flack, och fyrfaldig snarare än som hittills dubbling av dosen krävs vid otillräcklig effekt. Höga doser under längre tid bör dock undvikas på grund av biverkningsrisk, och andra behandlingsalternativ bör övervägas i dessa situationer.

Evidensbaserad medicin

handlingsperioderna måste vara minst en vecka långa, och det spelade ingen roll om inhalationssteroiden togs som direktverkande spray, spray via andningsbehållare eller som pulver. Som utfallsvariabler användes

- mått på luftvägskaliber (forcerad expiratorisk volym på 1

de senaste åren granskades för att fånga upp studier som ännu inte hunnit publiceras.

Bedömningsförfarande

Två personer bedömde var och en samtliga utvalda arbeten utan att känna till författarnas namn, institution eller vilka som sponsrat arbetet. Varje arbete poängsattes på en skala 0–5 enligt Jadad 1996 [3]. Denna skala innehåller följande frågor:

- Var studien beskriven som randomiserad? (ja=1, nej=0).
- Var studien beskriven som dubbelblind? (ja=1, nej=0).
- Fanns beskrivning av dem som avbröt eller uteslöts ur studien? (ja=1, nej=0).
- Var metoden för randomisering välbeskriven och lämplig? (ja=1, nej=0).
- Var metoden för dubbelblindning välbeskriven och lämplig? (ja=1, nej=0).
- Minska med ett poäng om någon av metoderna för randomisering eller dubbelblindning inte var lämplig.

Författarna tillskrevs åtminstone två gånger om något var oklart med randomisering eller utfallsvariabler. Vid behov kontaktades även tillverkaren för komplettering av data.

Resultat

Femton studier uppfyllde inklusionskriterierna, två studier på barn och 13 på vuxna. Fjorton av studierna fångades upp den normala sökvägen och endast en studie vid granskning av sammanfattning från ett möte. Endast en av studierna gjordes i primärvård, övriga på sjukhus. Sex studier gjordes med parallella grupper, övriga nio var överkorsningsstudier. Resultat från studier med parallella grupper och i överkorsningsstudier har inte slagits samman i redovisningen. Studielängden var en till fyra veckor i nio studier, en till sex månader i tre och mellan sex och tolv månader i två studier.

Studiernas kvalitet varierade. Endast en studie erhöll 5 poäng på Jadad-skalan, tio arbeten erhöll 3–4 poäng medan fyra studier fick 2 eller färre poäng.

Mindre än tvåfaldig skillnad i BDP-dos (400 vs 500 µg/dag). I två överkorsningsstudier (Jadad-poäng 4 respektive 2) i fyra veckor men utan »wash out«-period mellan aktiv behandling och placebo erhöles ingen skillnad i utfallsvariablerna, som var FEV₁, forcerad ventilatorisk kapacitet (FVC), PEF morgon och kväll och i en av studierna dessutom symtomdagbok [4, 5].

Tvåfaldig skillnad i BDP-dos. I en sexveckorsstudie med parallella grupper av patienter som inte fått inhalationskortison tidigare jämfördes doserna 100 och 200 µg/dag med morgon-PEF som utfallsvariabel. Ingen signifikant skillnad erhöles mellan grupperna [6].

I en fyraveckors överkorsningsstudie utan »wash out«-period mellan behandlingsperioderna jämfördes doserna 300 och 600 µg/dygn [7]. Ingen skillnad erhöles mellan grupperna för FEV₁, FVC, PEF morgon och kväll, behov av akut β₂-agonist eller plasmakortisolkoncentration på morgonen.

Doserna 400 och 800 µg/dygn jämfördes i fem studier. I två studier med parallella grupper, den ena på 177 barn i tolv månader [8] och den andra på 365 vuxna i sex veckor [9] (Jadad-poäng 3–4) erhöles en liten men signifikant bättre effekt med den högre dosen BDP i morgon-PEF och en liknande tendens för kvälls-PEF när resultaten slogs samman. Ingen skillnad sågs mellan grupperna i barnstudien för FEV₁, metakolinreaktivitet eller antal som fick avbryta på grund av försämring. I vuxenstudien sågs en liten behandlingsvinst med den större dosen vid jämförelsen i FEV₁, minskning av poäng för

Inhalationssteroider är idag grunden i all behandling av astma.

- sekund (FEV₁), luftflödesvärden (PEF) morgon och kväll, dygnsvariation av PEF enligt dagbok samt PEF-värde vid läkarbesök),
- symtompoäng,
- behov av akut β₂-agonist,
- bronkiell hyperreaktivitet mätt med metakolin eller histamin,
- hälsotillstånd/livskvalitetsformulär,
- astmaförsämring: inläggning på sjukhus, hemma från arbete eller skola, akuta läkarbesök,
- säkerhetsvariabler: serumkortisol, urinkortisol,
- biverkningar i orofarynx: heshet, torrhet, halsont, candidaväxt.

De sökord som användes var glukokortikoid, kortikosteroid, beklometason, budesonid, flutikason, triamcinolon, flunisolid, Becotide, Beclofort, Pulmicort, Flixotide. Alla rapporter som innehöll dessa sökord (N=6 494) fördes till ett särskilt register för inhalationssteroider, ett register som manuellt granskades av två personer för att utesluta dubbelpubliceringar.

I detta register identifierades 1 149 bidrag som föll ut på sökorden beklometason, Becotide, Becloforte. Alla rapporter som inte rörde behandling av kronisk astma hos människa, inte var randomiserade kontrollstudier och inte innehöll en behandlingsarm med inhalationskortison uteslöts. För att inte missa några studier kontaktades tillverkaren av Becotide, GlaxoSmithKline, för att erhålla detaljer om sponsrade studier, och publicerade sammanfattningar från större kongresser

nattliga symtom och minskning av akut behov av β_2 -agonist dagtid.

I två överkorsningsstudier slogs resultaten samman, men inga skillnader mellan doserna kunde ses i utfallsvariablerna FEV₁, FVC, morgon- och kvälls-PEF, behov av akut β_2 -agonist, symtompoäng dag och natt eller procent symtomfria dagar och nätter [10, 11]. I den ena studien undersöktes koncentrationen plasmakortisol före och efter ACTH utan att några skillnader kunde ses mellan grupperna. I en tredje överkorsningsstudie jämfördes under åtta veckor 400 och 800 μg BDP/dygn. Några hade också en liten daglig dos oralt prednisolon, men denna dos hölls oförändrad under studien. Inga signifikant skillnad sågs mellan de båda grupperna avseende morgon- eller kvälls-PEF, FEV₁ eller FVC.

I två små överkorsningsstudier med låg kvalitet (2 Jadad-poäng) jämfördes doserna 500 och 1 000 $\mu\text{g}/\text{dag}$ [12, 13]. I den ena ingick tio patienter som tidigare inte fått inhalationskortison. Efter tre veckors behandling uppvisade de en signifikant förbättring av histaminreaktiviteten med den högre dosen, men inga skillnader sågs för FEV₁, symtompoäng eller behov av akut β_2 -agonist. I den andra studien (N=16) fanns även en behandlingsarm med dygnsdosen 2 000 μg . Inga signifikanta skillnader erhöles mellan behandlingsgrupperna avseende FEV₁, morgon- och kvälls-PEF, dysnépoäng eller behov av akut β_2 -agonist. Inte heller sågs någon skillnad i morgonvärdet av plasmakortisol.

Fyrfaldig skillnad i BDP-dos (400 vs 1600 $\mu\text{g}/\text{dag}$). I en enda studie med parallella grupper (N=423) som behandlades under fyra veckor, studerades denna dosskillnad på patienter som en tid erhållit regelbunden behandling med inhalationssteroid [14]. Studien hade hygglig kvalitet (3 Jadad-poäng). FEV₁ förbättrades med 16 procent mot 7 procent med den lägre dosen (P<0,03). Inga signifikanta skillnader sågs däremot för FEV₂₅₋₇₅, FVC, morgon- och kvälls-PEF, symtompoäng, behov av akut β_2 -agonist eller antal som fick avbryta på grund av försämring.

Femfaldig skillnad i BDP-dos (400 vs 2000 $\mu\text{g}/\text{dag}$). I en högkvalitativ överkorsningsstudie (4 Jadad-poäng) på nio vuxna med isocyanatastma med två enveckors behandlingsperioder sågs ingen skillnad mellan grupperna i FEV₁, metakolinreaktivitet eller morgonvärde plasmakortisol [15].

Oral kortisonbehandling. I två studier med hygglig kvalitet (3–4 Jadad-poäng) av parallella grupper under sex månader studerades möjligheten att minska dosen oralt kortison vid behandling med olika doser inhalerad BDP. I en studie randomiserades 148 patienter till 300 eller 1 500 μg BDP/dag [16]. I inledningsfasen av studien hade prednisolondosen anpassats till optimal astmakontroll. Under BDP-behandling sänktes sedan prednisolondosen så mycket som möjligt med i möjligaste utsträckning oförändrade symtompoäng, behov av akut β_2 -agonist och PEF-värden. Ingen skillnad sågs mellan grupperna i dossänkning räknat som mg/dag eller antal patienter som kunde reducera prednisolondosen.

I den andra studien randomiserades 40 patienter till 800 eller 2 000 μg BDP/dag [17]. Även i denna studie sänktes den orala prednisolondosen så mycket som möjligt före randomiseringen till BDP-behandling. Inte heller i denna studie blev det någon skillnad i ytterligare reduktion av prednisolondosen mellan grupperna med medelhög respektive hög dos BDP.

I en tredje studie av överkorsningstyp under åtta veckor jämfördes BDP 400 $\mu\text{g}/\text{dag}$ via spray med BDP 800 $\mu\text{g}/\text{dag}$ som pulver via Rotahaler [18]. En del av patienterna använde dessutom oralt prednisolon, men dosen hölls konstant under hela studien. Ingen signifikant skillnad sågs mellan behand-

lingsgrupperna för någon av utfallsvariablerna morgon- och kvälls-PEF, FEV₁ och FVC.

Författarnas synpunkter

En tidigare systematisk sammanställning har visat att BDP har en signifikant bättre effekt än placebo vid behandling av astma mätt som förbättring i FEV₁, PEF, symtompoäng och behov av akut β_2 -agonist [19]. Däremot kunde inte någon ytterligare effekt av dygnsdoser över 400 μg ses i den sammanställningen. Dessutom finns flera studier som visar att med hjälp av inhalationssteroider kan man reducera dosen oralt prednisolon och i vissa fall övergå till enbart inhalationsbehandling [1]. I den aktuella genomgången har flertalet studier varit överkorsningsstudier med ganska få patienter. För de flesta mätvariablerna har studierna inte uppvisat några signifikanta skillnader. Eftersom använda doser har varierat har resultaten inte kunnat slås samman, vilket gjort det svårt att dra några slutsatser angående eventuellt dos-effektsamband. Däremot har enligt författarna ett visst stöd för en svag dos-effekt kunnat utläsas i studierna med parallella grupper. I jämförelsen mellan 400 och 800 μg BDP/dag kunde man vid sammanslagning av en barn- och en vuxenstudie finna en något bättre effekt med den högre dosen för morgon- och kvälls-PEF [8, 9]. I vuxenstudien gav dessutom den högre dosen något bättre FEV₁, minskade nattsymtom och minskat behov av akut β_2 -agonist [9]. Än större skillnader i FEV₁ sågs i studien som jämförde 400 och 1 600 $\mu\text{g}/\text{dag}$, men inga signifikanta skillnader sågs för övriga mätvariabler [14]. Om dessa tämligen blygsamma skillnader i lungfunktion är kliniskt betydelsefulla är nog tvivelaktigt. Några hållpunkter som talar för att dosen oralt prednisolon kan minskas mer med hjälp av hög än av måttlig dos BDP framkom inte. Författarna avslutar med att påtala behovet av större och bättre studier för att belysa dos-effektsamband vid behandling med BDP och andra inhalationssteroider. I dessa studier bör även utfallsvariablerna innefatta livskvalitet, frånvaro från arbete respektive skola, läkarbesök och sjukhusvård. För att dessa mätvariabler ska bli meningsfulla krävs att studierna är minst sex månader långa och innefattar ett stort antal patienter.

Egna slutsatser

Denna och andra Cochrane-rapporter visar hur svårt det är att göra bra läkemedelsstudier. Ofta slutar rapporterna med att underlaget är kvalitativt och kvantitativt för bristfälligt för att säkra slutsatser ska kunna dras. Dessa rapporter är ändå viktiga, och de kommer sannolikt att leda till att kvaliteten hos läkemedelsstudier successivt förbättras.

Inte oväntat finns det ett dos-effektförhållande även för inhalationssteroider, men relationen är flack och har inte kunnat visas för alla effektvariabler. Den flacka dos-effektkurvan är inte unik för BDP. Samma förhållande tycks gälla även för andra inhalationssteroider som budesonid och flutikason [20–23]. I regel krävs en fyrdubbling av dosen för att i även relativt stora kontrollerade studier kunna påvisa en signifikant effektskillnad [24]. Dessutom tycks dos-biverkningskurvan vara brantare än dos-effektkurvan när väl tröskeldosen för biverkningar nås [24, 25]. Det finns därför goda skäl att vid långvarig underhållsbehandling av astma med inhalationssteroider begränsa användningen av höga doser, vilket även betonas i SBU-rapporten [1]. En lämplig målsättning är att hålla underhållsdosen under 400–800 $\mu\text{g}/\text{dag}$ för BDP och budesonid och under 250–500 $\mu\text{g}/\text{dag}$ för flutikason, där den lägre siffran gäller för barn. Man håller sig då under tröskeldosen för kliniskt märkbara systemeffekter. Den flacka dos-effektkurvan talar dessutom för att man vid otillräcklig effekt av lågdos inhalationssteroid snarare bör överväga komplettering med långverkande β_2 -agonist

och/eller leukotrienreceptorhämmare än att höja dosen inhalationssteroid.

Den genomförda metaanalysen bör tolkas med viss försiktighet. Den flacka dos-effektkurvan är t ex endast visad på populationsbasis. Den behöver inte nödvändigtvis gälla för enskilda astmasjuka. Populationens flacka dos-effektkurva kan betingas av att tröskeldosen för de ingående individerna varierar inom vida gränser. Då blir genomsnittskurvan flack även om individernas dos-effektkurva är brantare. Information saknas på denna punkt.

En annan svaghet är att de flesta studierna hade korta behandlingsperioder. Endast 3/15 studier hade behandlingsperioder på ≥ 3 månader vilket är den tidsgräns som man i SBU-rapporten [1] använt för utvärdering av underhållsbehandling vid astma. Korta behandlingsperioder minskar möjligheten att upptäcka behandlingseffekt på t ex astma-exacerbationer eller bronkiell hyperaktivitet. I en välgjord ettårig studie av behandling med budesonid visades att en fyrdubbling av dagsdosen från 200 till 800 μg gav signifikant färre astmaexacerbationer [23]. Det är också känt att det tar lång tid att uppnå gynnsam effekt på bronkiell hyperaktivitet [26].

Det finns också anledning att påminna om att alla studier av dos-effektsambandet för inhalationssteroider gjorts på astmapatienter i stabilt skede. Resultaten kan därför inte utan vidare appliceras på behandling av akut astmaförsämring. Det är inte säkert att dos-effektsambandet är detsamma vid akut astmaförsämring. I avvaktan på att vi får sådan information känns det rimligt att vid astmaförsämring föreslå en fyrdubbling av inhalationssteroiddosen tills normalisering skett eller högst någon vecka. En sådan strategi stöds av några studier som visat att höga doser inhalationssteroider kan vara lika effektiva som perorala steroider (för referenser se [1]) vid behandling av akut astmaförsämring, även om bedömningsunderlaget ännu är otillräckligt [27]. Kostnadsaspekter kan tala för att även i fortsättningen ge en kort kur med orala steroider. Vi behöver dock fler jämförande studier även på denna punkt.

Referenser

1. Behandling av astma och KOL. En systematisk kunskapssammanställning. Stockholm: SBU 2000.
2. Adams N, Bestall J, Jones P. Inhaled beclomethasone at different doses for long-term asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2001.
3. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1-12.
4. Smith MJ, Hodson ME. Twice daily beclomethasone dipropionate administered with a concentrated aerosol inhaler: efficacy and patient compliance. *Thorax* 1986;41:960-3.
5. Carmichael J, Duncan D, Crompton GK. Beclomethasone dipropionate dry-powder inhalation compared with conventional aerosol in chronic asthma. *BMJ* 1978;2:657-8.
6. Hampel F, Lisberg E, Vanden Burgt J, Henon C, Stampone P. 50 mcg twice daily of ultrafine HFA-beclomethasone dipropionate aerosol improves asthma control in adult patients. *Am J Resp Crit Care* 1977;155:A666.
7. Lal S, Malhotra SM, Gribben MD, Butler AG. Beclomethasone dipropionate aerosol compared with dry powder in the treatment of asthma. *Clin Allergy* 1980;10:259-62.
8. Verberne AA, Frost C, Duivenman EJ, Grol MH, Kerrebijn KF. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:213-9.
9. Drepaal BA, Payler DK, Qualtrough JE, Perry LJ, Bryony F, Reeve A, et al. Becotide or becodisks? A controlled study in general practice. *Clinical Trials Journal* 1989;26:335-44.
10. So SY, Lam WK. Twice daily administration of beclomethasone dipropionate dry-powder in the management of chronic asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1986;4:129-32.
11. Wolthers OD, Pedersen S. Short term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 1993;68:673-6.
12. Carpentiere G, Marino S, Castello F, Balanza C, Bonanno CT. Dose-related effect of beclomethasone dipropionate on airway responsiveness in asthma. *Respiration* 1990;57:100-3.
13. Molema J, Lammers JW, van Herwaarden CL, Folgering HT. Effects of inhaled beclomethasone dipropionate on beta 2-receptor function in the airways and adrenal responsiveness in bronchial asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:577-83.
14. Nathan RA, Nolop KB, Cuss FM, Lorber RR. A comparison of double-strength beclomethasone dipropionate (84 mcg) MDI with beclomethasone dipropionate (42 mcg) MDI in the treatment of asthma. *Chest* 1997;112:34-9.
15. De Marzo N, Fabbri LM, Crescioli S, Plebani M, Testi R, Mapp CE. Dose-dependent inhibitory effect of inhaled beclomethasone on late asthmatic reactions and increased responsiveness to methacholine induced by toluene diisocyanate in sensitised subjects. *Pulm Pharmacol* 1988;1:15-20.
16. Hummel S, Lehtonen L. Comparison of oral-steroid sparing by high-dose and low-dose inhaled steroid in maintenance treatment of severe asthma. *Lancet* 1992;340:1483-7.
17. Tarlo SM, Broder I, Davies GM, Leznoff A, Mintz S, Corey PN. Six-month double-blind, controlled trial of high dose, concentrated beclomethasone dipropionate in the treatment of severe chronic asthma. *Chest* 1988;93:998-1002.
18. Chatterjee SS, Butler AG. Beclomethasone dipropionate in asthma: a comparison of two methods of administration. *British Journal of Diseases of the Chest* 1980;74:175-9.
21. Busse WW, Chervinsky P, Condemi J, Lumry WR, Petty TL, Renard S, et al. Budesonide delivery by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:457-63.
24. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997;52:1-34.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Dose-effect relation with inhaled steroids in asthma should be paid attention to when the dose is increased. Comment on a Cochrane-review

Tony Foucard, Bengt-Eric Skoogh

Läkartidningen 2002; 99:264-7

The Cochrane collaboration has performed a meta-analysis of all studies found on the dose-effect relation with beclomethasone dipropionate (BDP) in the treatment of asthma. Fifteen studies were found and included, of which only two comprised children. Daily doses of 100 to 2000 μg were used. A two-fold increased dose was used in 9 studies but only few significant improvements were seen with the higher dose. A four-to fivefold increased dose gave significant improvement in one of two studies with an improvement of FEV1 of 16% versus 7% with the lower dose. The dose-effect of BDP seems to be very flat and a four-fold increase of the dose seems more reasonable than the two-fold commonly used today, when improved effect is desired. This increases the risk of side effects, and for long-term therapy other alternatives should be considered.

Correspondence: Tony Foucard, Barnmedicinska kliniken, Akademiska barnsjukhuset, SE-751 85 Uppsala.