

Tony Foucard, docent, överläkare, barnmedicinska kliniken, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala (*tony.foucard@kbh.uu.se*)
Bengt-Eric Skoogh, professor, överläkare, lungmedicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Cochrane-rapport jämför steroidinhalationspreparat vid astma

Ingen större terapiskillnad mellan de vanligaste medlen

II Antiinflammatorisk behandling med kortison som inhalation har förekommit sedan första hälften av 1970-talet. Beklometasonpropionat blev då tillgänglig som dosaerosol och kom till en början att användas bland de svårast sjuka astmapatienterna i doser upp till 200 µg per dygn. Med tiden har den inflammationshämmande behandlingen visats vara mycket betydelsefull vid alla svårighetsgrader av astma, således även vid lindrig sådan, såvida besvären inte bara är tillfälliga och sporadiska. Bruket av inhalationskortison har därför ökat liksom given dygnsdos, vilket ökar biverkningsrisken.

Flera nya preparat har blivit tillgängliga. Budesonid har funnits i ett par decennier, medan flutikason är yngre. Dessa två preparat dominerar åtminstone den europeiska marknaden även om beklometason fortfarande används. Dessa tre preparat har stora likheter men skiljer sig åt något när det gäller farmakodynamiska egenskaper som fettlöslighet, halveringstid, systemisk tillgänglighet. Det betyder att viss skillnad mellan preparaten kan förekomma i dos/effektkurva liksom i dos/biverkningsrisk.

I standardtest av kortisoneffekter med t ex hudbleknings-test och hämning av basofil histaminfrisättning har flutikason varit ungefär dubbelt så potent som beklometason och 25 procent mer potent än budesonid i samma µg-dos [1, 2]. Om dessa skillnader är kliniskt relevanta är inte helt klarlagt.

Mer än 10 000 patienter

I en Cochrane-rapport [3] har litteraturen granskats i syfte att jämföra de tre mest använda kortisonpreparaten för inhalationsbehandling vid astma. Bara prospektiva, randomiserade och kontrollerade studier på barn från och med två års ålder och på vuxna med kronisk astma har inkluderats. Sökning har skett via databaser men även via tillverkarna av preparaten, författarna till funna studier, tidskrifter som ej inkluderats i databaserna samt sammanfattningar från de senaste årens möten inom de största föreningarna inom ämnesområdet.

Sammanlagt 57 publikationer omfattande 42 studier med mer än 10 000 patienter ansågs uppfylla kriterierna för att ingå i jämförelsen. Av dessa innefattade 31 studier parallella grupper och elva var överkorsningsstudier, men endast fyra av de senare studierna hade en steroidfri »wash-out«-period mellan behandlingsperioderna.

SAMMANFATTAT

Inflammationshämmande behandling med kortison som inhalation är betydelsefull vid astma. Under senare år har bruket av inhalationskortison ökat liksom dygnsdos, vilket ökar biverkningsrisken.

I en Cochrane-rapport har litteraturen granskats för att jämföra de tre mest använda kortisonpreparaten för inhalationsbehandling vid astma – beklometason, budesonid och flutikason.

Resultaten talar för att samtliga tre preparat är verksamma vid astma; terapieffekterna är ungefär jämförbara (om flutikason ges i cirka halv dos jämfört med beklometason och budesonid), även om statistiskt signifikanta skillnader på gruppnivå noterats i några fall.

En tredjedel av studierna var gjorda på barn, och fyra av 42 studier innefattade endast primärvårdspatienter.

Metodkvaliteten varierade i studierna. Endast tre studier fick fem poäng enligt Jadad (hög kvalitet), elva studier fick fyra poäng (god kvalitet), tolv fick tre poäng (acceptabel kvalitet) och 16 studier fick ett eller två poäng (bristfällig kvalitet). Av dessa var dock 14 endast publicerade som sammanfattning från möte, vilket medförde att tillgängliga detaljer var få.

Eftersom studierna var upplagda på olika sätt, använda doser liksom använda effektvariabler varierade gick det endast undantagsvis att slå samman flera olika studiers resultat för att öka analysstyrkan av eventuella skillnader.

Ungefär lika goda resultat

I majoriteten av alla studier gavs flutikason i hälften så stor dos som beklometason och budesonid. I dessa studier fann man att flutikason gav en signifikant större förbättring av lungfunktionen mätt som FEV₁ (ensekundsvärdet vid spirometri), medan inga signifikanta skillnader sågs för andra ut-

Vems är bäst? Therapieffekterna visar sig vara ungefär jämförbara mellan de tre mest använda kortisonpreparaten för inhalationsbehandling vid astma (beklometason, budesonid och flutikason), enligt en Cochrane-rapport.

fallsvariabler såsom symtom, vid behovs-medicinering eller studieavbrott på grund av exacerbation.

I sju studier där man använde samma dygnsdos av preparaten fann man i endast en studie signifikant bättre FEV₁ vid behandling med flutikason än med beklometason (medelskillnad 0,15 l). I två studier med kompletta data fann man ingen skillnad i morgon- eller kvälls-PEF (»peak expiratory flow«) enligt dagbok mellan flutikason och beklometason/budesonid. I en tredje studie med inkompleta data sågs dock signifikant skillnad mellan flutikason och beklometason efter 12 veckors behandling (medelskillnad 15 respektive 10 l/min). Symtomfrekvens, behov av extramedicin (»rescue«) eller studieavbrott på grund av astmaexacerbation skilde sig inte åt mellan flutikason och beklometason/budesonid. I en barnstudie sågs ingen skillnad i missade skoldagar mellan barn behandlade med flutikason och beklometason i dygnsdosen 400 µg.

I skenet av de få och små skillnader man erhöll i grupper som behandlades med samma dos av preparaten (se ovan) borde skillnaderna bli än mindre när flutikason gavs i lägre dos. Så var dock inte alltid fallet. I tre studier med parallella grupper där resultaten kunde slås samman erhöles signifikant bättre FEV₁-värde (medelvärde 0,11 l) och större förbättring från basalvärdet av FEV₁ (medelvärde 0,14 l). I två överkorsningsstudier erhöles dock inga signifikanta skillnader. För dagboks-PEF erhöles signifikant bättre morgon- och kvällsvärde för flutikason än för beklometason/budesonid (skillnad 13 respektive 11 l/min) i sju studier med parallella grupper på drygt 2 000 patienter. I fyra överkorsningsstudier kunde dock inte några säkra skillnader ses. För rapporterade symtom dag och natt, behov av extramedicin (»rescue«) eller astmaexacerbationer sågs inga signifikanta skillnader mellan grupperna vare sig i studier med parallella grupper eller med överkorsning.

Bevärfande biverkningar gav flutikason signifikant mer halsirritation när det gavs i halva dosen av beklometason/budesonid. Paradoxalt nog sågs ingen skillnad när preparaten gavs i samma dos. Någon skillnad i förekomst av kandidainfektion sågs ej, däremot gav flutikason givet i samma dos som beklometason/budesonid signifikant mer besvär av heshet. Denna skillnad sågs ej när dosförhållandet var 1:2.

Jämförelser av påverkan på HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal)-axeln försvårades av metodologiska brister inklusive rapportering av insamlade data. Man ansåg att det ännu inte finns underlag för att göra en korrekt jämförelse av effekt/bi-

effekt-kvoten och därmed inte heller förutsättningar för att rekommendera det ena eller andra preparatet på den grunden.

Svårt att jämföra preparaten

Bestämningen av kliniskt ekvipotenta doser av olika inhalationskortisonpreparat är svår. Preparaten är inte bara olika, bedömningen försvåras dessutom av att läkemedlen ges med hjälp av olika inhalatorer. Det innebär att partikelstorlek och -flöden och därmed även deponering av läkemedlet i den nedre luftvägen kan variera mellan olika preparat, även om den mängd som kommer ur apparaten är densamma. Sammanställning av många kliniska studier är därför ett bra sätt att belysa ekvipotens. Men även en sådan sammanställning är förenad med problem.

Den här refererade Cochrane-rapporten visar de svårigheter som man vanligtvis möter när olika studier ska bedömas gemensamt. Urvalet av patienter, varierande studiedesign vad gäller tex definitioner, dygnsdoser, behandlingstid, effektvariabler samt ofullständig datarapportering skapar svårigheter att jämföra resultaten i sammanvägd form. Man får därför ofta nöja sig med att se om resultaten av enskilda studier pekar i samma riktning.

Styrkan i en Cochrane-rapport av detta slag ligger i dess systematiska uppläggning. Den noggranna litteratursökningen gör det mindre sannolikt att någon viktig studie missats. Grupperingen av studierna efter deras uppläggning och bedömning av de enskilda studiernas kvalitet gör det lättare att bedöma vilka skillnader som är relevanta.

Resultaten av den genomförda analysen talar för att samtliga bedömda preparat – flutikason, budesonid och beklometason – är verksamma vid astma och att terapieffekterna, om flutikason ges i cirka halv dos jämfört med beklometason och budesonid, är ungefär jämförbara även om statistiskt signifikanta skillnader på gruppnivå noterats i några fall. De behöver inte vara förnimbara på individnivå. Dos-/effektkurvan för inhalationssteroider är ganska flack [4]. Det kan tillsammans med variationer i studiedesign och materialstorlek förklara varför väl så tydliga skillnader mellan preparaten till flutikasons fördel sågs i enstaka effektvariabler när flutikason i förhållande till beklometason/budesonid gavs i dosförhållandet 1:2 än 1:1.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Tony Foucard är innehavare av aktier i AstraZeneca. Bengt-Eric Skoogh är ledamot i Hjärt-lungfondens styrelse och i dess vetenskapliga nämnd samt medlem i expertkommitté hos Origo, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline; han föreläser dessutom i varierande omfattning på uppdrag av läkemedelsföretagen AstraZeneca, Schering-Plough, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, MSD, Orion Pharma.

Referenser

1. Kelly HW. Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: part I. Pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:S36-51.
2. Stellato C, Atsuta J, Bickel CA, Schleimer RP. An in vitro comparison of commonly used topical glucocorticoid preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:623-9.
3. Adams N, Bestall JM, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma. In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
4. Foucard T, Skoogh BE. Dos-effektkurva för inhalationssteroider vid astma bör beaktas vid dosökning. Kommentar till en Cochrane-rapport. *Läkartidningen* 2002;99:264-7.