

5.1.2005

## **Aikuisten lievän keuhkoastman ensisijainen hoitava lääke on inhaloitava steroidi (A).**

### **(NAK 1) Näytön aste=A**

Systemaattinen katsaus inhaloitavan beklometasonipropionaatin tehosta kroonisen astman hoidossa verrattuna plaseboon. Katsauksen tarkoitus oli myös selvittää astman peruslääkkeenä pidetyn beklometasonin tehoa vertailupohjaksi uudemmille lääkityksille. Katsaus sisältää 52 sokkoutettua (49 oli kaksoissokkoutettuja), satunnaistettua ja kontrolloitua tutkimusta (3459 potilasta). Haun perustana oli Cochrane Airways-ryhmän normaali hakustrategia, johon sisältyy mm. Medline – haku vuodesta 1966, EMBASE, IRS, käsihaku, yhteydenotot lääketeollisuuteen sekä Euroopan ja Yhdysvaltojen alan yhdistyksiin. Haku päättyy kesäkuuhun 1999. Hakusanat on mainittu. Alkuperäisartikkeliä arvioitiin Cochrane-asteikolla sekä Jadadin asteikolla. Poissuljetut tutkimukset ja arvion perustelu on kuvattu, useimmiten syynä oli metodologinen puute (tutkimus ei ollut satunnaistettu tai kontrolloitu). Tutkimuksista kahdeksan oli tehty lapsilla, 33 aikuisilla ja kahdeksassa oli laaja ikäjakauma. Tutkimuspopulaation sisältyi mm. amerikkalaisia, kanadalaisia, keskieurooppalaisia, japanilaisia ja uusiseelantilaisia potilaita. 16 tutkimusta ei määritellyt astman diagnostisia kriteereitä, muissa ne oli kuvattu. Kahdessa tutkimuksessa potilailla oli ammattiastma, yhdessä vuodenaikaan liittyvä oireilu. 37 tutkimuksessa beklometasoniannos oli korkeintaan 400mcg, viidessä tutkimuksessa annos oli 500 – 800 µg ja 16:ta yli 1000 µg. Viidessä tutkimuksessa oli useita annoksia. Oraalinen steroidilääkitys oli sisäänottokriteeri 12 tutkimuksessa, muuten steroidilääkitystä oli vaihtelevasti. Vain kolmessa tutkimuksessa potilailla oli inhaloitava steroidi ennen tutkimuksen alkua. Taudin vaikeusaste vaihteli lievästä vaikeaan, viidessä tutkimuksessa vaikeusastetta ei kuvattu. 16:sta oli vaihtovuoroinen asetelma. 19 tutkimusta kesti 1 – 4 viikkoa, 26 tutkimusta 1-6 kuukautta ja viisi tutkimusta yli puoli vuotta. Kahdessa ei määritely aikaa.

Potilaat jaettiin kahteen ryhmään oraalisen steroidin käytön mukaan. Jos oraalista kortikosteroidia ei ollut käytössä, arvioitiin mm. FEV<sub>1</sub>(uloshengityksen sekuntikapasiteetti), FVC (vitaalikapasiteetti), β-agonistin tarve, astmaoireet, bronkiaalinen hyperreaktivateetti, astman pahenemisvaiheet, paikalliset haittavaikutukset sekä hypotalamus – pypofyyysi – lisämunuaisakselin toiminta. Jos potilailla oli käytössä oraalinen steroidi, arvioitiin annoksen muutos, lääkityksen jatkamisen tarve, spirometriset arvot ja paikalliset haittavaikutukset.

Inhaloitu beklometasoni paransi selvästi keuhkofunktiota verrattuna plaseboon. FEV<sub>1</sub> (sekuntikapasiteetti, painotettu keskiarvo) lisääntyi 340 ml (95 % CI 190 – 500 ml) ja uloshengityksen huippuvirtaus (aamuarvo) 50 L/min (95 % CI 8 –92 L/min). β<sub>2</sub>-agonistin käyttö väheni 1,75 annosta/vrk (95 % CI 1,4 – 2,4). Oraalisen steroidin käyttö väheni 5 mg/vrk (95 % CI 4 – 6 mg/vrk) ja sen lopettamisen todennäköisyys lisääntyi, RR 0,54 (95 % CI 0,43 – 0,67). Riski keskeyttää tutkimus astman pahenemisen vuoksi pieneni selvästi, RR 0,26 (95 % CI 0,15 –0,43).

Tutkimuksen laatu: Hyvä

Sovellettavuus: Hyvä

Farmakoepidemiologinen katsaus inhaloitavien kortikosteroidien vaikutuksesta astmaattikojen sairaalahoitoihin ja kuolleisuuteen. Kirjallisuushakua ei ole kuvattu.

Seitsemässä tutkimuksessa kartoitettiin inhaloitavien steroidien kykyä vähentää sairaalahoidon tarvetta. Yhdessä kohorttitutkimuksessa potilaille aloitettiin inhaloitava lääkitys ja verrattiin sen jälkeisiä sairaalahoitoja hoitoihin ennen lääkitystä. Tutkimuksessa 36 vaikeata astmaa sairastavaa potilasta sai inhaloitavaa budesonidia (800 µg/vrk). Toisen ja kolmannen tutkimusvuoden aikana sairaalahoitajien määrä väheni 50 % verrattuna kaksi vuotta ennen tutkimusta tilanteeseen.

Kaksi tutkimusta selvitti inhaloitavan astmalääkityksen lisääntymisen ja sairaalahoitajien välistä yhteyttä. Ensimmäisessä tutkimuksessa todettiin, että vuonna 1988 Yhdysvalloissa allergologien hoitamista astmaatikoista vain 13 % joutui sairaalahoitoon, kun muiden lääkäreiden hoidossa olevista potilaista 35 % tarvitsi sairaalahoitoa. Tulos yhdistettiin siihen, että allergologit käyttivät inhaloitavia steroideja muita useammin. Toisessa tutkimuksessa Uuden Seelannin astmapotilaiden sairaalahoitajaksot putosivat viidestä puoleentoista 1000 asukasta kohti vuosina 1986 – 1992, kun inhaloitavien kortikosteroidien käyttö lisääntyi.

Muutosta sairaalahoidon tarpeessa selvittäviä kohorttitutkimuksia oli kolme. Yhdysvalloissa seurattiin 16 941 astmapotilasta vuosien 1991 – 1994 välisenä aikana. 742 joutui sairaalaan astman vuoksi. Inhaloitavaa steroidia saavien potilaiden riski oli pienempi, RR 0,5 (95 % CI 0,4 – 0,6). Vuosina 1977 – 1993 Kanadassa 2095 potilasta 19 168 potilaan kohortista joutui sairaalahoitoon astman vuoksi. Potilaiden ikä vaihteli 5 – 44 vuotta. Tutkimuksessa seurattiin inhaloitavien kortikosteroidien kykyä vähentää uusia sairaalahoitoja. Vuoden sisällä uudelle hoitajaksolle joutui 482 potilasta. Ensimmäisten 15 vuorokauden aikana hoito ei vaikuttanut riskiin. Sen jälkeen puolen vuoden ajan inhaloitavaa steroidia käyttävien potilaiden sairaalahoidon riski oli matalampi, RR 0,6 (95% CI 0,4 – 0,8). Puolen vuoden jälkeen suojeleva vaikutus hävisi. Samasta tietokannasta Kanadassa valittiin 13 563 potilasta, joille oli juuri aloitettu lääkitys. Ensimmäisen vuoden aikana sairaalahoitoon joutui 786 potilasta. Kun tehtiin tapaus – verrokki analyysi, todettiin, että inhaloitavaa steroidia käyttävien riski joutua sairaalahoitoon oli vähintään 40 % (RR 0,6, 95 % CI 0,4 – 1,0) pienempi kuin teofylliinin käyttäjillä.

Inhaloidut kortikosteroidit ja kuolleisuus astmaan. 1980- ja 1990 -luvulla astma kuolleisuus laski ja inhaloitajien kortikosteroidien käyttö lisääntyi monissa teollistuneissa maissa. Monissa tutkimuksissa ei pystytty erottamaan inhaloitavan steroidin ja β-agonistien vaikutuksen eroa. Uuden Seelannin tutkimuksessa 1976 – 1991 väliseltä jaksolta todettiin, että inhaloitavien kortikosteroidien käytön lisääntyminen oli merkittävämpi tekijä kuin β-agonistien käyttö. Kuolleisuuden vähenemä todettiin myös Englannissa 1983 – 1992 tehdyssä tutkimuksessa, samoin Israelissa 1981 – 1995. Samanlainen vaikutus todettiin myös Suomessa.

Kohorttitutkimuksista Kanadan Saskatchewan Health-tutkimuksessa oli 12 301 astmaatikkaa vuosina 1980 – 1987. Kohortin sisällä tehdyssä tapaus-verrokkitutkimuksessa todettiin 44 kuolemaa, verrokkeja löytyi 233. 70 % kuolleista ja 51 % verrokeista käytti inhaloituja steroideja. Lääkkeen määrää ei arvioitu. Aineiston uudessa analyysissä todettiin 129 kuolemaan tai lähes kuolemaan johtanutta tilannetta, kontroleja oli 655. Jos potilaat olivat käyttäneet vähintään 12 säiliötä (50µg/annos, 200 annosta) 12 kuukauden sisään ennen tapahtumaa, RR oli vain 0,1 (95 % CI 0,02 – 0,6). Pienemmästä annoksesta ei ollut apua.

Viimeisimmässä Saskatchewan kohorttitutkimuksessa oli 30 569 potilasta, ikä 5 – 44 vuotta, aikaväli 1975 – 1997. Potilaita seurattiin 54-vuoden ikään asti. Kuolemia todettiin 66, kontroleja oli 2681. Kuoleman riski väheni 28 % jokaisesta edellisen vuoden aikana käytetystä lääkesäiliöstä (95 % CI 3 – 35 %). Riski väheni 54 % jokaisesta puolen vuoden sisään käytetystä säiliöstä (95 % CI 21 % - 74 %). Jos käyttö keskeytettiin, kuoleman vaara nousi 4-kertaiseksi.

Laatu: Kelvollinen. Tutkimuksessa kuvataan hyvin myös farmakoepidemiologiseen tutkimukseen liittyviä heikkouksia, mm. sitä, että niistä ei voi päätellä syy-seuraussuhteita.

Sovellattavuus suomalaiseen väestöön: Hyvä

Suomalainen, vuonna 1991 julkaistu, sokkoutettu ja satunnaistettu vertailututkimus  $\beta$ -agonistin (terbutaliini) ja inhaloidun kortikosteroidin (budesonidin) vaikutuksesta tuoreeseen astmaan. Potilaita oli 103, heistä 29 oli miehiä ja 74 naisia, iältään 15 – 64 vuotta. 53 potilasta sai terbutaliinia 375 $\mu$ g kahdesti päivässä ja 50 potilasta sai budesonidia 600  $\mu$ g kahdesti päivässä kahden vuoden ajan. Kummassakin ryhmässä oli terbutaliini 250 $\mu$ g/annos tarvittaessa lisälääkkeenä, samoin teofylliini 300 mg kahdesti päivässä tablettina tai prednisolonia 6 vrk kuurina. Alkuvaiheessa 10 potilasta terbutaliiniryhmästä keskeytti tutkimuksen lääkityksen riittämättömän tehon vuoksi, budesonidi-ryhmästä keskeytti yksi potilas. Myöhemmin yksi potilas terbutaliiniryhmässä ja viisi budesonidi-ryhmässä keskeytti tutkimuksen oireettomuuden vuoksi. Mukaan otetut potilaat olivat aikuisia (yli 15 v.) ja tupakoimattomia. Astmaoireita oli ollut alle 12 kuukautta. FEV<sub>1</sub> lisääntyi yli 15 %  $\beta_2$ -agonisti-inhalaation jälkeen tai laski yli 15 % rasiustestissä. FVC ja FEV<sub>1</sub> olivat vähintään 80 % normaaliarvoista beeta<sub>2</sub>-agonisti-inhalaation jälkeen. Histamiinikokeessa FEV<sub>1</sub> laski yli 15 %. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli säännöllinen kortikosteroidi tai natriumkromoglikaatti-hoito. Seurattavia muuttujia olivat FVC, FEV<sub>1</sub>, histamiini-altistus, aamu- ja ilta-PEF, astmaoireet ja tarvittavien lääkkeiden määrä. FVC arvot eivät eronneet ratkaisevasti ryhmien välillä. Kuuden viikon hoidon jälkeen budesonidi-ryhmän potilaat sietivät paremmin inhaloitua histamiinia. Ero mitattiin kaksinkertaistettujen annosten menetelmällä, (p < 0.001). Potilaiden kotimittauksissa ensimmäisen kolmen kuukauden aikana ja ensimmäisen ja viimeisen vuoden viimeisen kuukauden aikana todettiin aamuisin mitatuissa PEF- arvoissa selvä kohenema budesonidiryhmässä. Verrattuna tutkimusta edeltäviin arvoihin, PEF nousi 33 litraa budesonidi- ja 5 litraa terbutaliini-ryhmässä (p < 0.01). Ensimmäisten 12 viikon aikana lisälääkityksen (terbutaliini) tarve laski 70 % budesonidiryhmässä ja lisääntyi 21 % terbutaliiniryhmässä. Teofyllinilääkitystä sai 12 potilasta terbutaliini-ryhmässä ja kaksi budesonidi-ryhmässä.

Laatu: Hyvä

Sovellettavuus: Hyvä

#### Referenssit:

Adams NP, Bestall JB, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: Impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:937-44.

Hahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Reinikainen K, Selroos O, Sovijärvi A, Stenius-Aarniala B, Svahn T, Tammivaara R, Laitinen LA. Comparison of a  $\beta_2$ -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388-92).

**Pitkävaikutteisten beeta<sub>2</sub>-agonistien säännöllinen käyttö ilmeisesti aiheuttaa toleranssia beeta<sub>2</sub>-agonistien keuhkoputkia avaavalle vaikutukselle (B), eikä niitä sen vuoksi kannata ottaa käyttöön astman +varhaisessa vaiheessa.**

**(NAK 2) Näytön aste = B**

Systemaattinen katsaus säännöllisen beeta<sub>2</sub>-agonistien käytön astmapotilaille aiheuttamasta toleranssista. Katsaukseen on hyväksytty 22 sokkoutettua, satunnaistettua, lumekontrolloitua tutkimusta Kirjallisuushaku tehtiin ajalta 1966 – kesäkuu 2003, tietokantoja olivat EMBASE, MEDLINE ja CINAH. Hakusanat on mainittu ja kielirajoitusta ei ollut.

Potilaat saivat säännöllistä beeta<sub>2</sub>-agonistilääkitystä joka inhalaationa tai tabletteina vähintään viikon ajan. Lumeryhmän potilaille ei sallittu beeta<sub>2</sub>-agonistien käyttöä edes tarvittaessa.

Kaksi tutkijaa arvio artikkelien laadun kolmiportaisella asteikolla, jossa painotettiin satunnaistamista, sokkouttamisen, ja kaikkien osallistujien sisällyttämistä lopulliseen analyysiin. 176 tutkimusta jätettiin pois. Pääsyy poisjättämiseen oli tarvittavan beeta<sub>2</sub>-agonistin käytön salliminen tarvittaessa lumeryhmässä.

Potilaita oli 323, 53 % miehiä. Tutkimuksissa oli 5 – 51 potilasta ja niiden kesto oli keskimäärin 3 viikkoa (vaihtelu 1 – 6 viikkoa).

Potilaiden keski-ikä oli 34 v. FEV<sub>1</sub> oli keskimäärin 3 litraa kummassakin ryhmässä.

Lyhytvaikutteisina beeta<sub>2</sub>-agonisteina käytettiin albuterolia, broksaterolia, salbutamolia ja terbutaliinia. Pitkävaikutteisia olivat eformoteroli, formoteroli, salmeteroli ja suun kautta otettu prokateroli.

Tulokset osoittivat, että säännöllisessä beeta<sub>2</sub>-agonistihoidossa FEV<sub>1</sub>- vaste myöhempien lääkeannosten kohdalla aleni 18 % (CI 95 % 27 – 9), annos-vaste (mittarina huippu-FEV<sub>1</sub>) seuraavien beeta<sub>2</sub>-agonistiannosten kohdalla aleni 35 % (CI 95 % 46 – 24 %), vaste yhdistetyille bronkuksia supistaville ärsykkeille (PC<sub>20</sub>) aleni 26 % (CI 95 % 37 – 11 %) . Vähemmän valkosolujen beeta-reseptoritiheydessä oli 18 %, (95% CI 32 – 5 %). Sitoutumistaipumus vapaisiin reseptoreihin laski 23 % (95 % CI 40 – 7 %) ja vaste isoprenolille laski 33 % (95 % CI 57 – 9 %). Alaryhmä-analyysissä verrattiin 8 tutkimusta, joissa potilaat saivat samanaikaista kortikosteroidihoitoa sekä 9 tutkimusta, joissa steroidihoitoa ei ollut. Kortikosteroidien käytön yhteydessä muutos suhteessa PC<sub>20</sub>-tutkimukseen, reseptoritiheyteen ja – sitoutumiseen oli vähäisempi. Tämä trendi ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä.

Laatu: Hyvä

Sovellettavuus: Hyvä

Referenssit:

Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter E. Meta-Analysis: Respiratory tolerance to regular  $\beta_2$ -agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004;140:802-813.