RADS Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

Baggrundsnotat for Astma hos børn

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlings-områder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Pædiatriske, allergologiske og andre afdelinger som behandler børn med astma. Almen praktiserende læger Praktiserende speciallæger i pædiatri Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for Astma hos børn Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	19 januar 2015	Version: 1.0 Dok.nr: 184042 Offentliggjort: januar 2015

Indholdsfortegnelse

1 Formål 1
2 Anvendte forkortelser og tegn 2
3 Baggrund 8
4 Lægemidler 10
5 Metode 10
6 Vurdering af lægemidlerne 15
7 Grundlag for valg af lægemiddel 34
8 Kriterier for igangsætning af behandling 34
9 Monitorering af effekten 35
10 Kriterier for skift og seponering af behandling 35
11 Patientforløb 36
12 Telemedicin 37
13 Monitorering af lægemiddelforbruget 37
14 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet 37
15 Referencer 38

1 Formål

Formålet med det aktuelle baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for Astma hos børn.

Resumé

- Behandling af børneastma i Danmark kan optimeres ved anvendelse af en enkel behandlingsalgoritme, som er baseret på graden af kontrol af symptomer samt hos større børn også vurdering af lungefunktion.
- Som udgangspunkt behandles med inhaleret kortidsvirkende β_2 agonist. Samtidig vurderes kontrolgrad med henblik på yderligere tillæg af behandling. Ved behov for fast forebyggende behandling kan startes på trin 2 eller 3 afhængig af sværhedsgrad. Det tilstræbes at anvende samme inhalationssystem til alle inhalationspræparater til den enkelte patient. Valg af inhalationssystem afhænger af barnets alder, inhalationsteknik og præferencer. Ved brug af inhalationssteroid (ICS) er det dette, der er styrende for hvilket inhalationssystem, der anvendes til de øvrige præparater. Det tilstræbes at undgå skift af inhalationssystem med mindre dette er hensigtsmæssigt af hensyn til behandlingen af barnet.
- Til småbørn (yngre end 6 år) anvendes spray på en spacer med eller uden ansigtsmaske afhængig af alder, modenhed og kooperabilitet. Til større børn kan ofte anvendes pulverinhalator.
- RADS vurderer, at der forekommer betydelige klasseeffekter indenfor SABA, LABA og ICS grupperne, hvorfor der bør behandles med de billigste lægemiddelanaloger under behørig hensyntagen til individuelle behov.

2 Anvendte forkortelser og tegn

AIT:	allergenspecifik immunterapi
BDP:	Beclomethason dipropionate
BID:	2 gange dagligt
BDM:	knogledensitet
BTS:	British Thoracic Society
BUD:	Budesonid
CFC:	Chloroflourocarbons
CIC:	Ciclesonide
DPI:	Dry Powder Inhaler
FEV1:	Forcerede udåndingsvolume i første sekund
FF:	Fluticasonfuroat
FOR:	Formoterol
FP:	Fluticason propionate
GINA:	Global Initiative for Asthma (Management and Prevention)
HFA:	Hydrofluoroalkane
HPA aksen:	Hypothalamus-hypofyse-binyreaksen
ICS:	Inhalationssteroid
ICS/LABA	Kombinationsbehandling med steroid og langtidsvirkende β_2-agonist i samme inhalator
ICS ogLABA	Inhaleret steroid og langtidsvirkende β_2-agonist i hver sin inhalator
LABA:	Langtidsvirkende β_2-agonist
LTRA:	Leukotrin D4-receptorantagonist
MO:	Mometason furoate
pMDI:	Metered Dose Inhaler
PEF:	Peak Flow
PICO:	Patient – Intervention – Comparator - Outcome
SABA:	Korttidsvirkende β_2-agonist

SALB: Salbutamol
SAL: Salmeterol
SALM: Salmeterol
SCIT: Subcutan immunterapi
SLIT: Sublingual immunterapi
SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy
TER: Terbutalin
VIL: Vilanterol

2.1 Opsummering af behandlingsopstart, -ændring og monitorering

I nedenstående faktabokse er korte uddrag af relevant tekst fra de respektive afsnit og bilag vedrørende start på inhaleret corticosteroid behandling, - ændring og monitorering.

Figur 1. ASTMA SYMPTOM KONTROL

A. Vurdering af nuværende astma kontrol baseres på en vurdering af barnets symptomer, påvirkning af aktivitetsniveau og behov for anfaldsmedicin i de sidste 4 uger. Hos større børn desuden lungefunktion

Karakteristika	**Kontrolleret (alle nedenstående)**	**Delvist kontrolleret (én af nedenstående)**	**Ukontrolleret**
Symptomer i dagtimerne	Ingen (max to gange per uge)	Mere end to gange per uge	**Tre eller flere tegn på delvist kontrolleret**
Begrænsning af aktivitet	Ingen	Enhver	
Symptomer i nattetimerne/opvågning	Ingen	Enhver	
Behov for β2 agonist	Ingen (max to gange per uge)	Mere end to gange per uge	
Lunge funktion (PEF eller FEV_1) Hos børn fra ca.6 års alderen som kan koopere hertil	Normal ≥80 % forventet eller personligt bedste	< 80 % forventet eller personligt bedste	

Behandlingen afhænger af graden af kontrol af sygdommen. Der tilstræbes så høj grad af kontrol som muligt på laveste effektive dosis ICS. Se afsnit 6.8 tabel 1 for ækvivalente doser af ICS og den korte vejledende oversigt i tabellen under behandlingsalgoritmen.
Afhængig af graden af kontrol kan behandlingen med passende intervaller justeres op og ned jævnført nedenstående behandlingsalgoritme. ICS dosis kan øges henholdsvis reduceres gradvist med f.eks. 25-50 % imellem behandlingstrinene.

Overordnet skal daglig forebyggende behandling overvejes ved svære, vedvarende eller recidiverende symptomer.Indikation for start på fast forebyggende behandling, monitorering og vejledning vedr. reduktion i dosis og evt seponerering af ICS fremgår af boks 1, 2 og 3.

Astma hos børn fra 0 til og med 5 år behandlingsalgoritme

	Trin 1	Trin 2	Trin 3	Trin 4	Trin 5
Anfaldsbehandling (SABA)	Korttidsvirkende β2-agonist	Korttidsvirkende β2-agonist	Korttidsvirkende β2-agonist	Korttidsvirkende β2-agonist	Specialistopgave
Forebyggende 1. valg		ICS lav dosis	ICS moderat dosis	ICS moderat dosis og LTRA	
Forebyggende 2. valg		LTRA	ICS lav dosis og LTRA		

Astma hos børn fra 6 til 18 år behandlingsalgoritme

	Trin 1	Trin 2	Trin 3	Trin 4	Trin 5
Anfaldsbehandling (SABA)	Korttidsvirkende β2-agonist	Korttidsvirkende β2-agonist	Korttidsvirkende β2-agonist	Korttidsvirkende β2-agonist	Specialistopgave
Forebyggende 1. valg		ICS lav dosis	ICS moderat dosis	ICS moderat dosis og LABA eller /og LTRA	
Forebyggende 2. valg		LTRA	ICS lav dosis og LABA eller LTRA	ICS højdosis	

Oversigt over ækvivalente doser af forskellige ICS samt vejledende lave, moderate og høje doser, som kan anvendes på de 5 behandlingstrin. Doserne kan afhængig af sværhedsgrad øges eller reduceres gradvist (med f.eks. 25 -50 % af gangen) mod næste behandlingstrin.

ICS	Lav dosis	Moderat dosis	Høj dosis
Fluticasonproprionat (spray + spacer)	50 µg x 2	125 µg x 2	250 µg x 2
Fluticasonproprionat (pulver)	50 µg x 2	100 µg x 2	250 µg x 2
Budesonid (pulver)	100 µg x 2	200 µg x 2	400 µg x 2
Beclometasondiproprionat	100 µg x 2	200 µg x 2	400 µg x 2
Beclometasondiproprionat HFA, OBS: ≥ 5år	50 µg x 2	100 µg x 2	200 µg x 2
Mometasonfuroat	-	200 µg x 1	200 µg x 2
Ciclesonid, OBS ≥ 12år	80 µg x 1	80 µg x 2	160 µg x 2

Fakta boks 1 Ved manglende kontrol kan øges til næste trin, men inden øgning til næste trin skal overvejes:

- Dårlig adherence
- Dårlig inhalationsteknik
- Komorbiditet f.eks allergisk rhinit
- Vedvarende udsættelse for allergener, irritanter (tobaksrøg) eller infektioner
- Forkert diagnose

De fleste børn med astma er velkontrollerede på behandlingstrin 2-3, dvs med lav til moderat dosis ICS. Hvis dette ikke er tilfældet bør barnet vurderes / behandles af, eller i samarbejde med af børnelæge med særligt kendskab til børneastma.
Dette gælder i særdeleshed ved

- Behov for behandling på trin 4 og 5
- Tidlig debut af symptomer, f.eks i nyfødthedsperioden
- Atypiske symptomer
- Andre komplicerende behandlingskrævende manifestationer
- Der tilstræbes lavest effektive dosis af ICS

Ved manglende kontrol på trin 4 overvejes høj dosis ICS + LABA + LTRA, kortvarig systemisk steroid og Omalizumab: specialistopgave

Fakta boks 2: Start på forebyggende behandling (se også afsnit 7)

- En korrekt diagnose (se bilag 10 Astma diagnostik hos børn) er en nødvendig forudsætning for en effektiv behandling. Udredning og diagnostik er derfor afgørende for at starte behandling. Astma diagnosen hos børn stilles primært på basis af
  - Karakteristiske symptomer med variabel lufvejsobstruktion
  - Påvirket og variabel lungefunktion
  - Respons på behandling
  - Bronkial hyperreaktivitet
- Ved manglende kontrol (delvis eller ukontrolleret) anbefales start på daglig forebyggende behandling på trin 2 eller 3 afhængig af sværhedsgrad
- Der er ikke evidens for bedre sygdomskontrol ved at starte med højdosis ICS
- Start på forebyggende behandling med ICS betragtes altid som et behandlingsforsøg, Effekten skal vurderes efter 2-3 mdr hvor der tages stilling til fortsat behandling
- Småbørn med sjældne infektionsudløste symptomer behandles primært med inhaleret β2-agonist

Fakta boks 3 Monitorering af behandlingen (se også afsnit 8)

- Målet med behandling er symptomkontrol, normalt aktivitetsniveau og minimal risiko for eksacerbationer og bivirkninger.
- Børn og unge med astma bør som hovedregel have en tid til opfølgning 1-3 måneder efter behandlingsstart og herefter hver 3.-6. måned efter individuel vurdering. Efter en eksacerbation bør tid for revurdering aftales.
- Ved enhver opfølgning/kontrol vurderes:
  - Astmakontrolgrad, inklusiv lungefunktion (Spirometri) hos større børn
  - Komorbiditet, især allergisk rhinit
  - Inhalationsteknik og adherence
  - Vækst inklusiv højdemåling
  - Bivirkninger
  - Om astmadiagnosen er korrekt
  - Behov for justering af behandlingen til laveste effektive dosis
- Registrering af symptomer, behov for β-2 agonist og PEF morgen og aften i perioder på 2-3 uger, evt. i en "astmadagbog", kan være en hjælp til at vurdere kontrol sammen med barn og forældre. Det kan også være et pædagogisk redskab. PEF målinger er dog ofte behæftet med nogen usikkerhed og kan aldrig stå alene

Fakta boks 4 Ændring eller seponering af behandlingen (se også afsnit 9)

- Langt de fleste børn opnår **god astma kontrol** med lav-moderat dosis ICS
- Hvis kontrol ikke opnås efter 2-3 måneders behandling, bør adherence, inhalationsteknik, provokerende faktorer i barnets miljø (fx tobaksrøg) og evt.komorbididet med allergisk rhinitis vurderes ligesom diagnosen skal revurderes
- Hvis ovenstående tiltag ikke medfører tilfredsstillende astma kontrol, øges gradvist til næste trin i behandlingsalgoritmen
- Hos småbørn med infektionsudløst astma kan **dosisreduktion** eller seponering forsøges efter 2-3 mdr's sygdomskontrol
- Hos større børn (ofte fra 6 års alderen) med diagnosticeret astma kan dosisreduktion overvejes efter 3-6 mdr's sygdomskontrol og lungefunktionen har nået et plateau, efter individuel vurdering og afhængig af sværhedsgrad
- Ved dosisreduktion kan man gå et trin ned og evt behandling med LABA skal altid seponeres før ICS seponeres.
- Nedtrapning af ICS kan gøres med 25-50 % af gangen

- **Seponering af ICS** bør kun gøres
  - for at af- eller bekræfte astmadiagnosen, eller
  - hos småbørn med infektionsudløst astma, som har været velkontrollerede på trin 2, i 2-3 måneder
  - større børn med astma, som har været velkontrollerede på trin 2, dvs. lavdosis ICS i minimum 6-12 måneder

Fakta boks 5 Anstrengelsesudløst astma

- Anstrengelsesudløst astma er ikke en selvstændig fænotype; men er et udtryk for bronkial hyperreaktivitet hos et barn med astma
- Til behandling af anstrengelsesudløst astma anbefales brug af SABA forud for anstrengelse
- Derudover har børn med astmasymptomer ved fysisk aktivitet oftest behov for fast forebyggende behandling med ICS i lav eller moderat dosering
- Ved utilstrækkelig effekt heraf kan tillægges behandling med LABA eller LTRA eller eventuelt begge dele

Fakta boks 6 Generelle anbefalinger

- Peroral β_2 agonist har som hovedregel ingen plads i behandling af astma hos børn
- Der er ikke evidens for at det gavner kortvarigt at øge ICS dosis eksempelvis i forbindelse med luftvejsinfektioner
- Langtidsvirkende β2-agonist (LABA) bør aldrig anvendes som monoterapi eller som tillæg til SABA hos børn som ikke er i behandling med ICS
- Behandling med kombinationspræparater med LABA i kombination med ICS er aldrig 1.valg og sjældent indiceret til børn; men kan evt. være en mulighed (på trin 4) ved utilstrækkelig effekt af moderat dosis ICS hos børn >6 år. (specialist behandling)
- Der tilstræbes lavest effektive dosis af ICS

3 Baggrund

3.1 Introduktion

Astma er en hyppig kronisk sygdom hos børn. Behandlingen medfører et stort forbrug af astma medicin og kræver et stort samarbejde imellem familierne, primær sektoren og sygehus-sektoren hvad angår diagnostik, behandling og forløb. Samarbejdet mellem sektorerne skal varetages under hensyntagen til familiernes behov, muligheder og ressourcer samt barnets alder, udvikling og symptomer. Det er derfor særdeles relevant, at udarbejde en national vejledning for børn med astma.
RADS vurdering og anbefalinger er så vidt muligt evidensbaserede og tager udgangspunkt i den nationale og internationale videnskabelige litteratur.
Behandlingsvejledningen gælder for alle børn med astma i alderen 0-18 år uanset om barnet er nydiagnosticeret eller allerede er i behandling. Astma er en heterogen og multifaktoriel sygdom. Der er betydelige forskelle i forskellige aldersgrupper både med hensyn til årsager, mekanismer, diagnostik,behandlingsmuligheder samt prognose. Hos småbørn er astma oftest udløst af luftvejsinfektioner, men småbørn med svære / vedvarende symptomer kan også have allergi. Større børn med vedvarende astma har ofte allergi som medvirkende faktor, men i alle aldersgrupper er luftvejsinfektioner den hyppigste årsag til forværringer. Evidensgrundlag for astmabehandling og kontrolforløb hos børn er begrænset på nogle områder og der er mange forhold der er væsentlige for at behandlingen lykkes. Det er derfor nødvendigt at tilpasse behandlingen og forløbet individuelt for at opnå så optimalt et resultat som muligt.

3.2 Patientgrundlag

Hyppigheden hos danske børn er undersøgt på flere måder med forskellige resultater. De mest valide estimater af hyppigheden er lavet på 1051 skolebørn (6-17 år) i 2001. Via grundig undersøgelse med forældrespørgeskemaer, løbetest, reversibilitetstest og monitorering af peak-flow fandt man, at 5,6 % aktuelt havde astma (1). Heraf havde 3,6 % erkendt lægediagnosticeret astma, medens 2,0 % (ca.1/3 af børnene med astma) ikke havde tidligere kendt astma. I en anden undersøgelse indløste 7,7 % (9695 ud af 125907) af alle danske skolebørn (6-14 år) i 2002 en recept på astmamedicin (2). Dette tal er betragteligt større end de 3,6 %, hvor forældrene i ovenstående studiet angav, at deres barn havde astma. Undersøgelsesmetoden betyder meget for resultatet, hvilket også understreges af et senere studie, som fandt, at blandt 7-årige (n=53.637) havde 12 % forældrerapporteret astma, 32 % havde indløst mindst 1 recept på astmamedicin og 6,6 % var registreret med en kontakt til sygehusvæsenet på grund af astma (3). Desuden fandt studiet kun delvist overlap mellem disse grupper.

I en anden nylig stor dansk undersøgelse (4) af 1744 børn, som var henvist til en af børneafdelingerne i Region Syd med mulige astmasymptomer i perioden 2003 - 2005, blev astmadiagnosen af- eller bekræftet ved sygehistorie og objektive diagnostiske kriterier. Cirka 30 % af de børn som fik afkræftet astmadiagnosen fik inhalationssteroid og ca. 33 % af de børn som fik bekræftet astmadiagnosen ikke fik inhalationssteroid. Denne diskrepans kan muligvis forklares af, at nogle måske fik inhalationssteroid som diagnostisk behandlingsforsøg, men det tyder dog på både over-og underdiagnosticering/ behandling.

Børn yngre end skolealderen kan typisk ikke gennemføre en spirometri. Derfor er astmadiagnosen i denne aldersgruppe mindre sikker. Selvrapporteret har 20 % af 5-årige aktuelle astmasymptomer og 38 % har på et tidspunkt haft det (5). De yngste børn bruger oftere astmamedicin og har flere indlæggelser og ambulante sygehuskontakter med astma end ældre børn.

Bedømt over perioden 1994 til 2012 ligger antallet af indlæggelser med luftvejssygdomme stabilt på ca. 16.000 årligt blandt børn i alderen 0-4 år og 8.000 blandt børn i alderen 5-19 år (Statistikbanken LPR ICD10 J ialt). Desuden fandt et studie den samme prævalens af astma blandt skolebørn i 1991 som i 2001(1). Til gengæld er antallet af børn, der får indløst recept på medicin mod astma faldende, for 0-4 årige fra ca. 80.000 i 1999 til ca. 47.000 i 2013. For 5-19 årige fra ca 60.000 i 1999 til 51.000 i 2013 (Medstat – Lægemiddelregistret R03). Disse totale antal børn skal dog sammenholdes med forskelle i antallet af børn i hver årgang.

Astma er således en hyppig kronisk sygdom hos børn med stor betydning for sygelighed og livskvalitet for familierne. Den har socio-økonomisk betydning både for de afficerede familier og for samfundet. Der er ikke holdepunkter for en stigning i forekomsten, men nogle undersøgelser tyder på, at der stadig forekommer en ikke ubetydelig grad af over-og underdiagnosticering og behandling.

3.3 Internationale guidelines

RADS har forholdt sig til de følgende internationale guidelines, som er publiceret.

1) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated 2012 (6). Under RADS processen er GINA 2014 (8) blevet offentliggjort.
2) Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 year and younger (2009)(7)
3) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): British Thoracic Society British Guidelines on the management of asthma, Updated 2012 (8)

Eftersom de valgte guidelines er internationale, vil der være variationer til danske forhold i godkendte lægemidler og godkendte indikationer inden for aldersgrupperne. RADS har taget udgangspunkt i GINA 2009 og 2012, og korrigeret i forhold til GINA 2014 (9) Endvidere har RADS også forholdt sig til en nyere dansk statusartikel om astmabehandling hos børn (10).

4 Lægemidler

SABA:
Salbutamol (R03CC02)
Terbutalin (R03AC03)

ICS:
Beclomethason dipropionate (R03BA01)
Budesonid (R03BA02)
Ciclesonide (R03BA08)
Fluticason propionate (R03BA05)
Mometason Furoate (R03BA07)

LABA:
Formoterol (R03AC13)
Salmeterol (R03AC12)

LTRA:
Montelukast (R03DC03)

ICS/LABA, Kombinationslægemiddel:
Budesonid/formoterol (R03AK07)
Fluticason propionate/formoterol (R03AK11)
Fluticason propionate/salmeterol (R03AK06)
Fluticasonfuroat/vilanterol (R03AK10)

Anti IgE:
Omalizumab (R03DX05)

Allergen-specifik Immunoterapi:
ALK552(Hesteskæl), ALK553 (Hundehår), ALK555 (Kattehår)(V01AA11)
ALK108 (birk) (V01AA05)
ALK225 (Græs) (V01AA02)
ALK504 (Husstøvmider)(V01AA03)

5 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS (www.rads.dk).

5.1 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål (PICO)

RADS definerer de kliniske spørgsmål, som styrer litteratursøgningen ud fra PICO:
P(atienter): Hvilke patienter er der tale om?
I(nterventioner): Hvilke lægemidler er der tale om?
C(omparatorer): Hvilken behandling sammenlignes med?
O(outcomes): Hvordan vurderes lægemidlets effekt og bivirkninger?

De udvalgte retningslinjer gennemgås med henblik på, hvilke af fokuserede spørgsmål, de kan danne baggrund for at besvare og om de er egnet som udgangspunkt for supplerede litteratursøgning, evidens og estimatvurderinger. Til dette formål anvendtes AGREE II Instrumentet og samtlige domæner blev gennemgået. For at kunne vurdere hvorvidt retningslinjen er af høj eller lav kvalitet fokuseres på hvordan retningslinjen vurderes i domæne 3 'Rigour of development' i AGREE II værktøjet. (for yderligere beskrivelse se bilag 2 "Vurderinger af Kliniske retningslinjer (AGREE: **A**ppraisal of **G**uidelines for **R**esearch & **E**valuation)"

De udvalgte retningslinjer vurderes som egnede til supplerende kildesøgning, evidens og estimatvurderinger, således at litteratursøgningren gælder fra de involverede guidelines sidst medtagne referencer.
Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated 2014 er ikke vurderet i henhold til AGREE II idet den blev offentliggjort under RADS processen.

RADS har, med udgangspunkt i kommissoriet, defineret følgende kliniske spørgsmål:

Hos børn med astma og/eller astmasymptomer som har behov for kortidsvirkende β_2-agonist :

- Er der relevant klinisk forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne (givet i henhold til godkendte indikationer og i sammenlignelig dosis og behandlingslængde) indenfor de definerede populationsgrupper, mellem
    - Inhaleret kortidsvirkende $\beta_{2,}$ SABA (terbutalin versus salbutamol), hos børn 0-5 år med spacer

Hos børn som udelukkende er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn. og ikke er velkontrolleret:

- Er der relevant klinisk forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne (givet i henhold til godkendte indikationer og i sammenlignelig dosis og behandlingslængde) indenfor definerede populationsgrupper mellem
    - Tillæg af inhaleret steroid (ICS) budesonid, fluticason proprioate, beclomethason dipropionate, ciclesonide og mometason furoate indbyrdes og inhaleret steroid (ICS) versus tillæg af LTRA
    - Tillæg af inhaleret kombinationsbehandling (budesonid/formoterol, fluticason/salmeterol, fluticason/formoterol og fluticasonfuroat/vilanterol indbyrdes
    - Tillæg af inhaleret kombinationsbehandling versus tillæg af enkeltstof (ICS+ LABA) behandling

Hos børn som er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn.og ICS og ikke velkontrolleret:

- Er der relevant klinisk forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne (givet i henhold til godkendte indikationer og sammenlignelig dosis og behandlingslængde) indenfor definerede populationsgrupper mellem
    - Øgning i inhaleret steroid dosis, budesonid, fluticason proprioate, beclomethason dipropionate, ciclesonide og mometason furoate indbyrdes
    - Øgning af inhaleret steroid dosis versus tillæg af LTRA og/eller LABA
    - Øgning af inhaleret steroid dosis versus inhaleret kombinationsbehandling (budesonid/formoterol, fluticason/salmeterol, fluticason/formoterol og fluticasonfuroat/vilanterol
    - Anti IgE behandling, Omalizumab til svær ukontrolleret astma
    - Allergen-specifik immunterapi til behandling af allergisk astma

Envidere forholder RADS sig til følgende:

- Er der relevant klinisk forskel med hensyn til lungedeponering af forskellige inhalationspræparater
- General anvendelighed af forskellige inhalationsdevices inkl. spacere +/- ansigtsmaske
- Er der relevant klinisk påvirkning af vækst og knogler hos børn behandlet med inhalationssteroider
    - Inhalationssteroider budesonid, fluticason proprioate, beclomethason dipropionate, ciclesonide og mometason furoate

Til belysning af de kliniske spørgsmål har RADS defineret følgende PICO, som danner basis for litteratursøgningen:

Populationer (P):
RADS vælger at dele småbørn i 0≤2 år og 0≤5 år på grund af særlige kendetegn ved symptomer og behandling hos de 0≤2 årige og for at vurdere dokumentation separat for denne gruppe.

P_1: 0≤2 år, med astma og i behandling med korttidsvirkende β_2- agonist pn og/eller ICS. Gruppen inddeles i følgende subpopulationer:

- P1a: Børn 0≤2 år med astma og/eller astmasymptomer og behov for kortidsvirkende β_2- agonist
- P1b: Børn 0≤2 år der udelukkende er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn og som ikke er velkontrollerede
- P1c: Børn 0≤2 år der er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn og ICS og som ikke er velkontrollerede

P_2: 0≤5 år, med astma og i behandling med korttidsvirkende β_2- agonist pn og/eller ICS
Gruppen inddeles i følgende subpopulationer:

- P2a: Børn 0≤5 år med astma og/eller astmasymptomer og behov for korttidsvirkende β_2- agonist
- P2b: Børn 0≤5 år der udelukkende er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn og som ikke er velkontrollerede
- P2c: Børn 0≤5 år der er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn og ICS og som ikke er velkontrollerede

P_3: 6≤12 år, med astma og i behandling med korttidsvirkende β_2- agonist pn og/eller ICS
Gruppen inddeles i følgende subpopulationer:

- P3a: Børn 6≤12 år med astma og/eller astmasymptomer og behov for korttidsvirkende β_2- agonist
- P3b: Børn 6≤12 år der udelukkende er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn og som ikke er velkontrollerede
- P3c: Børn 6≤12 år der er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn og ICS og som ikke er velkontrollerede

P_4: 13-18 år, med astma og i behandling med korttidsvirkende β_2- agonist pn og/eller ICS
Gruppen inddeles i følgende subpopulationer:

- P4a: Børn 13-18 år med astma og/eller astmasymptomer og behov for korttidsvirkende β_2- agonist
- P4b: Børn 13-18 år der udelukkende er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn og som ikke er velkontrollerede
- P4c: Børn 13-18 år der er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn og ICS og som ikke er velkontrollerede

Interventioner (I):

Korttidsvirkende β2 agonister (inhaleret)(SABA)

- Terbutalin
- Salbutamol

Steroid (inhaleret/)(ICS)

- Budesonid
- Beclomethason dipropionate
- Ciclesonide
- Fluticason propionate
- Mometason furoate

Leukotrien D_4-receptorantagonist (peroral)(LTRA)

- Montelukast

Langtidsvirkende β2 agonister (inhaleret)(LABA)

- Formoterol
- Salmeterol

Kombinationspræparater (inhaleret) (ICS/LABA)

- Budesonid/formoterol
- Fluticason/salmeterol
- Fluticason/formoterol
- Fluticasonfuroat/vilanterol

Anti IgE:

- Omalizumab (injektion)

Allergen-specifik Immunterapi

- ALK552(Hesteskæl), ALK553 (Hundehår), ALK555 (Kattehår)
- ALK504 (Husstøvmider)(injektion)
- ALK108 (birk) (injektion)
- ALK225 (Græs) (injektion)

De opstillede interventioner vurderes for de enkelte aldersgrupper i forhold til godkendte indikationer og doseringer (se bilag 1" Intervention vurderet for aldersgrupper i forhold til SPC og godkendt indikation)

For hvert lægemiddel og lægemiddelgruppe belyses de kliniske spørgsmål. De enkelte præparaters devices er vurderet med hensyn til brugervenlighed, dosistæller opbevaring og lungedeponering. Der henvises yderligere til afsnittene 6.5 Håndtering af lægemidlerne og 6.2 Lungedeponering.

Comparatorer (C):
Comparator er for hvert lægemiddel de øvrige eller placebo.
Studier, hvor interventionen er sammenlignet med andet end øvrige lægemidler eller placebo ekskluderes (feks. ikke-anvendte lægemidler i DK, anden behandling en farmakologisk).
Studierhvor interventionerne ligger udenfor godkendt indikation med hensyn til alder i DK ekskluderes.

Outcome (O):
For alle patientgrupper er de klinisk relevante effektmål, som RADS har prioriteret i rækkefølgen O1-O5

Grad af kontrol af Astma symptomer evalueres ved:
O_1: Daglige symptomer (hvæsen, hoste, åndenød, trykken for brystet, begrænsning i aktivitet, natligt opvågen) og behov for anfaldsmedicin
O_2: Lungefunktion (PEF, FEV1, reversibilitetstest)(for børn >5år)
O_3: Antal astma forværringer
O_4: Hyppighed og varighed af indlæggelser
(Der findes ikke i de tilgængelige danske data en enkel mulighed for at vurdere denne parameter. Fremtidige databaser eller samkøring af eksisterende data forventes at kunne beskrive forholdene for de enkelte patientgrupper.)
O_5: Bivirkninger

Allergenspecifik immunterapi:
RADS vil med udgangspunk i eksisterende litteratur konkludere på anvendelse af subcutan immunterapi (SCIT) samt sublingual immunterapi (SLIT)for børn 5-18 år med allergisk betinget mild til moderat astma hvor allergenet er pollen, husstøvmider og pelsdyr, især kat, og hvor barnet ikke kan behandles tilfredsstillende symptomatisk med inhalationsbehandling med β-2 agonist, og corticosteroider eller med oral leukotrinantagonist.
Allergen-specifik Immunterapi vil konkludere på føgende interventioner:

- ALK552(Hesteskæl), ALK553 (Hundehår), ALK555 (Kattehår)
- ALK504 (Husstøvmider)(injektion)
- ALK108 (birk) (injektion)
- ALK225 (Græs) (injektion)

Lungedeponering:
Det ønskes belyst om lungedeponering har betydning for klinisk effekt og bivirkninger (O1-5) for interventionerne (I1-4) til behandling af børn med astma i alderen 0-18år. Der blev defineret PICO umiddelbart inden selvstændig litteratursøgning blev foretaget:

Population
$P_{lungedeponering}$: Børn 0-18år med astma og astma symptomer i alle stadier

For patientgruppen $P_{lungedeponering}$ vurderes følgende interventioner:
I1: Inhaleret SABA (TER eller SALB)
I2: ICS (BUD, BDP, FP, CIC, MO)
I3: LABA (FOR, SALM)
I4: ICS/LABA kombinationsbehandling (BUD/FOR, FP/SALM, FP/FOR, FF/VIL)

C1: Comparatorerne er for hvert lægemiddel de øvrige

For alle patientgrupper er kritiske effektmål:
O1: Astma symptomer
O2: Astma forværringer
O3: Hyppighed og varighed af indlæggelser
O4: Lungefunktion
O5: Bivirkninger

5.2 Litteratursøgning og – udvælgelse

RADS beslutter at tage udgangspunkt i følgende retningslinjer:

- GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated 2012 (6)
- GINA, Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 year and younger (2009)(7)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): British Thoracic Society British Guidelines on the management of asthma, Updated 2012 (Pharmacological management)(8)
- En nyere dansk statusartikel om astmabehandling hos børn (10)

Med udgangspunkt i de valgte retningslinjer og på baggrund af de PICO opstillede søgeord blev der 27. februar 2014 foretaget en litteratursøgning i PubMed og Embase.
Der foretages en særskilt litteratursøgning for:

Lungedeponering (efter 1.1 2009) i Pubmed og Embase den 13-14 marts 2014 og for Asthma_Children_Growth (publication date fra 2006/01/01 to 2014/12/13) i maj 2014.

Søgestreng og resultat af søgning
Detaljeret beskrivelse af de systematiske litteratursøgninger, herunder søgestreng, søgeresultater, inklusion og eksklusion af referencer fremgår af bilag 3 Litteratursøgning og – udvælgelse.

RADS har valgt at inddrage behandlinger af anden karakter end inhalationsbehandlinger i baggrundsnotatet. Disse behandlinger (Omalizumab og AIT) og deres evidens er beskrevet i ekspertrapporter som er vedlagt som bilag til baggrundsnotatet. Ligeledes er beskrivelsen af væksthæmning og påvirkning af knogledensitet ved ICS, lungedeponering samt inhalationsdevice. Der gøres opmærksomt på, at ekspertrapporterne kan læses som selvstændige dokumenter, hvorfor de relevante referencer for hver ekspertrapport er placeret sammen med rapporten.

6 Vurdering af lægemidlerne

Lægemidlerne vurderes ud fra de udvalgte guidelines samt ud fra de fundne referencer med henblik på effekt og bivirkninger. Derudover indgår kommentarer i forhold til ændringer beskrevet i GINA 2014 (9) i forhold til GINA 2009 og GINA 2012.

6.1 Effekt og bivirkninger

BTS 2012 og GINA 2009 (GINA for børn< 5år) guidelines beskriver ikke forskel i håndtering af aldersgruppen 0≤2 år versus 3≤5 år. Der eksisterer meget begrænset litteratur for aldersgruppen 0≤5 år generelt, hvilket har ført til at RADS har valgt at samle anbefalingerne for hele gruppen 0≤5 år.

P1a+P2a: Børn i alderen 0≤5 år med astma og/eller astmasymptomer som har behov for bronkodilatation (trin 1)

RADS anbefaler:

- Anvend inhaleret kortidsvirkende β2- agonist terbutalin eller salbutamol, da disse er ligeværdige 1.valg hos børn i alderen 0≤5 år ved behov mod episodiske astma symptomer (se kontrolskema side 2 figur 1)
- Inhalerede korttidsvirkende β2-agonister bør anvendes intermitterende ved behov eller forud for fysisk aktivitet hos børn med anstrengelsesudløste astmasymptomer. Der er ikke evidens for bedre astma kontrol ved at anvende fast behandling med kortidsvirkende β2-agonister f.eks x4 dagligt i forhold til intermitterende behandling
- Inhalationsbehandling til småbørn 0≤5 år skal gives via spacer med eller uden ansigtsmaske, se bilag 9 ”Inhalationsdevices”
- Orale kortidsvirkende β2-agonist (terbutalin eller salbutamol) bør ikke anvendes, da effekten er dårligere, og der er flere systemiske bivirkninger end ved inhaleret β2-agonist

- GINA 2009 anbefaler:Inhalations korttidsvirkende β2- agonist
- BTS 2012 anbefaler:Inhalations korttidsvirkende β2- agonist
- GINA 2014 anbefaler: Inahalations kortidsvirkende β2- agonist

Konklusion af litteratursøgning foretaget som supplement til BTS 2012 og GINA 2012:
RADS identificerede ingen studier, som specifikt undersøgte effekten af inhaleret terbutalin versus salbutamol i de søgninger, der er foretaget som supplement til GINA 2012 og BTS 2012, hvorfor anbefalingerne er baseret på eksisterende guidelines.

P1b+P2b: Børn i alderen 0≤5 år i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2-agonist pn men ikke i forebyggende behandling og ikke velkontrollerede (Trin 2)

RADS anbefaler:
- Anvend lav til moderat dosis ICS svarende til trin 2 eller 3, afhængig af symptomernes sværhedsgrad som 1.valg
- Inhalationsbehandling til småbørn 0≤5 år skal gives via spacer med eller uden ansigtsmaske, se bilag 9 " Inhalationsdevices"
- Sekundært kan LTRA (montelukast) overvejes til børn< 5 år,men LTRA er mindre effektivt end ICS
- De forskellige ICS med indikation i denne aldersgruppe anset som ligeværdige, når de anvendes i ækvivalente doser, se tabel 6.8, s. 27

- GINA 2009 anbefaler: Lavdosis ICS
- BTS 2012 anbefaler: Lavdosis ICS
- GINA 2014 anbefaler: Lavdosis ICS

Konklusion af litteratursøgning foretaget som supplement til BTS 2012 og GINA 2012:
RADS identificerede 7 studier, fem (14, 15, 16, 18, 20) inklusiv et systematisk review (14) (*højt evidens*) som støtter behandling med ICS, et studie som ikke støtter montelukast (11), og et som er inkonklusivt (12) (*moderat evidens*) .

Et studie fandt i en posthoc subgruppeanalyse ikke forskel på montelukast og nebuliseret ICS (0,5 mg dgl) på primære endpoint, dvs. varighed til første dag med behov for tillægsbehandling, men dog bedst effekt af ICS på behov for oral steroid og tillægsbehandling. Studiet understøtter ikke montelukast (18)(*lavt evidensniveau*).

For nærmere studiegennemgang se bilag 4 "Litteraturgennemgang PICOs".

P1c+P2c: Børn i alderen 0≤5 år i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2-agonist pn og ICS og ikke velkontrollerede (Trin 3-4)

RADS anbefaler:
- Anvend moderat dosis ICS som 1.valg
- Sekundært kan overvejes tillæg af LTRA (montelukast) til lav dosis ICS
- LABA er sjældent indiceret, men kan forsøgsvis tillægges moderat dosis ICS til børn ældre end 4 år med dårligt kontrolleret astma (er en specialistopgave)
- De forskellige ICS med indikation i denne aldersgruppe anset som ligeværdige, når de anvendes i ækvivalente doser, se tabel 6.8, s. 27

- GINA 2009 anbefaler: ICS dosis fordobles fra lav til moderat dosis, sekundært tillæg af LTRA (montelukast) til lav dosis ICS, men det sidste er ikke undersøgt i denne aldersgruppe,
- BTS 2012 anbefaler: Tillæg af LTRA (montelukast), sekundært øges ICS til moderat dosis
- GINA 2014 anbefaler: Moderat dosis ICS, sekundært tillæg af LTRA (montelukast) til lav dosis ICS

Konklusion af litteratursøgning foretaget som supplement til BTS 2012 og GINA 2012:

RADS identificerede ingen nye studier, der kunne understøtte ovenstående guidelines i forhold til fordobling af ICS eller tillæg af LTRA til lavdosis ICS. I alt fandt man 3 relevante studier (13,20,21) og et systematisk review (19) (*højt evidens*), som kan støtte tillæg af LABA til moderat dosis ICS ved manglende kontrol til børn fra 4 års alderen.
Et multicenter studie viste en beskeden, men signifikant bedring i morgen PEF og "rescue-free days" af FP/SALM versus FP BID versus Diskus, men ingen forskel på de øvrige parametre. (*lav-moderat evidens*) (13). Derudover har 2 RCT studier vist en bedre effekt af af ICS/LABA på lungemodstanden (sRaw) versus ICS i henholdsvis samme eller dobbelt dosis givet henholdsvis 8 og 6 uger, dog primært på 4 årige (20,21) (*Evidensniveauet var lavt i de to studier)*.
Et systematisk review viste at ICS/LABA kombinationen ikke havde bedre effekt end dobbelt-dosis ICS på antal eksacerbationer, men der var bedre effekt på lungefunktion, nedsat behov for anfaldsbehandling og bedre korttids vækst (19). Behandlingsvarigheden varierede mellem 6 og 54 uger og inkluderede børn fra 4 års alderen. De fleste var dog ældre end 4 år. (*Evidensniveau højst).*

For nærmere studiegennemgang se bilag 4 "Litteraturgennemgang PICOs".

P3a: Børn i alderen 6≤12 år med astma eller astmasympomer og som har brug for bronkodilatator (Trin 1)

RADS anbefaler:

- Anvend inhaleret kortidsvirkende β2- agonist terbutalin eller salbutamol. Disse er ligeværdige 1.valg til behandling af intermitterende astma symptomer enten udelukkende før fysisk aktivitet ved anstrengelsesudløst astma eller ved intermitterende symptomer i forbindelse med aktivitet, luftvejsinfektioner eller allergi
- Der er ikke evidens for bedre astma kontrol ved at anvende fast behandling med korttidsvirkende β2-agonister feks. X4 dagligt i forhold til intermitterende behandling
- Orale kortidsvirkende β2–agonist (terbutalin eller salbutamol) bør ikke anvendes, da effekten er dårligere, og der er flere systemiske bivirkninger end ved inhaleret β2-agonist

- GINA 2009 anbefaler: Inhalation af korttidsvirkende β2- agonist efter behov
- BTS 2012 anbefaler: Inhalation af korttidsvirkende β2- agonist efter behov
- GINA 2014 anbefaler: Inhalation af korttidsvirkende β2- agonist efter behov

Konklusion af litteratursøgning foretaget som supplement til BTS 2012 og GINA 2012:
RADS identificerede ingen studier, som specifikt undersøgte effekten af inhaleret terbutalin versus salbutamol i de søgninger, der er foretaget som supplement til GINA 2012 og BTS 2012, hvorfor ovenstående anbefalinger er baseret på eksisterende guidelines.

P3b: Børn i alderen 6≤12 år i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn men ikke i forebyggende behandling og ikke velkontrollerede (Trin 2)

RADS anbefaler:
- Anvend lav til moderat dosis ICS, afhængig af sværhedsgrad, som 1.valg
- Overvej LTRA som alternativ til lavdosis ICS ved milde intermitterende symptomer udløst af infektioner eller fysisk aktivitet. LTRA er mindre effektivt end ICS.
- De forskellige ICS med indikation i denne aldersgruppe anset som ligeværdige, når de anvendes i ækvivalente doser, se tabel 6.8, s. 27

- GINA 2012 anbefaler: Lavdosis ICS og LTRA som muligt alternativ (2.valg)
- BTS 2012 anbefaler: Lavdosis ICS eller moderat ICS
- GINA 2014 anbefaler: Lavdosis ICS og LTRA som muligt alternativ (2.valg)

Konklusion af litteratursøgning foretaget som supplement til BTS 2012 og GINA 2012:
RADS identificerede 3 relevante studier, hvoraf et (20) støtter behandling med moderat dosis ICS fremfor et kombinationspræparat ICS/LABA med samme dosis ICS (*lav evidens*), et (23) støtter behandling med moderat dosis ICS (*lav evidens*) og et (24) støtter effekt af LTRA til anstrengelsesastma (*meget lav evidens*).

For nærmere studiegennemgang se bilag 4 ”Litteraturgennemgang PICOs”.

P3c: Børn i alderen 6≤12 år i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn og ICS og som ikke er velkontrolleret (Trin 3-4)

RADS anbefaler:

- Anvend moderat dosis ICS som 1.valg
- Sekundært kan overvejes lav dosis ICS + LABA eller LTRA
- Ved manglende kontrol på moderat dosis ICS kan overvejes at supplere med LABA eller/og LTRA, alternativt høj dosis ICS
- Ved længerevarende astmakontrol på behandling med lavdosis ICS + LABA doseret to gange dagligt anbefales nedtrapning til vedligeholdelsesbehandling med ICS alene
- RADS finder ikke, at der er dokumentation for bedre effekt af faste kombinationspræparater med ICS/LABA fremfor at give præparaterne hver for sig
- RADS finder, at der kun kan anbefales faste kombinationspræparater ICS/LABA til patienter, som har behov for både ICS og LABA fast og samtidigt. Der kan være forhold vedr. adherence som også må tages med i betragtning
- De forskellige ICS med indikation i denne aldersgruppe anset som ligeværdige, når de anvendes i ækvivalente doser, se tabel 6.8, s. 27
- Ved fortsat manglende kontrol overvejes om der er indikation for omalizumab* behandling eller om der er indikation for kort behandlingsforsøg med lav dosis oral steroid
  (* der henvises til afsnit om behandling med omalizumab, se bilag 6 ”Notat vedrørende behandling med omalizumab til børn med astma”

- GINA 2012 anbefaler: Lav til moderat dosis ICS +LABA, alaternativt moderat dosis ICS. Ved manglende kontrol herpå anbefales primært moderat dosis ICS+LABA eventuelt høj dosis ICS.
- BTS 2012 anbefaler: Moderat dosis ICS eller lav til moderat dosis ICS+LABA
- GINA 2014 anbefaler: Moderat dosis ICS

GINA 2014 afviger i forhold til GINA 2012 og BTS 2012 ved at anbefale moderat dosis ICS frem for tillæg af LABA i denne aldersgruppe. RADS er enig med GINA 2014, da der er meget sparsom evidens for LABA som tillæg til lav dosis ICS i denne aldersgruppe.

Konklusion af litteratursøgning foretaget som supplement til BTS 2012 og GINA 2012:
RADS identificerede 6 relevante studier, hvoraf to (25, 26) (*lav evidens*) og et systematisk review (19) (*højt evidens*). støtter at tillæg af LABA til moderat-høj dosis ICS har bedre virkning på forskellige kontrol parametre sammenlignet med samme eller dobbelt dosis ICS alene til børn ≥ 12 år. Et (27) støtter, at der ikke er evidens for ICS øgning under akutte eksacerbationer (*lav evidens*). Et studie (31) støtter ikke tillæg af LABA (Salmeterol) til moderat dosis FP (*moderat-høj evidens*) og ét (28) støtter at ICS + LABA er mere effektivt end ICS + LTRA (*meget lav evidens*). En metaanalyse (29) støtter at ciclesonide er lige så effektivt som FP og som den dobbelte dosis BUD (*høj evidens*), men ciclesonide er ikke godkendt til børn < 12 år i Danmark.

For nærmere studiegennemgang se bilag 4 ”Litteraturgennemgang PICOs”.

P4a: Børn i alderen 13-18 år med astma og/eller astmasymptomer som har behov for bronkodilatation (trin 1)

RADS anbefaler:

- Anvend inhaleret kortidsvirkende β2- agonist terbutalin eller salbutamol, da disse er ligeværdige 1.valg til behandling af intermitterende astma symptomer enten udelukkende før fysisk aktivitet ved anstrengelsesudløst astma eller ved intermitterende symptomer i forbindelse med aktivitet, luftvejsinfektioner eller allergi
- Orale kortidsvirkende β2–agonist (terbutalin eller salbutamol) bør ikke anvendes, da effekten er dårligere og der er flere systemiske bivirkninger end ved inhaleret β2-agonist

- GINA2009 anbefaler:Inhalations korttidsvirkende β2- agonist
- BTS2012 anbefaler:Inhalations korttidsvirkende β2- agonist
- GINA 2014 anbefaler:Inhalations korttidsvirkende β2- agonist

Ingen af de udvalgte referencer havde undersøgt effekten af inhaleret terbutalin versus salbutamol. GINA 2012 og BTS 2012 kommenterer ikke på, om der er forskelle i effekt og bivirkning for terbutalin og salbutamol.

P4b: Børn i alderen 13-18 år i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn, men ikke i forebyggende behandling og ikke velkontrollerede (Trin 2)

RADS anbefaler:

- Anvend lav til moderat dosis ICS, afhængig af sværhedsgrad, som 1.valg
- Overvej LTRA som alternativ til lavdosis ICS ved milde intermitterende symptomer udløst af infektioner eller fysisk aktivitet. LTRA er mindre effektivt end ICS.
- De forskellige ICS med indikation i denne aldersgruppe anset som ligeværdige, når de anvendes i ækvivalente doser, se tabel 6.8, s. 27

- GINA 2012: Lavdosis ICS og LTRA som muligt alternativ (2.valg)
- BTS 2012: Lavdosis eller middeldosis ICS
- GINA 2014: Lavdosis ICS og LTRA som muligt alternativ (2.valg)

Konklusion af litteratursøgning foretaget som supplement til BTS 2012 og GINA 2012:
RADS identificerede 4 relevante studier (32, 33, 34, 35), som undersøger effekten af forskellige doser Fluticason Furoat og sammenligner med Fluticason Proprionat og Budesonid. Studierne støtter anvendelse af ICS i lav til moderat dosis, og at Fluticason Furoat kan anvendes x 1 dgl. Dosis afhænger af det givne ICS (*moderat evidens*). Herudover et lille studie (30) som støtter at BUD, LTRA og BUD + LTRA har effekt på anstrengelses astma, men der er *lav evidens*.

GINA 2014 anbefaler LTRA pn forud for fysisk aktivitet, hvilket RADS ikke findes evidens for. RADS identificerede relevante studier i de søgninger der er foretaget som supplement til BTS 2012 og GINA 2012. I forhold til GINA 2014 er der kommenteret på de anbefalinger, hvor RADS ikke finder overensstemmelse.

For nærmere studiegennemgang se bilag 4 ”Litteraturgennemgang PICOs”.

P4c: Børn i alderen 13-18 år i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn og ICS og som ikke er velkontrollerede (Trin 3-4)

RADS anbefaler:

- Anvend moderat dosis ICS som 1.valg
- Ved manglende kontrol på moderat dosis ICS overvejes at supplere med LABA eller LTRA, alternativt høj dosis ICS
- Ved længerevarende astmakontrol på behandling med lavdosis ICS + LABA doseret to gange dagligt anbefales nedtrapning til vedligeholdelsesbehandling med ICS alene
- Der findes ikke evidens for at øge ICS dosis kortvarigt eksempelvis i forbindelse med luftvejsinfektioner
- RADS finder ikke, at der er dokumentation for bedre effekt af faste kombinationspræparater med ICS/LABA fremfor at give præparaterne hver for sig
- RADS finder, at der kun kan anbefales faste kombinationspræparater ICS/LABA til patienter, som har behov for både ICS og LABA fast og samtidigt. Der kan være forhold vedr. adherence som også må tages med i betragtning
- De forskellige ICS med indikation i denne aldersgruppe anset som ligeværdige, når de anvendes i ækvivalente doser, se tabel 6.8, s. 27
- Ved fortsat manglende kontrol overvejes om der er indikation for omalizumab* behandling eller om der er indikation for kort behandlingsforsøg med lav dosis oral steroid
  (* der henvises til afsnit om behandling med omalizumab, se bilag 6 "Notat vedrørende behandling med omalizumab til børn med astma")

- GINA 2012: Lav til moderat dosis ICS + LABA
- BTS 2012: Moderat dosis ICS eller lav til moderat dosis ICS + LABA
- GINA 2014: Lav til moderat dosis ICS i kombination med LABA

Konklusion af litteratursøgning foretaget som supplement til BTS 2012 og GINA 2012:
RADS identificerede 17 relevante studier. En metaanalyse (29) støtter at Ciclesonide er lige så effektivt som FP og som den dobbelte dosis BUD (*høj evidens*). Et systematisk review (19) (*høj evidens*) støtter at tillæg af LABA til moderat-høj dosis ICS har samme effekt (dog bedre indenfor enkelte parametre) sammenlignet med dobbelt dosis ICS alene. Seks studier (37, 42, 44, 45, 46, 47) støtter at der ikke er er signifikante forskelle på effekt målt ved FEV1 (37, 42, 44, 45, 47) og eksacerbationer (46) af forskellige faste kombinationspræparater ICS/LABA ved anvendelse af ækvivalente doser ICS (*2 studier lav-moderat, 3 med moderat og 1 med høj evidens*). Et åbent studie som primært inkluderede voksne (49) fandt ingen forskel på kombinationspræparat FP/FORl versus FP og FOR givet hver for sig. Seks studier støtter tillæg af LABA til moderat til høj dosis ICS, to (38, 39) af disse med BUD/FOR versus BUD i samme dosis (*meget lav evidens*) og 4 (25, 26, 43, 44) med FP/Formoterol versus FOR, FP eller placebo med FP i samme dosis (*moderat til høj evidens*). Et studie (31) støtter ikke tillæg af LABA (Salmeterol) til moderat dosis FP (*moderat-høj evidens*). Et studie (27) støtter ikke øgning af ICS dosis under akutte eksacerbationer (*meget lav evidens*).

GINA 2014 foreslår kombinationsbehandling som en mulig initialbehandling af børn >12 år med debut af astma med sværere eksacerbationer, men evidencen herfor findes ikke i GINA's referenceliste, ligesom RADS ikke finder evidens herfor i supplerende litteratursøgning.

RADS finder, at der er meget lidt evidens indenfor aldersgruppen 13-18 år. Meget få studier adresserer netop denne aldersgruppe og anbefalinger i BTS 2012 og GINA 2012/14 bygger derfor i vid udstrækning på børnestudier, hvor der er medtaget enkelte unge op til 16 år og i højere grad voksenstudier, der har medtaget enkelte børn ned til 12 år. BTS 2012 og GINA 2012/14 vælger at behandle 13-18 årige efter guidelines for voksne, hvilket RADS ikke er enig i. Det kan være mere hensigtsmæssigt at ekstrapolere data fra børnestudier end fra voksenstudier hos denne aldersgruppe. Derfor kan det være mere hensigtsmæssigt at tage udgangspunkt i guidelines for børn. At følge guidelines for børn frem for voksne vil i praksis betyde, at man som udgangspunkt vælger en lavere ICS dosis og er mere tilbageholdende med at anvende LABA. Behandling af børn i pubertet er kompleks, og man bør i udtalt grad individualisere behandlingen og heri skelne til retningslinjer for både børn og voksne.

Antallet af børn og unge i alderen 12-18 år i voksenstudierne er så beskedent, at der ikke på baggrund heraf kan konkluderes på effekten af LABA hos børn i alderen 12-18 år. GINA 2014 foreslår desuden, at man ved nedtrapning af ICS/LABA kan reducere doseringen til en gang dagligt, men RADS finder ikke der er evidens herfor. En del af de referencer som er angivet i GINA 2014 er også tidligere refereret i GINA 2012, uden at de på daværende tidspunkt gav anledning til en anbefaling.

For nærmere studiegennemgang se bilag 4 "Litteraturgennemgang PICOs".

Indenfor safety har man udelukkende koncentreret sig om vækst og knogledensitet (bone mineral density, BMD), og har derfor ikke på systematisk vis behandlet bivirkninger ved andre lægemidler end inhalationssteroider (ICS).

Væksthæmning og påvirkning af knogledensitet ved inhalationssteroider

RADS konkluderer i forhold til væksthæmning og påvirkning af knogledensitet ved ICS:

- Sammenfattende synes alle ICS i moderate doser at kunne påvirke væksten, når behandling påbegyndes, men vækstreduktionen er ikke progredierende ved vedvarende steroidbehandling.
- Om den initiale vækstreduktion bibeholdes til sluthøjde opnås er ikke undersøgt i RCT studier. De eneste to langtidsvækststudier viser modsatrettede resultater. Det er imidlertid også vigtigt at understrege, at astma i sig selv kan hæmme/ forsinke væksten.
- Kortvarige behandlingspauser af få mdr.'s varighed kan ikke anbefales ud fra et vækstmæssigt hensyn, da væksthæmning er mest udtalt i begyndelsen af en behandling. Den kliniske erfaring er desuden, at en kortvarig behandlingspause ofte resulterer i en øget årlig total dosis ICS.
- Risiko for akut binyrebarksuppression vurderes lille, når ICS anvendes i anbefalede doser
- Uanset dosis, skal alle børn i behandling med ICS have monitoreret deres højdevækst mindst x 1 per år.
- Der tilstræbes laveste effektive dosis af ICS

I bilag 5 ”Notat om væksthæmning og påvirkning af knogledensitet ved inhalationssteroider” gennemgås relevante studier. Studierne er gennemgået systematisk, men er ikke vurderet efter GRADE og dette notat har derfor karakter af ekspertudtalelse.

Anti-IgE (omalizimab) behandling, specialistopgave:
Omalizumab (Xolair®) har gennem ca 10 år være anvendt til behandling af voksne med svær allergisk astma. Behandlingen er aktuelt registreret til børn fra 6 års alderen i Danmark. Omalizumab er et humaniseret monoklonalt IgG-antistof og administreres subcutant hver anden eller fjerde uge.

Behandlingseffekten indsætter over uger og evalueres efter 16 uger og derefter løbende. Den optimale behandlingsvarighed er ikke fastlagt og individualiseres derfor afhængig af symptomer og sværhedsgrad før opstart, effekt på lungefunktion med videre. Ofte fortsættes behandlingen flere år ved sikker effekt.

Ved forværring efter ophør kan behandling genoptages.

Indikation
Der er indikation for behandlingsforsøg med omalizumab som supplerende behandling til børn over 6 år med svær allergisk astma, hvis nedenstående kriterier er opfyldt

- Påvist sensibilisering over for et helårsallergen (specifik IgE og/eller evt priktest)
- Total IgE niveau mellem 30 og 1500kU/L
- Hyppige daglige symptomer eller natlig opvågning
- For børn og unge over 12 år nedsat lungefunktion (FEV1 < 80 % af forventet værdi)
- Mange alvorlige eksacerbationer
- Fast behandling med højdosis inhalationssteroid og langtidsvirkende β2-agonist (LABA)

Relativt få danske børn (mindre end 100) er aktuelt i behandling med Omalizumab. Behovet forventes ikke at stige væsentligt fremover. Behandlingen er ressourcekrævende men effektiv og har potentiale til at forbedre tilværelsen for en lille, men meget belastet gruppe børn med reduceret livskvalitet og betydeligt indskrænkede muligheder for en normal hverdag og normale aktiviteter.

RADS konkluderer i forhold til omalizumab:

- Omalizumab bør overvejes til børn over 6 år med indgribende astmasymptomer og nedsat lungefunktion (børn over 12 år) på trods af behandling med højdosis inhalationssteroid og LABA (GINA og BTS step 5)
  Behandlingen er en specialist opgave og foregår på eller i samarbejde med pædiatriske børneafdelinger med højt specialiceret funktion

I bilag 6 ”Notat vedrørende behandling med omalizumab (Xolair) til børn med astma” gennemgås studier fra 2011 og frem, hvor børn og unge under 18 år indgår. Studierne er systematisk vurderet dog ikke efter GRADE metoden, og dette notat har derfor karakter af ekspertudtalelse.

Allergenspecifik immunterapi (AIT):

RADS konkluderer i forhold til AIT:

- AIT (SubCutan ImmunTerapi og SubLingual ImmunTerapi (SCIT & SLIT)) overvejes til børn med mild til moderat allergisk astma hvor eksposition for et klinisk relevant allergen ikke kan undgås, hvor der ikke er tilstrækkelig effekt af farmakologisk behandling inkl ICS, og hvor der er dokumenteret klinisk effekt af det pågældende allergenekstrakt. Risikoen for svære allergiske bivirkninger skal diskuteres grundigt med patienten.
- Der er sandsynligt at anvendelsen af AIT kan have effekt på både allergisk rhinit og astma hos de børn, hvor begge sygdomme optræder samtidigt.

I bilag 7 "Notat om Astma og allergenspecifik immunterapi (AIT)" gennemgås relevante studier fra 1995 og frem. Studierne er systematisk vurderet dog ikke efter GRADE metoden og dette notat har derfor karakter af ekspertudtalelse.

6.2 Lungedeponering

Lungedeponering – definition

Inhalerede præparater anvendes til børn med astma for at opnå en lokal anti-inflammatorisk eller bronkie dilaterende effekt i det syge organ (lungerne) med en så lille risiko for systemiske bivirkninger som muligt. Lungedeponering af et præparat fra et given inhalator (pMDI, DPI, nebulisator, etc) angiver netop den andel af dosis, som når sit mål – de nedre luftveje.

RADS konkluderer i forhold til lungedeponering

- RADS finder samlet set ikke, at der er evidens for bedre klinisk effekt af små ultrafine partikler i fht astma kontrol, forværringer og lungefunktion, selvom der er vist mere perifer lungedeponering.
- RADS finder samlet set ikke, at det terapeutiske indeks, bivirkninger eller den langsigtede kliniske effekt af små ultrafine partikler er afklaret.
- RADS anbefaler skærpet information om inhalationsteknik til forældre, unge og børn ved behandlings forsøg med nyere ICS og små ultrafine partikler.
- RADS sidestiller de i dette baggrundsnotat beskrevne inhalationsdevices med hensyn til lungedeponering

I bilag 8 "Notat om lungedeponering" gennemgås litteraturen på området. Studierne er systematisk vurderet dog ikke efter GRADE metoden, og dette notat har derfor karakter af ekspertudtalelse.

6.3 Værdier og præferencer

RADS lægger vægt på følgende parametre, der får indflydelse på valg af lægemiddel:

- Klinisk relevant effekt
- Gunstigt forhold mellem effekt og bivirkninger
- Let anvendeligt device med relevante antal doser
- Mulighed for at anvende samme device til alle relevante inhalationspræparater til patienten
- Færrest mulige daglige doseringer
- Dosistæller
- Holdbarhed
- Individuelle patienthensyn som kan minimere problemer med adherence og inhalationsteknik i forhold til valg af device
- Pris

6.4 Compliance/adherence

En forudsætning for at en given behandling er effektiv er at den tages af patienten og at den tages korrekt. Den hyppigste årsag til utilstrækkelig effekt af behandling af astma hos børn er, at barnet ikke får sin forebyggende behandling med ICS som aftalt eller at teknikken ved indtagelse ikke er korrekt. Ved begrebet compliance forstås patientens grad af efterlevelse af lægens ordinationer, hvorimod adherence defineres som patientens grad af efterlevelse af de ordinationer, som patienten selv har accepteret. I de senere år er begrebet compliance erstattet af begrebet adherence. Det er estimeret at adherence til fast inhalationsbehandling generelt er <50 % hos børn med astma, men der er store forskelle, og adherence afhænger af mange forskellige faktorer.

Begreberne compliance, adherence og konkordans er defineret og beskrevet generelt i en grundig rapport fra Institut for Rationel Farmakoterapi i 2006 (IRF rapport 2006, Compliance) som baseres på en WHO rapport fra 2003, i en oversigtsartikel fra Ufl. 2008 (51) og mere specifikt for astma i en god oversigtsartikel fra 2006 (52).

Adherence

Problemer med og håndtering af adherence er adresseret i såvel BTS 2012 og GINA 2012 samt yderligere uddybet i GINA 2014. Det er beskrevet at både patienter og deres forældre generelt overestimerer brugen af forebyggende astmamedicin og at ca. 50 % af de som får langtidsbehandling for astma ikke tager medicinen som aftalt. Hos børn med mild til moderat astma fandtes i CAMP studiet en adherence på mindre end 80 % hos 75 % når adherence blev målt objektivt, hvorimod kun 7 % selvrapporterede (i dagbøger) en sådan lav adherence (53). Tilsvarende er adherence fundet at være lav og overestimeret af forældrene blandt børn med svær astma (54). Således fandtes at mindre end halvdelen af patienterne havde hentet mere end 80 % af de ordinerede doser, næsten 1/3 havde hentet mindre end 50 %, mange havde medicin der var for gammel og mange børn (20 % af 7-årige og 50 % af 11-årige) tog deres medicin u-superviseret. I samme studie fandtes at mange havde dårlig inhalationsteknik, trods gentagne instruktioner. Tilsvarende er det hos småbørn fundet, ved sammenligning mellem elektronisk registrering og forældrerapportering af inhalerede ICS doser, at adherence varierer betydeligt fra 50 – 80 %; og børn, hvis forældre rapporterede at de aldrig glemte nogle doser, manglede at få i gennemsnit 20 % af doserne (55).

Desuden er det vist at adherence er en stærk prædiktor for langtids astmakontrol, og adherence > 80 % er korreleret til den bedste grad af kontrol (56). I et nyere systematisk review om adherence til medicinsk behandling af kronisk sygdom hos børn (57), som overvejende inkluderer studier på børn med astma, fandtes at non-adherence var associeret med flere besøg på akut afdelinger og flere hospitaliseringer.

Såvel BTS som GINA 2012 & GINA 2014 og flere nyere publikationer (54;58-63) indikerer at mange faktorer har indflydelse på adherence, inkl. patientens og forældrenes opfattelse af sygdommen og behandlingen og mulige bivirkninger samt ressourcer, uddannelse og økonomi, se boks 7.

Fakta boks 7 Faktorer af betydning for adherence
Konkordans, dvs. fælles aftale mellem behandler (læge) og patient/forældre om behandlingsplanen

Behandlingsrelaterede faktorer
- Besværligt behandlingsregime med flere medikamenter og flere daglige doseringer
- Flere forskellige inhalationsdevices
- Utilstrækkelig inhalationsteknik
- Tidsintervaller mellem kontakt med læge/sygeplejerske
- Prisen

Patientrelaterede, utilsigtede
- Patienten og forældrenes kendskab til sygdommen og behandlingen
- Forældres fejlopfattelse af deres barns evne til at klare behandlingen selv
- Misforståelser
- Glemsomhed
- Manglende daglig rutine

Patientrelaterede, tilsigtede
- Opfattelse af behandlingen ikke er nødvendig
- Bekymring for bivirkninger
- Benægter eller er træt af at være syg/anderledes

Vurdering af adherence
Der findes ingen guldstandard for identifikation af dårlig adherence. Forskellige metoder har været anvendt, og nogle studier har demonstreret at børn og forældre i høj grad overestimerer adherence, når der i studier er sammenlignet med objektive mål som f.eks. måling af antal doser tilbage i anvendte devices.

Fakta boks 8 Vurdering af adherence
- Åben empatisk dialog, brug evt. den motiverende samtale
    - Spørg om patienter tager medicin, hvilken, hvor meget og hvor tit
    - Erkend at mange glemmer at tage medicin i varierende omfang
- Bed patienten om at medbringe sin medicin til kontrolbesøg
    - Tjek dato for udlevering, dosis og udløbsdato
    - Dosis tæller på inhalationsdevice har begrænset værdi fordi perioden ikke registreres
    - Tjek inhalationsteknik
- Vurder afhentning af medicin på apoteket eventuelt ved hjælp af fælles medicinkort (fmk-online). Bruges som oplæg til dialog om adherence.*
- Vurder graden af adherence og identificer årsager til evt. dårlig adherence

*OBS: Søskende bruger ofte hinandens medicin og forældre får udleveret medicin på barnets recept p. g. af tilskud. Ofte hentes flere portioner på en gang, fordi der ligger medicin hos forældre, papforældre, bedsteforældre, i skolen, i tasken og andre steder.

Forebyggelse og håndtering af lav adherence
Adherence afhænger af mange forskellige faktorer som bl.a. er relateret til patienten, til behandlingsregimet og til behandleren. Det er generelt erkendt at kendskab til sygdommen og behandlingen samt frygt for bivirkninger spiller en væsentlig rolle. Undervisning af patienter og deres forældre er derfor af betydning. I nogle undersøgelser har det vist sig, at adherence kan forbedres ved gentagen undervisning / instruktion (54), telefonisk kontakt (64) eller ved hjemmebesøg (65). I boks 9 er anført tiltag som kan overvejes i daglig praksis.

Fakta boks 9 Faktorer som kan forbedre adherence
- Patientuddannelse
- Åben dialog og etablering af en aftale mellem behandler (læge) og patient/forældre om behandlingen
- Patientens/forældrenes indflydelse på behandlingen / behandlingsregimet
- Mundtlig og skriftlig behandlingsplan som gennemgås med patient / forældre
- Remindere: sms service, hjemmebesøg, tlf. kontakt (evt. astmasygeplejerske) mm
- Så enkel behandling som muligt
    - samme slags device til al barnets inhalationsmedicin
    - evt. reduceres til engangsdosering pr. dag
    - vurdere om et tidspunkt på dagen er bedre end et andet
    - indføre rutiner i forbindelse med medicin indtag
- Så få bivirkninger som muligt

RADS konkluderer i forhold til adherence

Generelt anbefales at enhver astmabehandling baseres på eksisterende guidelines, men individualiseres, tilpasses og aftales med den enkelte patient og – især ved mindre børn – forældrene. Vurdering af adherence bør tages med i betragtning, når der laves en behandlingsplan med patienten og forældrene.
Det anbefales at anvende produkter med et device som patienten kan anvende sufficient, og at alle inhalationspræparater patienten har behov for administreres på samme slags device. Alle skal have en mundtlig og skriftlig behandlingsplan som er gennemgået og accepteret af patienten og forældrene. Mulighed og behov for individuel eller gruppebaseret patientundervisning bør overvejes.

6.5 Håndtering af lægemidlerne
Der er foretaget en struktureret gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne. RADS konkluderer, at der ikke her er faktorer, som taler imod en ligestilling af lægemidlerne.
Uanset valg sikres patientsikkerheden gennem en systematisk vurdering af alle patientsikkerhedsmæssige betydende aspekter for de forskellige devices herunder: opbevaringsbetingelser, holdbarhed, inhalationsteknik, adherence, patientpræferencer og barnets alder.
Valget af inhalationsdevice foretages ud fra en vurdering af barnets alder og udvikling for at sikre at korrekt inhalationsteknik kan opnås. For at opnå bedst mulig adherence bør patientens præferencer vedrørende valg af device indgå og det bør sikres at korrekt inhalationsteknik kan mestres for det pågældende device. (se bilag 9 ”Inhalationsdevices). Da ICS behandling skal gives dagligt er det valget af device til ICS, der styrer valget af device til de øvrige præparater. Behandling med inhalationssteroid kan give hæshed, irritation eller svamp i mundslimhinden. Ved brug af ansigtsmaske kan huden omkring munden ligeledes blive irriteret. Generne kan måske afhjælpes ved at barnets ansigt aftørres efter inhalation for at fjerne steroidrester.

Ydermere kan der lægges et "beskyttende" lag creme på huden før inhalation. Dette fjernes efterfølgende sammen med steroidresterne. Man kan forsøge at reducere risikoen for gener i mundhule og svælg ved at hørste tænder eller skylle munden, men der er ingen sikker evidens for effekt heraf.

6.6 Konklusion vedr. lægemidlerne

	Patientpopulation P1a	**Patientpopulation P1b**	**Patientpopulation P1c**
Anbefales	Inhaleret SABA: Salbutamol Terbutalin*	Inhaleret SABA: salbutamol ICS lav-moderat dosis: fluticason propionate	Inhaleret SABA: salbutamol ICS moderat dosis: fluticason propionate
Kan overvejes		LTRA: montelukast	LTRA: montelukast
Kan ikke anbefales rutinemæssigt			Inhaleret LABA: formoterol salmeterol
Kan ikke anbefales		ICS/LABA kombinationer budesonid/formoterol fluticason propionate / salmeterol fluticason propionate / formoterol fluticasonfuroat / vilanterol Inhaleret LABA: formoterol salmeterol	ICS/LABA kombinationer budesonid/formoterol fluticason propionate / salmeterol fluticason propionate / formoterol fluticasonfuroat / vilanterol omalizumab (specialist) (ikke indikation i denne aldresgruppe) oral steroid (specialist)

*Terbutalin spray ikke markedsført i Danmark

	Patientpopulation P2a	**Patientpopulation P2b**	**Patientpopulation P1c**
Anbefales	Inhaleret SABA: Salbutamol Terbutalin*	Inhaleret SABA: salbutamol ICS lav-moderat dosis: fluticason propionate	Inhaleret SABA: salbutamol ICS lav-moderat dosis: fluticason propionate
Kan overvejes		LTRA: montelukast	LTRA: montelukast
Kan ikke anbefales rutinemæssigt			Inhaleret LABA: formoterol salmeterol
Kan ikke anbefales		ICS/LABA kombinationer: budesonid / formoterol fluticason propionate / salmeterol fluticason propionate / formoterol fluticasonfuroat/vilanterol Inhaleret LABA: formoterol salmeterol	ICS/LABA kombinationer: budesonid / formoterol fluticason propionate / salmeterol fluticason propionate / formoterol fluticasonfuroat / vilanterol omalizumab (specialist) oral steroid (specialist)

*Terbutalin spray ikke markedsført i Danmark

	Patientpopulation P3a	**Patientpopulation P3b**	**Patientpopulation P3c**
Anbefales	Inhaleret SABA: terbutalin salbutamol	Inhaleret SABA: terbutalin salbutamol ICS lav-moderat dosis: beclomethason-dipropionat fluticason propionate budesonid	Inhaleret SABA: terbutalin salbutamol ICS moderat dosis: beclomethason-dipropionate fluticason propionate budesonid
Kan overvejes		LTRA: montelukast	Inhaleret LABA: formoterol salmeterol LTRA: montelukast
Kan ikke anbefales rutinemæssigt		Inhaleret LABA: formoterol salmeterol	ICS/LABA kombinationer budesonid / formoterol fluticason propionate / salmeterol fluticason propionate / formoterol omalizumab (specialist) Oral steroid (specialist)
Kan ikke anbefales			

	Patientpopulation P4a	**Patientpopulation P4b**	**Patientpopulation P4c**
Anbefales	Inhaleret SABA: terbutalin salbutamol	Inhaleret SABA: terbutalin salbutamol ICS lav-moderat dosis: beclomethason fluticason propionate budesonid ciclesonide mometason furoate	Inhaleret SABA: terbutalin salbutamol ICS moderat – højdosis: beclomethason fluticasonpropionate budesonid
Kan overvejes		LTRA: montelukast Inhaleret LABA: (specialist): formoterol salmeterol	Inhaleret LABA: formoterol salmeterol LTRA: montelukast omalizumab (specialist)
Kan ikke anbefales rutinemæssigt			ICS/LABA kombinationer: budesonid/formoterol fluticason propionate / salmeterol fluticason propionate / formoterol Fluticasonfuroat / vilanterol Oral steroid (specialist)
Kan ikke anbefales			

AIT KUN ved indikation for AIT			
Anbefales			Allergen-specifik Immunterapi • (Husstøvmider) (injektion) • ALK225 (Græs) (injektion) • ALK108 (birk) (injektion)
Kan overvejes			• ALK552 (Hesteskæl) • ALK553 (Hundehår) • ALK555 (Kattehår)
Kan ikke anbefales rutinemæssigt			
Kan ikke anbefales			

6.7 Valg af Inhalationsdevices

De forskellige typer af inhalatorer er behæftet med fordele og ulemper, som bør overvejes inden det besluttes, hvilken inhalator den enkelte skal tilbydes. Desuden har alderen og barnets udvikling betydning for hvilken inhalator barnet kan anvende. Man skal også være opmærksom på, at børns evne til at kooperere og inhalere reduceres i forbindelse med akut sygdom. Der henvises i øvrigt til afsnit om lungedeponering og bilag 9 Inhalationsdevices.

Boks 10 Inhalationsmetoder til børn afhængig af alder

- Børn < 3 år: Spray med spacer + ansigtsmaske
- Børn 3-5 år: Spray med spacer + mundstykke
- Børn > 5-6 år: Pulverinhalator eller åndedrætsaktiverede inhalationsaerosoler eller spray med spacer ved manglende kooperation

En almindelig inhalationsaerosol bør ikke anvendes uden brug af en spacer.

Det er vigtigt at tage højde for det inspiratoriske flow ved valget af inhalator, herunder det inspiratoriske flow i forbindelse med en forværring, da påkrævet inspiratorisk flow er forskelligt fra inhalator til inhalator Såvel børn som forældre har behov for en grundig vejledning i den/de valgte inhalatorer og for at træne inhalationsteknik jævnligt.

Anvendelse af samme slags device til alle patientens inhalationspræparater forbedrer muligheden for at opnå god inhalationsteknik, men også for at tjekke denne ved opfølgende besøg.
Ved eventuel skift af device skal der instrueres grundigt heri. Desuden har patientens præference betydning for såvel inhalationsteknik som for adherence.

Med korrekt inhalationsteknik opnås den størst mulige lungedeponering, og dermed den bedst mulige effekt af behandlingen. Korrekt inhalationsteknik medfører endvidere færrest mulige gener i mundhulen.

Boks 11 Vigtigt ved valg af spacer og maske

Spacer

- Spacerens bagstykke skal passe til den valgte inhalationsspray og ikke være for eftergiveligt. Der må ikke være utæthed
- Vægt, længde og balance

Maske og /eller mundstykke

- Skal der anvendes mundstykke eller maske?
- Masken skal slutte tæt til ansigtet
- Dead space volumen skal være minimalt
- Form og materiale (fleksibel/gennemsigtig)

Ind- og udåndingsventil

- Modstand ved ind- og udåndingsventiler skal være lav

Boks 12 Tjek af inhalationsteknik

- Lad patienten demonstrere sin inhalationsteknik (spacer eller pulver)
- Vis korrekt inhalationsteknik og korriger specifikke fejl, der identificeres
- Lad patienten gentage demonstrationen for at tjekke, at teknikken er forstået
- Om nødvendigt, gentag instruktionen til alle trin er forstået
- Inhalationsteknik kontrolleres ved hver konsultation

Boks 13 Hyppige fejl og problemer med inhalations teknik

- Fejl ved klargøring af spacer/inhalator
- Glemt at ryste sprayen/pulverinhalatoren
- Flere pust ad gangen i spaceren
- Sprayen passer ikke korrekt i spacerens bagstykke
- Hurtig overfladisk vejrtrækning
- Spaceren defekt
- Udånding i pulverinhalator
- Utilstrækkelig indsug fra pulverinhalator
- Problemer med at holde vejret efter fuldendt inhalation ved brug af autohaler

Forkert anvendelse af en inhalator kan medføre utilstrækkelig mængde medicin i luftvejene, hvilket er associeret med forværring af astma kontrol (66). Ved inhalationssteroid kan dårlig inhalationsteknik tillige betyde øget risiko for lokale bivirkninger såsom hæshed. Se i øvrigt bilag 9 Inhalationsdevice, for yderligere information samt information om praktisk håndtering og rengøring.

6.8 Ækvivalente doser af ICS

RADS har defineret vejledende ækvivalente doser, som så vidt muligt er i overensstemmelse med eksisterende guidelines. I guidelines er anført intervaller, hvilket ikke er muligt i nedenstående ækvivalensskema. Hvor intet andet er anført er formuleringen pulver i inhalator. Ved anvendelse af vanlig spray bør der altid anvendes en spacer.
I skemaet fremgår lægemidlerne i henhold til aldersmæssige godkendte indikationer.

Ækvivalens	0≤2 år	3≤5 år	6≤12 år	13-18 år
Forebyggende ICS **Lave doser**	*fluticason proprionat* 50 µg x 2 (spray) Flixotide®	*fluticason proprionat* 50 µg x 2 Flixotide® i spray ≥ 5år: *beclometason dipropionat* 50 µg x 2 Aerobec® i spray Aerobec® i Autohaler®-spray	*fluticason proprionat* 50 µg x 2 Flixotide® i Diskos® *budesonid* 100 µg x 2 Spirocort® i Turbuhaler® Giona® i Easyhaler® *beclometason dipropionat* 50 µg x 2 Aerobec® i spray Aerobec® i Autohaler®-spray *≥12 år ciclesonid* 80 µg x 1 Alvesco® i spray	*fluticason proprionat* 50 µg x 2 Flixotide® i Diskos® *budesonid* 100 µg x 2 Spirocort® i Turbuhaler® Giona® i Easyhaler® *beclometason dipropionat* 50 µg x 2 Aerobec® i spray Aerobec® i Autohaler®-spray *ciclesonid* 80 µg x 1 Alvesco® i spray
Forebyggende ICS **Moderate doser**	*fluticason* 125 µg x 2 (spray) Flixotide® i spray	*fluticason proprionat* 100 µg x 2 Flixotide® i Diskos® hvis korrekt inhalationsteknik *fluticason proprionat* 125 µg x 2 Flixotide® i spray ≥ 5år: *beclometason dipropionat* 100µg x 2 Aerobec® i spray	*fluticason proprionat* 100 µg x 2 Flixotide® i Diskos® *fluticasonproprionat* 125 µg x 2 Flixotide® i spray *budesonid* 200 µg x 2 Spirocort® i Turbuhaler® Giona® i Easyhaler® *beclometason dipropionat* 100 µg x 2	*fluticason proprionat* 100 µg x 2 Flixotide® i Diskos® *fluticason* proprionat 125 µg x 2 Flixotide® i spray *budesonid* 200 µg x 2 Spirocort® i Turbuhaler® Giona® I Easyhaler® *beclometason dipropionat* 100 µg x 2

		Aerobec® i Autohaler®-spray	Aerobec® i spray Aerobec® i Autohaler®-spray *≥12 år ciclesonid* 80 µg x 2 Alvesco® i spray	Aerobec® i spray Aerobec® i Autohaler®-spray *mometason* 200 µg x 1 Asmanex®Twisthaler® *ciclesonid* 80 µg x 2 Alvesco® i spray
Forebyggende ICS **Høje doser**			*fluticason proprionat* 250 µg x 2 Flixotide® i Diskos® *beclometason dipropionat* 200 µg x 2 Beclomet® i Easyhaler® *beclometason dipropionat* 100 µg 2 x 2 Aerobec® i spray Aerobec® i Autohaler®-spray *budesonid* 400 µg x 2 Spirocort® i Turbuhaler® Giona® i Easyhaler® Miflonide® i Aerolizer® *ciclesonid* 160 µg x 2 Alvesco® i spray	*fluticason proprionat* 250 µg x 2 Flixotide® i Diskos® *beclometason dipropionat* 200 µg x 2 x 2 Beclomet® i Easyhaler® *beclometason dipropionat* 100 µg 2 x 2 Aerobec® i spray Aerobec® i Autohaler®-spray *budesonid* 400 µg x 2 Spirocort® i Turbuhaler® Giona® i Easyhaler® Miflonide® i Aerolizer® *mometason* 200 µg x 2 Asmanex®Twisthaler® *ciclesonid* 160 µg x 2 Alvesco® i spray

Tabel 1 Vejledende ækvivalente doser af ICS (Lægemidler i henhold til alder og godkendt indikation)

6.9 Behandlingsalgoritme

Astma hos børn fra 0 til og med 5 år behandlingsalgoritme

	Trin 1	**Trin 2**	**Trin 3**	**Trin 4**	**Trin 5**
Anfaldsbehandling (SABA)	Korttidsvirkende β2-agonist	Korttidsvirkende β2-agonist	Korttidsvirkende β2-agonist	Korttidsvirkende β2-agonist	
Forebyggende 1. Valg		ICS lav dosis	ICS moderat dosis	ICS moderat dosis og LTRA	Specialistopgave
Forebyggende 2.Valg		LTRA	ICS lav dosis og LTRA		

Astma hos børn fra 6 til 18 år behandlingsalgoritme

	Trin 1	**Trin 2**	**Trin 3**	**Trin 4**	**Trin 5**
Anfaldsbehandling (SABA)	Korttidsvirkende β2-agonist	Korttidsvirkende β2-agonist	Korttidsvirkende β2-agonist	Korttidsvirkende β2-agonist	
Forebyggende 1.Valg		ICS lav dosis	ICS moderat dosis	ICS moderat dosis og LABA eller/og LTRA	Specialistopgave
Forebyggende 2.valg		LTRA	ICS lav dosis og LABA eller LTRA	ICS høj dosis	

Oversigt over ækvivalente doser af forskellige ICS samt vejledende lave, moderate og høje doser, som kan anvendes på de 5 behandlingstrin. Doserne kan afhængig af sværhedsgrad øges eller reduceres gradvist (med f.eks. 25 -50 % af gangen) mod næste behandlingstrin.

ICS	Lav dosis	Moderat dosis	Høj dosis
Fluticasonproprionat (spray + spacer)	50 µg x 2	125 µg x 2	250 µg x 2
Fluticasonproprionat (pulver)	50 µg x 2	100 µg x 2	250 µg x 2
Budesonid (pulver)	100 µg x 2	200 µg x 2	400 µg x 2
Beclometasondiproprionat	100 µg x 2	200 µg x 2	400 µg x 2
Beclometasondiproprionat HFA, OBS: ≥ 5år	50 µg x 2	100 µg x 2	200 µg x 2
Mometasonfuroat	-	200 µg x 1	200 µg x 2
Ciclesonid, OBS > 12år	80 µg x 1	80 µg x 2	160 µg x 2

7 Grundlag for valg af lægemiddel

Eftersom lægemidlerne omfattet af behandlingsvejledningen er sammenlignelige med hensyn til bivirkningsprofil, interaktionsrisiko og anden lægefaglig vurdering, bør valget mellem dem alt andet lige træffes på baggrund af omkostninger ved indkøb.
RADS anbefaler derfor, at der vælges det lægemiddel, der ved indkøb i primærsektoren (gældende AUP tillagt recepturgebyr), giver den bedste og billigste medicinske behandling.
De enkelte lægemidler beskrives i ækvivalente formuleringer og kombinationerne heraf.
Der henvises til afsnit 6.7 Tabel 1. Ækvivalente doser for ICS punkt 6.8.
Derudover anbefaler RADS, at der som udgangspunkt anvendes samme inhalator system til alle inhalationspræparater patienten har behov for, og det anbefales, at det er valget af device til ICS, der styrer valget af device til de øvrige præparater.
Ved valg af inhalator henvises til bilag 9 ”Inhalationsdevices”.

8 Kriterier for igangsætning af behandling

En korrekt diagnose er en nødvendig forudsætning for en effektiv behandling.
Udredning og diagnostik er derfor afgørende for at starte behandling.
Astma diagnosen hos børn stilles primært på basis af

- Karakteristiske symptomer i en mænge og intensitet, som er indgribende på barnets daglige gøremål
- Lungefunktionsundersøgelse herunder spirometri og peak flow målinger
- Variabel luftvejsobstruktion
- Respons på behandling
- Evt. påvist bronkial hyperreaktivitet

En objektiv undersøgelse inklusiv lungestetoskopi tjener primært til at udelukke differentialdiagnoser og kan således sjældent hverken bekræfte eller udelukke børneastma.

I bilag 10 ”Astma diagnosticering hos børn” er diagnosticering yderligere beskrevet.

Som udgangspunkt behandles initialt med inhaleret korttidsvirkende β2 agonist dvs. på trin 1, og hvis der ikke er kontrol øges til trin 2 eller 3, afhængig af sværhedsgrad. Ved svære/hyppige symptomer startes ICS behandling så snart diagnosen er sandsynliggjort.Det anbefales, at behandlingseffekt vurderes max 3 mdr. efter behandlingsstart eller ændring, og herefter med 3-6 mdr’s interval efter individuel vurdering.

Der er ikke evidens for bedre sygdomskontrol ved at starte med højdosis ICS.
Hos alle børn som starter behandling med ICS skal behandlingen initialt betragtes som et behandlingsforsøg og effekten og diagnosen vurderes efter 2-3 mdr.

Det er vurderet hensigtsmæssigt, og anbefales, at anvendele en behandlingsalgoritme (se afsnit 6.9) som er baseret på eksisterende guidelines og RADS anbefalinger.

Der henvises til afsnit 6 Vurdering af lægemidler vedrørende RADSs konklusioner om evidens niveau for behandling af børneastma.

9 Monitorering af effekten

Målet med behandling er symptomkontrol, normalt aktivitetsniveau, normal lungefunktion og minimal risiko for eksacerbationer og bivirkninger.
Børn og unge med astma bør som hovedregel følges op 1-3 måneder efter behandlingsstart og herefter hver 3.-6. måned efter individuel vurdering. Efter en eksacerbation bør tid for revurdering aftales.
Ved enhver opfølgning/kontrol vurderes:

- Astmakontrolgrad: symptomkontrol, og risiko for eksacerbationer og lungefunktion, herunder spirometri hos større børn (oftest fra 6 år), (se kontrolgradsskema), Inhalationsteknik og adherence
- Bivirkninger vurderes og barnets højde bør måles. Børn med astma har ofte en langsom vækst/forsinket pubertet uafhængig af behandling med ICS
- Komorbiditet
- Om astmadiagnosen er korrekt

10 Kriterier for skift og seponering af behandling

Langt de fleste børn opnår god astma kontrol med lav-moderat dosis ICS.
Hvis kontrol ikke opnås efter 2-3 måneders behandling, bør adherence, inhalationsteknik, provokerende faktorer i barnets miljø (fx tobaksrøg) og evt. samtidig allergisk rhinitis vurderes ligesom diagnosen skal revurderes.

Hvis ovenstående tiltag ikke medfører tilfredsstillende astma kontrol, intensiveres behandlingen i henhold til behandlingsalgoritme.

Hos småbørn med infektionsudløst astma kan dosisreduktion eller seponering overvejes efter 2-3 mdr's sygdomskontrol.

Hos større børn med diagnosticeret astma kan dosisreduktion overvejes efter 3-6 mdr's sygdomskontrol, efter individuel vurdering og afhængig af sværhedsgrad.

Ved dosisreduktion kan man gå et trin ned og evt behandling med LABA skal altid seponeres før ICS seponeres. Nedtrapning af inhaleret steroid kan gøres med 25-50 % af gangen.

Seponering
Hos den velkontrollerede patient med diagnosticeret astma kan nedtrapning af behandlingen overvejes, når der har været velkontrolleret astma i 3-6 måneder og lungefunktionen har nået et plateau. Der stiles mod det laveste behandlingsniveau der kontrollerer både symptomer og eksacerbationer og opretholder så normal lungefunktion som muligt.

Seponering af ICS bør kun gøres
- for at af- eller bekræfte astmadiagnosen, eller
- hos småbørn med infektionsudløst astma, som har været velkontrollerede på trin 2, dvs. lavdosis ICS i 2-3 måneder
- større børn med astma, som har været velkontrollerede på trin 2, dvs. lavdosis ICS i minimum 6-12 måneder.

Mange børn behandles fejlagtigt for astma grundet en utilstrækkelig primærudredning og manglende vurdering af behandlingseffekten. En kritisk tilgang til diagnosen er derfor altid vigtig. En stor del af småbørn med infektionsudløste astmasymptomer vokser fra deres astma, hvorfor en kontinuerlig vurdering af diagnosen og det fortsatte behandlingsbehov er vigtig. For børn over 6 år er spirometri en forudsætning for tilstrækkelig sygdomskontrol.

11 Patientforløb
Af kommissoriet fremgår ”Fagudvalget inddrager spørgsmålet om håndtering af sektorovergange herunder indlæggelseshyppigheder og længder i sit arbejde. ”

Nuværende behandling i Danmark er opdelt mellem primær og sekundær sektor. Alt efter sygdommens sværhedsgrad og familiens håndtering heraf kan børns forløb med astma i sundhedsvæsenet starte ved kontakt til barnets praktiserende læge, lægevagten, skadestuen eller ved opkald til 112. Det formodes, at det i de fleste forløb er den praktiserende læge, der først undersøger barnet for astma, og som først tager ansvaret for behandlingen heraf. Efter skøn fra den praktiserende læge kan barnet herfra henvises til sygehusets børneambulatorium eller en praktiserende børnelæge, og ved behov kan barnet blive akut indlagt.

Det er ikke afgørende, hvor børn med astma følges, men det er afgørende, at de følges, og hvordan de følges. Behandling af børn med astma forudsætter, at behandleren kender og har erfaring med de basale principper for udredning, behandling og kontrol af børn med astma. Behandleren skal kunne udføre og vurdere nødvendige diagnostiske procedurer, herunder vurdere patientens lungefunktion både i akut og stabil tilstand. Et ambulatorium eller en lægepraksis, som påtager sig at behandle børn med astma, skal derfor bl.a. kunne udføre spirometri og peakflowmåling og vurdere resultatet af disse samt kunne vejlede og instruere i anvendelse af aldersrelevante inhalationsdevices.

Uanset hvor barnet følges, kan det være hensigtsmæssigt med tilknytning af en eller flere specialeuddannede sygeplejersker med opdateret viden og erfaring med astma hos børn. Disse kan efter behov bidrage med måling af lungefunktion, vejledning i inhalationsteknik, vurdering af adherence og afhjælpe problemer hermed samt varetage patientuddannelse med mere. Alle børn med astma skal have en opdateret skriftlig behandlingsplan som også omfatter forholdsregler i tilfælde af forværring.

Børn med astma og deres forældre skal sikres nødvendig og tilstrækkelig viden og forståelse for astmasygdommen og behandlingsprincipperne til, at de kan varetage den daglige behandling optimalt. Dette kan gøres ved individuel undervisning af lægen / specialuddannet sundhedspersonale eller ved gruppebaseret undervisning evt. i astmaskole.

Det er RADSs vurdering at et hensigtsmæssigt samarbejde mellem sundhedsvæsenets sektorer om behandlingen af børn med astma bør indrettes med mulighed for, at barnet med astma kan være tilknyttet både den praktiserende læge og børneafdelingen eller en praktiserende børnelæge i et sammenhængende, koordineret og individuelt tilpasset forløb. IT- systemer bør supportere sådanne forløb med sufficient journaltilgængelighed for alle involverede. Det er derfor væsentligt, at der etableres gode samarbejdsrelationer mellem primær og sekundær sektoren. Der laves aftaler om fælles behandlingsprincipper og hensigtsmæssige patientforløb. Sikker overlevering af barnet mellem behandlingssteder prioriteres og at eventuelle barrierer for hensigtsmæssig overlevering identificeres og modificeres.

Den velbehandlede patient
Når patienten er velbehandlet i primær praksis, er der sædvanligvis ikke nogen grund til, at patientens sygdom varetages af pædiatrisk afdeling eller i pædiatrisk speciallægepraktis. Når barnet er behandlet, og sygdommen er stabil i pædiatrisk regi, bør det vurderes, under hvilke forudsætninger behandlingen af patienten kan overgå til praktiserende læge, evt. som shared-care. Behandlingen af børn med svær / kompliceret astma bør dog varetages af special-ambulatorium i pædiatrisk afdeling eller i pædiatrisk speciallægepraksis.

Patienten med eksacerbation
Ved akut forværring i patientens sygdom, som ikke kan kontrolleres af egen læge/børnelæge henvises patienten direkte til pædiatrisk afdeling.

Patienten behandles herefter i pædiatrisk regi og overgår til
- ambulant regi, hvis afdelingen skønner det nødvendigt at se patienten igen, eller
- praktiserende læge/pædiatrisk speciallæge hvis behandlingen fremadrettet skal varetages af denne.

Der gives en skriftlig behandlingsplan til forældre/barn, herunder aftale om henvendelsessted ved forværring.

12 Telemedicin
RADS har konstateret, at der ikke er klar evidens på dette område, men at følgende anvendes og/eller er under udvikling:
- Internetbaseret hjemme monitorering af kontrolniveau(symptomscore, peakflow) med mulighed for at kontakte astmasygeplejerske/læge i forhold til justering af behandling
- Apps med henblik på at alle nemt kan score/registrere deres kontrolniveau

RADS konkluderer, at der afventes yderligere forskning på området, inden der tages stilling til specifikke nationale strategier på dette område.

13 Monitorering af lægemiddelforbruget
Monitorering vil alene ske gennem opfølgning hos primær sektor, i den udstrækning dette er muligt

14 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet
RADS forventer, at revidere baggrundsnotatet efter 3. år. Dvs. første gang i 2017. Eventuelt nye lægemidler vil blive inkluderet tidligere jv. Notat.

Bilag
Bilag 1: Intervention vurderet for aldersgrupper i forhold til SPC og godkendt indikation
bilag 2: Beskrivelse af AGREE II
Bilag 3: Litteratursøgning og – udvælgelse
Bilag 4: Litteraturbeskrivelse ved PICOs
Bilag 5: Notat om væksthæmning og påvirkning af knogledensitet ved inhaltionssteroider
Bilag 6: Notat vedrørende behandling med Omalizumab til børn med astma
Bilag 7: Notat om astma og allergenspecifik immunterapi (AIT)
Bilag 8: Notat om lungedeponering
Bilag 9: Inhalationsdevices
Bilag 10: Astma diagnosticering hos børn
Bilag 11: GRADE skemaer

15 Referencer

1. Zilmer M, Steen NP,Zachariassen G,Duus T, Kristiansen B, Halken S, et al. Prevalence of astma and bronchial hyperreactivity in Danish schoolchildren: no change over 10 years. Acta Paediatr. 2011; Mar; 100(3):385-9

2.Moth G, Vedsted P,Schiøtz P, et al. Identification of asthmatic children using prescription data and diagnosis. Eur. J Clin. Pharmacol. 2007 Jun;63(6):605-11

3. Hansen S, Strøm M, Maslova E, Mortensen EL, Granström C, Olsen SF et al. A comparison of three methods to measure asthma in epidemiologic studies: results from the Danish National Birth Cohort. PLoS One. 2012;7(5): e36328.

4.Hoffmann-Petersen B, Høst A, Larsen Toksvig K, Bergstein Ryttov K, Thomsen Løgholt M, Brændholt V, Halken S.Prevalence of IgE sensitization in Danish children with suspected asthma. Pediatric Allergy and Immonology. 2013 Dec; 24(8):727-33

5. Hermann C, De Fine Olivarius N, Høst A, Begstrup K, Hollnagel H et al. Prevalence, severity and determinants of asthma in Danish five-year-olds. Acta Paediatr. 2006;Oct;95(10):1182-90

6. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention,
Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Available from: http://www.ginasthma.org/.

7. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention,
Global strategy for the Diagnosis and Management of asthma in children 5 years and younger, 2009. *Available from: http://www.ginasthma.org/.*

8. BTS/SIGN British Guideline on the management of asthma, 2012. *Available from: http:// www.brit-thoracic.org.uk/*

9. From the Global Strategy for Astma Management and Prevention.
Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: http://www.ginasthma.org/.

10.Bønnelykke K, Pedersen S, Rubak l.M.S, Schiøtz O, Bisgaard H. Astma hos børn. Statusartikel. Ugeskrift for læger. 2013 Aug 175/33: 1863-1867

11. Valovirta E, Boza ML, Robertson CF, Verbruggen N, Smugar SS, Nelsen LM, et al. Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children. Ann Allergy Asthma Immunol 2011 Jun;106(6):518-526

12. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske J, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. N Engl J Med 2011 24 Nov 2011;365(21):1990-2001

13. de Blic J, Ogorodova L, Klink R, Sidorenko I, Valiulis A, Hofman J, et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. Pediatr Allergy Immunol 2009 Dec;20(8):763-771

14. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. Pediatrics 2009 Mar;123(3):e519-25.

15. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. N Engl J Med 2009 Jan 22;360(4):339-353.

16. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, Boner AL, Cutrera R, Rossi GA, et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. Allergy 2009 Oct;64(10):1463-1471.

17. Kozer E, Lotem Z, Elgarushe M, Torgovicky R, Cohen R, Cohen HA, et al. RCT of montelukast as prophylaxis for upper respiratory tract infections in children. Pediatrics 2012 Feb;129(2):e285-90.

18. Szefler SJ, Carlsson LG, Uryniak T, Baker JW. Budesonide inhalation suspension versus montelukast in children aged 2 to 4 years with mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2013 Jan;1(1):58-64.

19. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting beta2-agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. Pediatrics 2012 September 2012;130(3):e650-e657

20. Makela MJ, Malmberg LP, Csonka P, Klemola T, Kajosaari M, Pelkonen AS. Salmeterol and fluticasone in young children with multiple-trigger wheeze. Ann Allergy Asthma Immunol 2012 Jul;109(1):65-70

21. Murray CS, Custovic A, Lowe LA, Aldington S, Williams M, Beasley R, et al. Effect of addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate on specific airway resistance in children with asthma. Allergy Asthma Proc 2010 Sep-Oct;31(5):415-421.

22. Schultz A, Sly PD, Zhang G, Venter A, Le Souef PN, Devadason SG. Incentive device improves spacer technique but not clinical outcome in preschool children with asthma. J Paediatr Child Health 2012 Jan;48(1):52-56.

23. Costa-Katz CL, Livnat G, Hakim F, Vilozni D, Bentur Y, Bentur L. The effect of beclomethasone dipropionate in ultrafine particles on bronchial hyper-reactivity in young children.Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics 2012 May 2012;101(5):e219-e224

24. Baek H-, Cho J, Kim J-, Oh J-, Lee H-. Ratio of leukotriene E4 to exhaled nitric oxide and the therapeutic response in children with exercise-induced bronchoconstriction.Allergy, Asthma and Immunology Research 2013 January 2013;5(1):26-33

25. Corren J, Mansfield LE, Pertseva T, Blahzko V, Kaiser K. Efficacy and safety of fluticasone/formoterol combination therapy in patients with moderate-to-severe asthma. Respir Med 2013 Feb;107(2):180-195

26 Pearlman DS, LaForce CF, Kaiser K. Fluticasone/Formoterol combination therapy compared with monotherapy in adolescent and adult patients with mild to moderate asthma. Clin Ther 2013 Jul; 35(7):950-966

27. Yousef E, Hossain J, Mannan S, Skorpinski E, McGeady S. Early intervention with high-dose inhaled corticosteroids for control of acute asthma exacerbations at home and improved outcomes: a randomized controlled trial. Allergy Asthma Proc 2012 Nov-Dec;33(6):508-513

28. Stanford RH, Shah M, D'Souza AO. Fluticasone propionate-salmeterol versus inhaled corticosteroids plus montelukast: Outcomes study in pediatric patients with asthma.Journal of Asthma and Allergy 2013 2013(6):1-10

29. Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, Boluyt N. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2013 Feb 28;2:CD010352

30. Duong M, Amin R, Baatjes AJ, Kritzinger F, Qi Y, Meghji Z, et al. The effect of montelukast, budesonide alone, and in combination on exercise-induced bronchoconstriction. J Allergy Clin Immunol 2012 August 2012;130(2):535-539.

31. Murrey JJ, Waitkus-Edwards KR, Yancey SW. Evaluation of fluticasone propionate and fluticasone propionate/salmeterol combination on exercise in pediatric and adolescent patients with asthma. Open Respiratory Medicine Journal 2011;5(1): 11-18

32. Bleecker ER, Bateman ED, Busse WW, Woodcock A, Frith L, House KW, et al. Once-daily fluticasone furoate is efficacious in patients with symptomatic asthma on low-dose inhaled corticosteroids. Ann Allergy Asthma Immunol 2012 Nov;109(5):353-358

33. Busse WW, Bleecker ER, Bateman ED, Lotvall J, Forth R, Davis AM, et al. Fluticasone furoate demonstrates efficacy in patients with asthma symptomatic on medium doses of inhaled corticosteroid therapy: An 8-week, randomised, placebo-controlled trial. Thorax 2012 January 2012;67(1):35-41

34. Bateman ED, Bleecker ER, Lotvall J, Woodcock A, Forth R, Medley H, et al. Dose effect of once-daily fluticasone furoate in persistent asthma: A randomized trial. Respir Med 2012 May 2012;106 (5):642-650

35. Medley H, Dip PG,Orozco S, Allen A. Efficacy and safety profile of Fluticasone Furoate administered once daily in the morning or evening. A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled trial in adult and adolescent patients with persistent bronchial asthma. Clinical Therapeutics Volume 34, number 8 2012

36. Lenney W, McKay AJ, Tudur Smith C, Williamson PR, James M, Price D, et al. Management of Asthma in School age Children On Therapy (MASCOT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study of efficacy and safety. Health Technol Assess 2013 Feb;17(4):1-218

37. Machado D, Pereira C, Tavares B, Loureiro G, Segorbe-Luis A. Airways hyperresponsiveness to different inhaled combination therapies in adolescent asthmatics. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2012 Feb;44(1):12-17

38. Spector SL, Martin UJ, Uryniak T, O'Brien CD. Budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide: A randomized controlled trial in black patients with asthma. Journal of Asthma 2012 February 2012;49(1):70-77

39. Brown RW, O'Brien CD, Martin UJ, Uryniak T, Lampl KL. Long-term safety and asthma control measures with a budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler in African

American asthmatic patients: A randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2012 August 2012;130(2):362-367

40. Vogelmeier C, Naya I, Ekelund J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged >/=16 years) with asthma: a sub-analysis of the COSMOS study. Clin Drug Investig 2012 Jul 1;32(7):439-449

41. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: A randomised controlled trial. The Lancet Respiratory Medicine 2013 March 2013;1(1):32-42

42. Arun JJ, Lodha R, Kabra SK. Bronchodilatory effect of inhaled budesonide/formoterol and budesonide/salbutamol in acute asthma: A double-blind, randomized controlled trial. BMC Pediatrics 2012 07 Mar 2012;12

43. Nathan RA, D'Urzo A, Blazhko V, Kaiser K. Safety and efficacy of fluticasone/formoterol combination therapy in adolescent and adult patients with mild-to-moderate asthma: a randomised controlled trial.BMC Pulmonary Medicine 2012 18 Oct 2012;12

44. Pertseva T, Dissanayake S, Kaiser K. Superiority of fluticasone propionate/formoterol fumarate versus fluticasone propionate alone in patients with moderate-to-severe asthma: A randomised controlled trial. Curr Med Res Opin 2013 October 2013;29(10):1357-1369

45. Bodzenta-Lukaszyk A, Buhl R, Balint B, Lomax M, Spooner K, Dissanayake S. Fluticasone/formoterol combination therapy versus budesonide/formoterol for the treatment of asthma: A randomized, controlled, non-inferiority trial of efficacy and safety. Journal of Asthma 2012 December 2012;49(10):1060-1070

46. Cukier A, Jacob CMA, Rosario Filho NA, Fiterman J, Vianna EO, Hetzel JL, et al. Fluticasone/formoterol dry powder versus budesonide/formoterol in adults and adolescents with uncontrolled or partly controlled asthma.Respir Med 2013 September 2013;107(9):1330-1338

47. Woodcock A, Bleecker ER, Lotvall J, O'Byrne PM, Bateman ED, Medley H, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: A randomized trial. Chest 2013 October 2013;144(4):1222-1229

48. Busse WW, O'Byrne PM, Bleecker ER, Lotvall J, Woodcock A, Andersen L, et al. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the beta2 agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients >12 years old with asthma: A randomised trial.Thorax 2013 June 2013;68(6):513-520

49. Bodzenta-Lukaszyk A, van Noord J, Schroder-Babo W, McAulay K, McIver T. Efficacy and safety profile of fluticasone/formoterol combination therapy compared to its individual components administered concurrently in asthma: a randomised controlled trial. Curr Med Res Opin 2013 May;29(5):579-588

50. Jentzsch NS, Camargos P, Sarinho ES, Bousquet J. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. Respir Med 2012 Mar;106(3):338-343

51. Lindberg MJ, Andersen SE, Christensen HR, Kampmann JP. [Compliance to drug prescriptions]. Ugeskr Laeger 2008 May 26;170(22):1912-6.

52. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. Chest 2006 Jul;130(1 Suppl):65S-72S.

53. Krishnan JA, Bender BG, Wamboldt FS, Szefler SJ, Adkinson NF, Jr., Zeiger RS, et al. Adherence to inhaled corticosteroids: an ancillary study of the Childhood Asthma Management Program clinical trial. J Allergy Clin Immunol 2012 Jan;129(1):112-8.

54. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. Lancet 2010 Sep 4;376(9743):814-25.

55. Schultz A, Sly PD, Zhang G, Venter A, Devadason SG, Le Souef PN. Usefulness of parental response to questions about adherence to prescribed inhaled corticosteroids in young children. Arch Dis Child 2012 Dec;97(12):1092-6.

56.Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, Brand PL. It's the adherence, stupid (that determines asthma control in preschool children)! Eur Respir J 2014 Mar;43(3):783-91.

57. McGrady ME, Hommel KA. Medication adherence and health care utilization in pediatric chronic illness: a systematic review. Pediatrics 2013 Oct;132(4):730-40.

58. Klok T, Lubbers S, Kaptein AA, Brand PL. Every parent tells a story: why non-adherence may persist in children receiving guideline-based comprehensive asthma care. J Asthma 2014 Feb;51(1):106-12.

59. Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, Brand PL. High inhaled corticosteroids adherence in childhood asthma: the role of medication beliefs. Eur Respir J 2012 Nov;40(5):1149-55.

60. Klok T, Brand PL, Bomhof-Roordink H, Duiverman EJ, Kaptein AA. Parental illness perceptions and medication perceptions in childhood asthma, a focus group study. Acta Paediatr 2011 Feb;100(2):248-52.

61.Koster ES, Wijga AH, Koppelman GH, Postma DS, Brunekreef B, de Jongste JC, et al. Uncontrolled asthma at age 8: the importance of parental perception towards medication. Pediatr Allergy Immunol 2011 Aug;22(5):462-8.

62.Jentzsch NS, Camargos P, Sarinho ES, Bousquet J. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. Respir Med 2012 Mar;106(3):338-43.

63.Hedlin G, Konradsen J, Bush A. An update on paediatric asthma. Eur Respir Rev 2012 Sep 1;21(125):175-85.

64. Bender BG, Rankin A, Tran ZV, Wamboldt FS. Brief-interval telephone surveys of medication adherence and asthma symptoms in the Childhood Asthma Management Program Continuation Study. Ann Allergy Asthma Immunol 2008 Oct;101(4):382-6.

65. Bracken M, Fleming L, Hall P, Van SN, Bossley C, Biggart E, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. Arch Dis Child 2009 Oct;94(10):780-4.

66.Melani AS, Bonivia M, Cilenti V et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is accociated with reduced disease control. Respir Med. 2011; 105:930-8

67. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, Pritchard A, Corin A, Helm C, et al. Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma. Clinical and Experimental Allergy 2013 October 2013;43(10):1144-1151.

68.Godkendte og pdaterede produktresumeér fra henholdsvis www.produktresume.dk eller http://www.ema.europa.eu

Fagudvalgets sammensætning	Formand Susanne Halken, Professor, Specialeansvarlige overlæge udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab Sune Rubak, Overlæge ph.d, specialeansvarlig (afgået formand) Lone Agertoft, Overlæge, lektor Region Syddanmark Josefine Gradman, Overlæge ph.d, klinisk lektor Region Midt Uffe Meldgård Andersen, Overlæge Region Nord Mette Northman Hermansen, Afdelingslæge, pf.d klinisk lektor Udpeget af formanden Jonas Wadt Manthorpe, Ledende overlæge Region Sjælland Kirsten Skamstrup Hansen, Overlæge, ph.d, specialeansvarlig Region Hovedstaden Ulla Bagger, Speciallæge i pædiatri Udpeget af Dansk pædiatrisk Selskab Ronald Dahl, Professor Udpeget af Dansk Lungemedicinsk Selskab Bo Chawes, Kursusreservelæge, ph.d, post.doc Udpeget af Dansk BørneAstma Center Jesper Lykkegaard, speciallæge i almen medicin, ph.d, HD Udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin Jette Møller Ahrensberg, speciallæge i almen medicin, ph.d Udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin Hanne Skou, praktiserende læge, praksiskonsulent Udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin Helle Holst, afdelingslæge, ph.d Udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Pernille Kops, klinisk farmaceut Udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Evt. faglig ansvarlig arbejdsgruppe	

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	19.januar 2015	

Bilag 1 - Intervention vurderet for aldersgrupper i forhold til SPC og godkendt indikation

Lægemiddel	P1 (0≤2 år)	P2 (0≤5 år)	P3(6≤12 år)	P4(13-18 år)	kommentar
Beclometason dipropionate			Inh pulver (Beclomet) 200-400 mcg/døgn Max 800 mcg/døgn	Inh pulver (Beclomet) 400-800 mcg/døgn Max 1600 mcg/døgn	Beclomet≥5 år
Beclometason dipropionate			Inh spray (Aerobec) 100-200 mcg/døgn Max. 200 mcg/døgn	Inh spray (Aerobec) 100-200 mcg/døgn Max.200 mcg/døgn	Aerobec ≥5 år
Budesonid			Inh pulver 200-400 mcg/døgn Max.800 mcg/døgn	Inh pulver 200-400 mcg/døgn Max.800 mcg/døgn	Budesonid ≥6 år
Fluticason propionate	Inh.spray 100-200 mcg/døgn	Inh spray **Børn >4 år** 100-400 mcg/døgn Inh. pulver **Børn ≥4 år** 100-400 mcg/døgn	Inh.pulver 100-400 mcg/døgn	Inh.pulver 100-400 mcg/døgn **Børn≥16 år** 200-2000 mcg/døgn	Spray ≥ 1 år Pulver ≥4 år
Ciclesonide			Inh.spray **Børn=12 år** 160 mcg-640 mcg/døgn	Inh spray 160mcg-640mcg/døgn	Børn≥12 år
Mometason furoate				Inh.pulver 200-800 mcg/døgn	Børn≥12 år

Lægemiddel	P1 (0≤2 år)	P2 (0≤5 år)	P3(6≤12 år)	P4(13-18 år)	kommentar
Montelukast	Granulat	Granulat/tablet	tablet	tablet	Granulat ≥6 mdr Tyggetbl 4 mg 2-5år Tyggetbl 5 mg 6-14år Tbl. 10 mg ≥15 år
	4 mg/døgn	4 mg/døgn	5 mg/døgn	5 mg/døgn **Børn fra 15 år** 10 mg/døgn	
Terbutalin			Inh.pulver	Inh.pulver	Børn ≥3 år
		Børn≥3 år 0,25-0,5 mg 3-4 gange daglig max.4 mg/døgn	0,25-0,5 mg 3-4 gange daglig max.4mg/døgn **Børn >10 år** 0,5mg 2 gange dagligt max 6 g/ døgn	0,5 mg 2 gange dagligt max. 6 mg/døgn	
Salbutamol	Inh.spray	Inh.spray	Inh.spray/pulver	Inh.spray/pulver	Spray børn<18mdr Pulver børn≥4 år
	0,1 mg højst 4-6 gange daglig	0,1 mg-0,2 højst 3-4 gange daglig	0,1 mg-0,2mg højst 3-4 gange daglig	0,1 mg-0,2 mg højst 3-4 gange daglig. Max 0,8 mg/døgn	
Formoterol			Inh.pulver	Inh.pulver	Børn≥6 år
			4,5-9 mcg 1-2 x /dag max 18 mcg/døgn	4,5-9 mcg 1-2 x/ dag max 18 mcg/døgn	
Salmeterol			Inh.pulver	Inh.pulver	Børn ≥ 4 år
			50 mcg 2 gange daglig	50-100 mcg 2 gange daglig	
Budesonid/formoterol			Inh.pulver	Inh.pulver	Børn ≥ 6 år
			80 mcg budesonid /4,5 mcg formoterol 1-2 inhalationer 2 gange daglig	160 mcg budesonid/ 4,5 mikrogram formoterol 1-2 inhalationer 2 gange daglig	

Lægemiddel	P1 (0≤2 år)	P2 (0≤5 år)	P3(6≤12 år)	P4(13-18 år)	Kommentar
Fluticasonpropionate/ salmeterol		Inh.pulver	Inh.pulver	Inh.pulver	Børn ≥ 4 år
		50 mcg fluticasonproionate/100 mcg salmeterol x2 daglig	50 mcg fluticason-proionate/100mcg salmeterol 2 gange daglig	50 mcg fluticasonproionate/100 mcg salmeterol 2 gange daglig	
		Inh.spray	Inh.spray	Inh.spray	Børn ≥ 4 år
		25 mcg salmeterol/ 125 mcg fluticasonpropionat2 gange daglig	25 mcg salmeterol/ 125 mcg fluticasonpropionat. 2 gange daglig	25 mcg salmeterol/ 125 mcg fluticasonpropionat. 2 gange daglig	
Fluticason propionate/ formoterol				Inh.spray	Børn≥12 år
				2 doser 2 gange daglig Højst 2 doser 125 mcg fluticasonpropionat/5 mcg formoterol 2 gange daglig.	
Fluticasonfuroat/vilanterol				Inh.pulver	Børn≥12 år
				22 mcg vilanterol/ 92 mcg fluticasonfuroat 1 gang daglig	
Omalizumab			Inj	inj	Børn≥6 år
			Efter baseline IgE niveau og kg legems-vægt	Efter baseline IgE niveau og kg legemsvægt	

Bilag 2 Vurderinger af Kliniske retningslinjer

(AGREE: **A**ppraisal of **G**uidelines for **R**esearch & **E**valuation)

AGREE-instrumentet (reference) opstiller en ramme for bedømmelse af kvaliteten af kliniske retningslinjer og referenceprogrammer for klinisk praksis udviklet af lokale, regionale, nationale og internationale arbejdsgrupper eller myndigheder. AGREE-instrumentet er således et universelt redskab, der primært er udarbejdet med henblik på at hjælpe brugere og de, der udarbejder vejledninger til at vurdere den metodologiske kvalitet af kliniske vejledninger.

AGREE-instrumentet kan anvendes på kliniske vejledninger for et hvilket som helst sygdomsområde, herunder diagnose, sundhedsfremme, behandling eller indgreb.

Ved kvaliteten af kliniske vejledninger forstås tilliden til, at eventuelle modsætninger i udviklingen af den kliniske vejledning er blevet drøftet fyldestgørende, og at anbefalingerne er valideret både internt og eksternt, samt at den er anvendelig i praksis.
Processen omfatter, at der tages hensyn til fordele, ulemper og udgifter forbundet med anbefalingerne samt de praktiske aspekter afledt heraf. Bedømmelsen omfatter derfor en vurdering af de metoder, der er anvendt til udvikling af den kliniske vejledning, indholdet af de endelige anbefalinger samt de faktorer, der er forbundet med deres anvendelse.

AGREE-instrumentet omhandler både kvaliteten af afrapporteringen og kvaliteten af visse aspekter af anbefalingerne, hvilket muliggør en vurdering af de kliniske vejledningers validitet. Det vurderer ikke vejledningens indflydelse på resultatet af patientbehandlingen.

RADS udvalgte 3 retningslinjer og de egnede retningslinjer

1) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated 2012 (6)
2) Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 year and younger (2009)(7)
3) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): British Thoracic Society British Guidelines on the management of asthma, Updated 2011 (8)

blev gennemgået af 4 bedømmere fra RADS for at øge vurderingens pålideligehed.
Der blev i bedømmelsen af de 3 retningslinjer fokuseret på domæne 3 ” Rigour of development” i AGREE instrumentet.

Vurderingen og den endelige score for hvert af de seks domæner er uafhængige, men bedømmerne foretog en samlet vurdering af hver af de udvalgte retningslinjer, baseret på stillingtagen til kvaliteten af de kliniske retningslinjer ved at tage samtlige dele af bedømmelsen i betragtning.

På basis af denne vurdering konkluderede RADS, at alle tre retningslinjer kan anbefales, dog Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): British Thoracic Society British Guidelines on the management of asthma, Updated 2011 med forbehold eller ændringer.

Alle tre udvalgte retningslinjer vurderes som egnede til supplerende kildesøgning, evidens og estimatvurderinger.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): British Thoracic Society British Guidelines on the management of asthma, Updated 2011, blev af alle bedømmere vurderet af højest kvalitet rent metodemæssigt og evidensmæssigt.

Bilag 3 - Litteratursøgning og udvælgelse

Søgestreng:
Pubmed:
P1: 0≤2 år: Infant 1- 23 mdr (2009-2014)
Search ((("Infant"[Mesh]) AND "asthma")) AND (((((("budesonide"[MeSH Terms]) OR "fluticasone propionate") OR "terbutaline"[MeSH Terms]) OR "salbutamol") OR (("montelukast") OR "montelukast"[Supplementary Concept]))
Filters: Publication date from 2009/01/01 to 2014/12/31
RCT filter: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab])

P2: 0≤5 år : Infant, 1-23 mdr OR Child, preschool, 2-5 år (2009-2014)
Search (((((("Child, Preschool"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh])) AND "asthma")) AND ((((((("budesonide"[MeSH Terms]) OR "beclomethasone"[MeSH Terms]) OR "fluticasone propionate") OR "terbutaline"[MeSH Terms]) OR "salbutamol") OR (("montelukast") OR "montelukast"[Supplementary Concept]))
Filters: Publication date from 2009/01/01 to 2014/12/31
RCT Filter: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab])

P3: 6≤12 år: Child (2012-2014)
Search ((("Child"[Mesh]) AND "asthma")) AND ((((((((((("budesonide"[MeSH Terms]) OR "beclomethasone"[MeSH Terms]) OR "fluticasone propionate") OR "terbutaline"[MeSH Terms]) OR "salbutamol") OR "montelukast"[Supplementary Concept]) OR "omalizumab"[Supplementary Concept]) OR ((("budesonide formoterol" OR "budesonide formoterol 160/4 5 microg" OR "budesonide formoterol 160 4 5 microg" OR "budesonide formoterol 160 4 5 microg two" OR "budesonide formoterol 160 4 5 microg two inhalations" OR "budesonide formoterol 160 4 5 mug" OR "budesonide formoterol 160 9 microg" OR "budesonide formoterol 160 mug" OR "budesonide formoterol 320 9" OR "budesonide formoterol 320 9 microg" OR "budesonide formoterol 640 18" OR "budesonide formoterol 80 4 5 microg")))) OR "fluticasone salmeterol") OR "formoterol"[Supplementary Concept]) OR "salmeterol"[Supplementary Concept])
Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2014/12/31
RCT filter: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab])

P4: 13-18 år: Adolescent (2012-2014)
Search ((("Adolescent"[Mesh]) AND "asthma")) AND ((((((((((((((("budesonide"[MeSH Terms]) OR "beclomethasone"[MeSH Terms]) OR "ciclesonide"[Supplementary Concept]) OR "fluticasone propionate") OR "mometasone furoate"[Supplementary Concept]) OR "terbutaline"[MeSH Terms]) OR "salbutamol") OR "montelukast"[Supplementary Concept]) OR "omalizumab"[Supplementary Concept]) OR ((("budesonide formoterol" OR "budesonide formoterol 160/4 5 microg" OR "budesonide formoterol 160 4 5 microg" OR "budesonide formoterol 160 4 5 microg two" OR "budesonide formoterol 160 4 5 microg two inhalations" OR "budesonide formoterol 160 4 5 mug" OR "budesonide formoterol 160 9 microg" OR "budesonide formoterol 160 mug" OR "budesonide formoterol 320 9" OR "budesonide formoterol 320 9 microg" OR "budesonide formoterol 640 18" OR "budesonide formoterol 80 4 5 microg")))) OR "fluticasone salmeterol") OR ((("fluticasone/formoterol" OR "fluticasone/formoterol combination" OR "fluticasone/formoterol combination therapy")))) OR "fluticasone furoate vilanterol") OR "formoterol"[Supplementary Concept]) OR "salmeterol"[Supplementary Concept]) OR ((("ipratropium bromid" OR "ipratropium bromide"

OR "ipratropium bromide 0 5" OR "ipratropium bromide 0 5 mg" OR "ipratropium bromide 0 5mg/1ml" OR "ipratropium bromide 0 5mg 1ml" OR "ipratropium bromide 160 micrograms" OR "ipratropium bromide 36" OR "ipratropium bromide 40" OR "ipratropium bromide 40 mcg" OR "ipratropium bromide 40 microg" OR "ipratropium bromide 40 microg 4" OR "ipratropium bromide 40 microg 4 times" OR "ipratropium bromide 40 microg four" OR "ipratropium bromide 40 microg four times" OR "ipratropium bromide 40 micrograms" OR "ipratropium bromide 500" OR "ipratropium bromide 500 micrograms" OR "ipratropium bromide 80" OR "ipratropium bromide 80 microg" OR "ipratropium bromide 80 micrograms" OR "ipratropium bromide aerosol" OR "ipratropium bromide aerosols"))))
Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2014/12/31
Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab])

Lungedeponering
Search ((("Asthma"[Mesh]) AND ((((((((((((("budesonide"[MeSH Terms]) OR "beclomethasone"[MeSH Terms]) OR "ciclesonide"[Supplementary Concept]) OR "fluticasone propionate") OR "mometasone furoate"[Supplementary Concept]) OR "terbutaline"[MeSH Terms]) OR "salbutamol") OR "montelukast"[Supplementary Concept]) OR "omalizumab"[Supplementary Concept]) OR ((("budesonide formoterol" OR "budesonide formoterol 160/4 5 microg" OR "budesonide formoterol 160 4 5 microg" OR "budesonide formoterol 160 4 5 microg two" OR "budesonide formoterol 160 4 5 microg two inhalations" OR "budesonide formoterol 160 4 5 mug" OR "budesonide formoterol 160 9 microg" OR "budesonide formoterol 160 mug" OR "budesonide formoterol 320 9" OR "budesonide formoterol 320 9 microg" OR "budesonide formoterol 640 18" OR "budesonide formoterol 80 4 5 microg")))) OR ((("fluticasone salmeterol" OR "fluticasone salmeterol combination" OR "fluticasone vilanterol" OR "fluticasone, salmeterol")))) OR ((("fluticasone formoterol" OR "fluticasone formoterol combination" OR "fluticasone formoterol combination therapy" OR "fluticasone furoate" OR "fluticasone furoate/vilanterol")))) OR "formoterol"[Supplementary Concept]) OR "salmeterol"[Supplementary Concept]) OR ((("ipratropium bromid" OR "ipratropium bromide" OR "ipratropium bromide 0 5" OR "ipratropium bromide 0 5 mg" OR "ipratropium bromide 0 5mg/1ml" OR "ipratropium bromide 0 5mg 1ml" OR "ipratropium bromide 160 micrograms" OR "ipratropium bromide 36" OR "ipratropium bromide 40" OR "ipratropium bromide 40 mcg" OR "ipratropium bromide 40 microg" OR "ipratropium bromide 40 microg 4" OR "ipratropium bromide 40 microg 4 times" OR "ipratropium bromide 40 microg four" OR "ipratropium bromide 40 microg four times" OR "ipratropium bromide 40 micrograms" OR "ipratropium bromide 500" OR "ipratropium bromide 500 micrograms" OR "ipratropium bromide 80" OR "ipratropium bromide 80 microg" OR "ipratropium bromide 80 micrograms" OR "ipratropium bromide aerosol")))))) AND (((((((((lung deposition) OR "particle size") OR "mmad") OR "scintography") OR "tc99m") OR "radiolabeled") OR "bioavailability") OR "system bioavailability") OR "auc")
Filter - Børn 0-18 år: Infant: birth-23 months; Child: birth-18 years
RCT Filter: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab])
Filters - **Publication date** from 2009/01/01 to 2014/12/31

Safety -growth
"Search (((asthma) AND ((("body height"[MeSH Terms]) OR "body height")) OR "growth"))) AND ((((((("inhaled corticosteroids") OR "inhaled steroids") OR "bone") OR adrenal cortex/insufficiency) OR "hpa axis") OR "anti asthmatic agents")
Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2014/12/31;
Filters: Infant: birth-23 months; Child: birth-18 years

Filter RCT: (("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic"[mesh: noexp]) OR randomly[tiab]) NOT (animals[mh]NOT humans[mh])) – 65 refs (20.05.2014)

Embase:
P1: 0≤2 år: Infant 0- 1 år (2009-2014)
((infant/ AND asthma/) AND (budesonide/OR fluticasone propionate/ OR terbutaline/ OR salbutamol/ OR montelukast/))
limit to (embase and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study) and yr="2009 -Current")

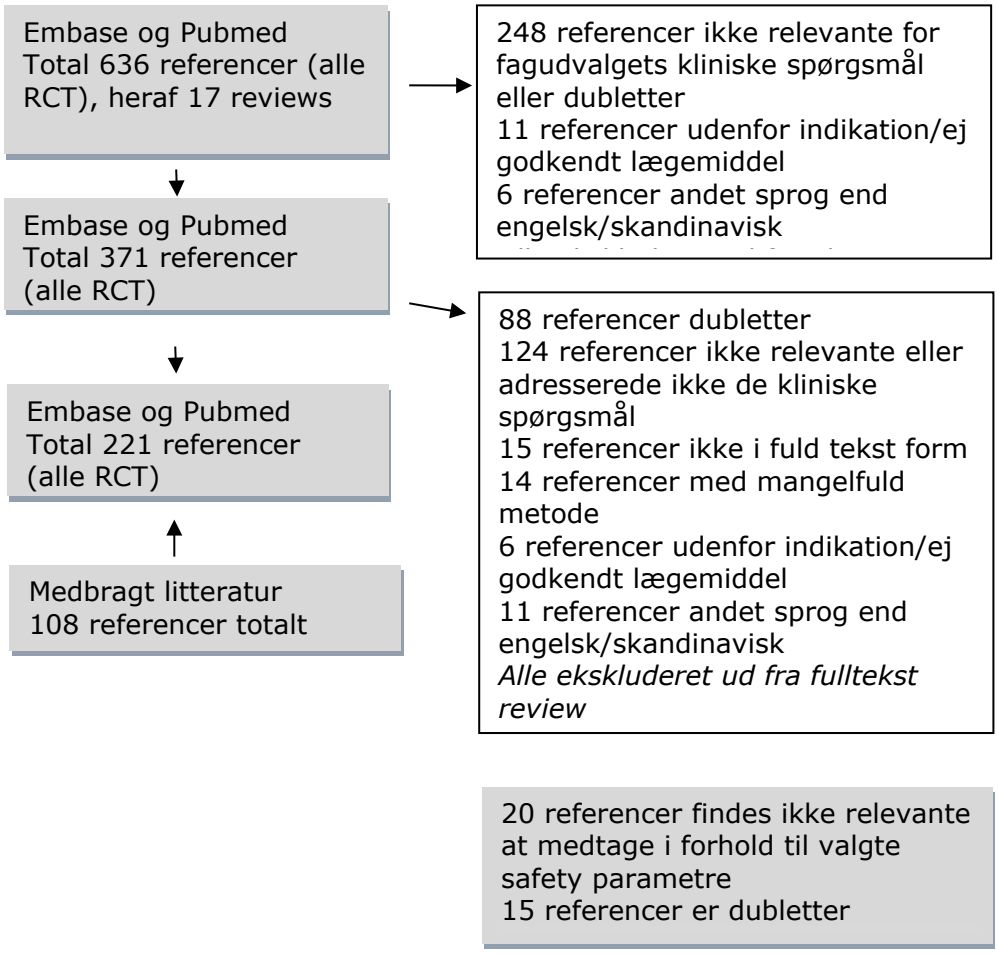
P2: 0≤ 5 år: Infant, 0-1 år OR Preschool child , 1-6 år (2009-2014)
((infant/ OR preschool child/) AND asthma/) AND (budesonide/ OR beclometasone dipropionate/ OR fluticasone propionate/ OR terbutaline/ OR salbutamol/ OR montelukast/
limit to (embase and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study) and yr="2009 -Current")

P3: 6≤12 år: School Child (2012-2014)
((school child/ AND asthma/) AND (budesonide/ OR beclometasone dipropionate/OR fluticasone propionate/ OR terbutaline/ OR salbutamol/ OR montelukast/ OR omalizumab/ OR budesonid formoterol.mp. OR budesonide plus formoterol OR fluticason salmeterol mp. OR fluticasone propionate plus salmeterol/ OR formoterol OR salmeterol)
limit to (embase and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study) and yr="2012 -Current")

P4: 13-18 år: Adolescent (2012-2014)
((adolescent/ AND asthma) AND budesonide/ OR beclometasone dipropionate/ OR ciclesonide/ OR fluticasone propionate/ OR mometasone furoate/ OR terbutaline/ OR salbutamol/ OR montelukast/ OR omalizumab/ OR budesonid formoterol.mp. OR budesonide plus formoterol/ OR fluticasone propionate plus salmeterol/ OR salmeterol/ OR fluticason salmeterol.mp. OR fluticason formoterol.mp. OR fluticasone propionate plus formoterol fumarate/ OR fluticasone furoate plus vilanterol/ OR formoterol/ OR fluticasone propionate plus salmeterol/ or budesonide plus salmeterol/ or salmeterol/ OR ipratropium bromide/
limit to (embase and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study) and yr="2012 -Current")

Lungedeponering
asthma/ AND ((budesonide/ OR beclometasone dipropionate/ OR ciclesonide/ OR fluticasone propionate/ OR mometasone furoate/ OR terbutaline/ OR salbutamol/ OR montelukast/ OR omalizumab/ OR budesonid formoterol.mp. OR budesonide plus formoterol/ OR fluticasone propionate plus salmeterol/ OR salmeterol/ OR fluticason salmeterol.mp. OR fluticason formoterol.mp. OR fluticasone propionate plus formoterol fumarate/ OR fluticasone furoate plus vilanterol/ OR formoterol/ OR fluticasone propionate plus salmeterol/ or budesonide plus salmeterol/ or salmeterol/ OR ipratropium bromide/) AND lung deposit/ or lung deposition.mp. OR particle size.mp. or particle size/ OR mass median aerodynamic diameter.mp. OR scintigraphy.mp. or scintigraphy/ OR Tc99M.mp. or technetium 99m/ OR isotope labeling/ or radiolabeled.mp. OR bioavailability/ or bioavailability.mp. OR systemic bioavailibility.mp. OR AUC.mp. or area under the curve/)
limit to (embase and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study) and yr="2009 -Current" and (infant <to one year> or child <unspecified age> or preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years> or adolescent <13 to 17 years>))

Resultat af søgningen
Søgningen resulterede i 636 referencer, heraf 17 reviews. 265 referencer blev ekskluderet ud fra abstrakt. Årsager til eksklusion af referencer fremgår af flowdiagram.
Yderligere 258 referencer blev ekskluderet ud fra fulltekst.
Der blev suppleret med i alt 100 referencer (4 guidelines, 5 til patientgrundlag, 11 til lungedeponering, 20 til afsnit om bivirkninger ved ICS, 7 til notat vedrørende behandling med omalizumab til børn med astma, 8 til afsnit omkring devices, 15 til afsnit om compliance og adherence samt 30 til notat om Astma og allergenspecifik immunterapi (AIT)).



Fordelingen af litteratur i de respektive aldersgrupper var som følger:
P_1 og P_2 (0≤5 år)
Ved søgningen identificeres 274 referencer. Herefter blev dubletter, ikke-engelsksprogede artikler, undersøgelser af farmakokinetiske og andre endpoints, som ikke var relevante for denne opgave, undersøgelser af lægemidlerne anvendt i sammenhænge, der ikke er godkendt i Danmark, samt undersøgelser, som ikke faldt ind under alderen 0-5 år, sorteret fra. Den initiale screenings proces sendte 125 artikler til fulltext vurdering for børn i alderen 0-5 år. Af disse blev 12 referencer udvalgt til GRADE eller AMSTAR vurdering.
De fravalgte studier var ikke målrettet de definerede PICO´s på grund af forkert patientgruppe, intervention, kritisk effektmål eller andet sprog end engelsk. Ligeledes blev studier fravalgt, hvor der ikke kunne fremskaffes fulltext.

P_3 (6≤12 år)
Ved søgningen identificeres 118 referencer. Herefter blev dubletter, ikke-engelsksprogede artikler, undersøgelser af farmakokinetiske og andre endpoints, som ikke var relevante for denne opgave, undersøgelser af lægemidlerne anvendt i sammenhænge, der ikke er godkendt i Danmark, samt undersøgelser, som ikke faldt ind under alderen 6-12 år, sorteret fra. Den initiale screenings proces sendte 61 referencer til fulltext vurdering for børn i alderen 6-12 år. Af disse blev 10 referencer udvalgt til GRADE eller AMSTAR vurdering. De fravalgte studier var ikke målrettede til de definerede PICO på grund af forkert patientgruppe, intervention, kritisk effekt mål eller andet sprog end engelsk. Ligeledes blev studier fravalgt, hvor der ikke kunne fremskaffes fulltext.

P_4 (13-18 år)
Ved søgningen identificeres 148 referencer. Herefter blev dubletter, ikke-engelsksprogede artikler, undersøgelser af farmakokinetiske og andre endpoints, som ikke var relevante for denne opgave, undersøgelser af lægemidlerne anvendt i sammenhænge, der ikke er godkendt i Danmark, samt undersøgelser, som ikke faldt ind under alderen 13-17 år, sorteret fra. Den initiale screenings proces sendte 59 referencer til vurdering for børn i alderen 13-17 år. Af disse blev 29 referencer udvalgt til GRADE eller AMSTAR vurdering.
De fravalgte studier adresserede ikke de definerede PICO´s, andet sprog end engelsk eller faldt ikke indenfor den definerede søgeperiode.

Lungedeponering
Søgningen gav 31 referencer til vurdering omkring lungedeponering. Derudover blev de lægemiddel virksomheder, der ønskede at præsentere deres børneastma præparater for fagudvalget bedt om at fremvise relevant lungedeponeringslitteratur. Generelt er området dårligt belyst og eksisterende litteratur er primært voksenstudier eller reviews. Den strukturerede søgning gav således 8 relevante referencer, heraf var 5 original artikler og 3 reviews. De fravalgte studier adresserede ikke de definerede PICO`s på grund af forkert patientgruppe, intervention, kritisk effektmål, var rene safety studier eller omhandlede ikke lungedeponering. Lægemiddelvirksomhederne fremviste primært gamle voksne studier og reviews. De udvalgte studier/reviews blev ikke GRADE/AMSTAR vurderet, da lungedeponering ikke oprindeligt var en foruddefineret del af fagudvalgets PICOs. Der blev suppleret med referencer til den almene gennemgang af lungedeponering. Dette resulterede i yderligere 11 referencer.

Asthma_Children_growth
Søgningen resulterede i 65 publikationer, hvoraf 28 ud fra abstract blev vurderet ikke at have relevante endpoints, mens 37 er gennemgået detaljeret og 23 af disse er herefter fundet relevante. Højdevækststudier blev kun medtaget, hvis de havde en varighed af min 6 mdr. de fravalgte studier adresserede ikke spørgsmålet om korttids- og langtidsvækst på relevant population. Flere af publikationerne er reviews, hvor såvel korttids- som højdevækst adresseres sammen med BMD. Der blev suppleret med udvalgte artikler af ældre dato i tilfælde, hvor der kun var få publikationer af nyere dato til at belyse emnet.
De udvalgte studier/reviews blev ikke GRADE/AMSTAR vurderet, men gennemgang af referencer ses under bilag 5.

Yderligere 24 referencer blev gennemgået særskilt med henblik på bivirkninger og lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter ved de involverede lægemidler.
Disse studier/reviews blev ikke GRADE/AMSTAR vurderet. Af disse vil yderligere en række indgå i Asthma Children growth gennemgangen.

Notat om omalizumab
I forbindelse med litteratursøgningen i Pubmed og Embase blev alle referencer, som omhandler omalizumab behandlet særskilt.
I alt blev 17 referencer gennemgået detaljeret og 5 af disse er herefter fundet relevante.

Der blev suppleret med 6 referencer samt retningslinjer for Omalizumab (anti-IgE)(Xolair) behandling, Dansk Lungemedicinsk Selskab 2013.
De udvalgte studier/reviews blev ikke GRADE/AMSTAR vurderet.

Notat om Astma og allergenspecifik immunterapi (AIT)
I forbindelse med litteratur søgningen i Pubmed og Embase blev referencer som omhandler AIT behandling behandlet særskilt.
I alt blev 7 referencer gennemgået og 1 af disse er herefter fundet relevant.
Der blev suppleret med 30 referencer.
De udvalgte studier/reviews blev ikke GRADE/AMSTAR vurderet.

Bilag 4 - Litteraturgennemgang PICO´s

P1b+P2b: Børn 0≤5 år som er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2-agonist pn men ikke forebyggende behandling og ikke velkontrollerede

Studier, der understøtter anbefalingen at tillæg af ICS og/eller montelukast, mindsker risiko for astma episoder.

I et multicenter studie med 111 sites og N=1771 børn i alderen 6 md -5 år med episodisk astma undersøgtes placebo versus montelukast 4 mg eller 5 mg (børn >5 år 5 mg) versus placebo dagligt eller intermitterende givet over 52 uger (**11**). Der var ingen forskel i effekt i de to behandlingsgrupper og placebogruppen. Studiet tyder ikke på, at montelukast har nogen effekt på intermitterende astma målt på antal astmaepisoder med behov for systemisk eller inhaleret steroid (P = 0,884). (*lav evidens*)

Et multicenterstudie med 7 sites og N=278 børn i alderen 12-53 mdr undersøgte BUD nebuliseret 1 mg BID i 7 dage anvendt kun ved symptomforværring dvs. intermitterende versus BUD nebuliseret 0,5 mg hver aften over ét år. Primær effektmål var forværring (eksacerbation), der krævede systemtisk steroid (**12**). Studiet viser ingen forskel på effekten af intermitterende højdosis versus lavdosis fast behandling med ICS givet via forstøver. Der var ingen placebogruppe, og der var tale om børn med få intermitterende symptomer i studieperioden (mean ca. én episode per barn i begge grupper) så det kan heller ikke konkluderes, at der var nogen effekt ((CI: 0,97 (0,76;1,22) versus 0.95 (0,75;1,20)) Studiet er inkonklusivt i forhold til PICO. (*moderat evidens*).

Et systematisk review med 29 studier (N=3592) viste at børn i førskolealder med tilbagevendende hvæsen eller astma eksacerbationer havde færre hvæsen/astma eksacerbationer (18,0 % versus 32,1 % med en RR =0,59 95 % CI 0,52;0,67; p=0,0001; I^2=10 %) samt forbedrede symptomer og lungefunktion under behandling med ICS (**14**). (*høj evidens*)

Et studie undersøgte effekten af højdosis FP (750 µg BID) versus placebo givet i forbindelse med viral luftvejsinfektion til 129 børn i alderen 1-6 år med behov for oral steroid x 1-2 inden det sidste år i forbindelse med virusinduceret hvæsen. Studiet viste højdosis FP til børn med moderat til svær virusinduceret hvæsen reducerer anvendelse af "Rescue oral corticosteroid" (**15**). Studiet støtter at periodevis behandling med ICS i forbindelse med viralt udløst hvæsen har effekt; men der er anvendt en meget høj dosis, og det er vanskeligt at gennemskue om effekten var klinisk relevant. (*lav evidens*).

Et multicenterstudie (19 sites, N=283 børn i alderen 1-4 år, 3 arme: beclomethasone + salbutamol pn vs. beclomethasone/salbutamol pn versus placebo + salbutamol pn over 4 måneder) viste at fast behandling med ICS øger antallet af symptomfri dage (p=0,034) (**16**). (*moderat evidens*)

Et multicenterstudie med 3 sites og N=300 børn i alderen 1-5 år viste, at montelukast 4 mg versus placebo over en behandlingsperiode på 12 uger har ligeværdig effekt i forhold til antal og varighed af øvre luftvejsinfektioner, URI, (30,4 % versus 30,7 % p=0,83) men samtidig sås et højere forbrug af antibiotika i den aktive arm (**17**). Studiet er irrelevant for PICO (*lav evidens*)

Et studie med N=202 børn i alderen 2-4 år, som undersøgte nebuliseret BUD 0,5 mg daglig versus 4 mg montelukast over 52 uger (**18**) viste at ICS versus montelukast har ligeværdig effekt på astma kontrol for børn med "mild persisterende astma" idet der i gruppen, der fik BUD var 58,1 % som modtog ekstra astma medicin under behandlingsperioden på 52 uger sammen lignet med 66,1 % der fik montelukast. (*lav evidens*)

Et studie af 105 ICS naive børn med astmasymptomer i alderen 4-7 år (**20**) viste, at 8 ugers FP/SALM 100/50 µg BID versus FP 100µg BID havde samme og bedre effekt end SALM 50µg BID på NO; men ikke på astma symptomer. Studiet støtter behandling med moderat dosis ICS frem for ICS/LABA. (*lavt evidens*)

P1c+P2c: Børn i alderen 0≤5 år som er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2- agonist pn og ICS og ikke er velkontrollerede (Trin 3-4)

Studier, der understøtter tillæg af LABA til ICS ved manglende kontrol til børn fra 4 års alderen

I et multicenter med 46 sites, N=321 børn i alder 4-11 årige sammenlignede man FP/SALM 100/50 mcg BID versus FP 200 µg BID via Diskos over 12 ugers varighed. Effektmål var morgen PEF, grad af symptom rating, grad af astma kontrol (**13**). Studiet viste en beskeden, men signifikant bedre ændring i morgen PEF og 'rescue-free days' i kombinationsgruppen men der var ingen forskel på de øvrige parametre. Studiet kan støtte at tillæg af LABA til moderat dosis ICS kan være steroidbesparende. (*lav/ moderat evidens*)

Et systematisk review (9 studier, N= 1641) viser at ICS/LABA kombinationen ikke har bedre effekt end dobbelt-dosis ICS på antal eksacerbationer, men der var bedre effekt på lungefunktion, nedsat behov for anfaldsbehandling og bedre korttids vækst (**19**)
Studiet viser at ICS/LABA kombinationen ikke har bedre effekt end dobbelt-dosis ICS på antal eksacerbationer, (OR =0,76; 95 % CI (0,48;1,22) p=0,25) men der var bedre effekt på lungefunktion, nedsat behov for anfaldsbehandling og bedre korttids vækst. Kombinationsbehandlingen ICS/LABA var dog mere effektivt end > dobbelt dosis ICS. Børn, der blev behandlet med LABA+ICS, havde højere PEF, men ikke FEV1.(*høj evidens*)
Studiet understøtter anbefalingen at ICS/LABA er ligeværdig med dobbelt dosis ICS, hvorimod hvis ICS dosis er > dobbelt ICS dosis er kombinationsbehandling anbefalet.

2 RCT studier har vist en bedre effekt af kombinationsbehandling med ICS/LABA på lungemodstanden (sRaw) versus ICS i henholdsvis samme eller dobbelt dosis givet henholdsvis 8 og 6 uger, dog primært på >4 årige (20,21):

Et studie af 105 ICS naive børn med astmasymptomer i alderen 4-7 år (**20**) viste, at 8 ugers FP/SALM 100/50 mcg BID versus FP 100 mcg BID versus SALM 50 mcg BID havde samme effekt på byrden af astma symptomer i perioden, hvorimod kombinationsbehandlingen viste en marginalt bedre lungefunktion (impuls oscillometri, Rrs5 i $kPAsl^{-1}$) efter behandlingsperioden i forhold til FP(gennemsnit (95 %CI) 0.73(0,68-0,79) vs. 0,83 (0,78-0,88), P=0,05). Studiet støtter behandling med moderat dosis ICS mht symptomer og støtter også kombinationspræparat med ICS/LABA med samme dosis ICS men kun mht yderligere bedring af lungefunktionen, og *evidensniveauet er moderat.*

Et studie med N=24 børn i alderen 4-11 år med moderate/svær persisterende astma, 100/50 ug FP/SAL BID versus 200 ug FP BID over 6 uger, (**21**) viser en større effekt af kombinations-behandling på sRaw måling (helkropsplethysmografi) (95 % CI: 0,81(0,68;0,97) p=0,021), men ikke på FEV1 (*moderat evidens*)

P3b: Børn i alderen 6≤12 år som er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2-agonist pn men ikke i forebyggende behandling og ikke velkontrollerede (Trin 2)

Støtter behandling med moderat dosis ICS

Et studie af 105 ICS naive børn med astmasymptomer i alderen 4-7 år (**20**) viste, at 8 ugers FP/SALM 100/50 mcg BID versus FP 100 mcg BID havde samme og bedre effekt end SALM 50 mcg BID på NO og lungefunktion, men der var ingen forskel på byrden af astma symptomer. Derimod var der en marginalt bedre lungefunktion (impuls oscillometri, Rrs5 i $kPAsl^{-1}$) efter behandlingsperioden af kombinationsbehandlingen i forhold til FP(gennemsnit (95 %CI) 0.73(0,68-0,79) vs. 0,83 (0,78-0,88), P=0,05). Studiet støtter behandling med moderat dosis ICS frem for ICS/LABA med hensyn til symptomer, men kan også støtte kombinationspræparat med ICS/LABA med samme dosis ICS dog kun med hensyn til lungefunktionen, men *evidens-niveauet er lavt.*

Et cross-over studie af 21 børn i alderen 3-7 år med mild astma fandt, at 4 ugers BDP 100 mcg BID reducerede graden af bronkial hyperreaktivitet ifhl placebo (median adenosin dosis, som resulterede i 20 % fald i FEV1:81.28 mg/mL vs. 9,64 mg/mL(p<0,001)(**23**)
Studiet støtter behandling med lav dosis ICS, men *evidensniveauet er lavt*.

Støtter effekt af LTRA til anstrengelsesastma

Et andet mindre studie af 24 børn med anstrengelsesudløst astma i alderen 6-18 år, der ikke havde fået ICS i minimum en måned, sammenlignede 4 ugers behandling med en ukendt dosis FP vs. montelukast (5-10 mg OD) og fandt, at begge regimer reducerede fald i lungefunktion efter anstrengelses test, hvor montelukast synes at have en kvantitativ større effekt (ændring i fald FEV1 på løbetest før og efter behandling: -18,38±14,53 % vs. -4,67±8,12 % for montelukast vs. FP groups, p=0,02 (**24**). Studiet støtter effekt af LTRA til anstrengelsesastma, men *evidensniveauet er meget lavt*.

P3c: Børn i alderen 6≤12 år som er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2-agonist pn og ICS og ikke velkontrollerede (Trin 3-4)

Støtter at tillæg af LABA til moderat-høj dosis ICS har bedre virkning på forskellige kontrol parametre sammenlignet med ICS

Et systematisk review (9 studier, N= 1641) viser at ICS/LABA kombinationen ikke har bedre effekt end dobbelt-dosis ICS på antal eksacerbationer, men der var bedre effekt på lungefunktion, nedsat behov for anfaldsbehandling og bedre korttids vækst (**19**)
Studiet viser at ICS/LABA kombinationen ikke har bedre effekt end dobbelt-dosis ICS på antal eksacerbationer, (OR =0,76; 95 % CI (0,48;1,22) p=0,25) men der var bedre effekt på lunge-funktion, nedsat behov for anfaldsbehandling og bedre korttids vækst.
Kombinationsbehandlingen ICS/LABA var dog mere effektivt end > dobbelt dosis ICS. Børn, der blev behandlet med LABA+ICS havde højere PEF, men ikke FEV1.(*høj evidens*)
Studiet understøtter anbefalingen at ICS/LABA er ligeværdig med dobbelt dosis ICS, hvorimod hvis ICS dosis er > dobbelt ICS dosis er kombinationsbehandling anbefalet.

To multicenter studier af patienter≥12 år med moderat til svær astma sammenlignede 12 ugers behandling med henholdsvis FP/FOR 250/10 µg BID versus FP 250 µg BID versus FOR 10 µg BID og FP/FOR 100/10 µg BID versus FP 100 µg BID versus FOR 10 µg BID (**25,26**).
Begge studier var uden subgruppe analyser for børn (12-18 år: cirka N=40) og fandt, at FP/FOR kombinations behandling øgede lungefunktionen i studieperioden i forhold til FP monoterapi (FEV1:+0,122L, 95 % CI, 0,040-0,204; P=0,004 (**26**) og +0,46L, 95 % CI 0,042-0,250, P=0,006,(**25**) men der var ikke forskel i astma symptomer mellem interventionerne.
Studierne støtter at behandling med moderat eller høj dosis ICS kombineret med LABA har bedre virkning på lungefunktion, men ikke på symptomer sammenlignet med samme dosis ICS alene til børn ≥ 12 år, men der er *lav evidens*.

I et multicenterstudie (N= 231), der inkluderende børn med min 15 % fald i FEV1 ved løbetest trods daglig behandling med ICS, sammenlignedes 4 ugers behandling med kombinationspræparatet FP/SALM DPI 100/50 BID med FP DPI 100 BID (**31**). Begge behandlinger havde signifikant effekt på fald i FEV1 efter løbetest uden signifikant forskel på de to behandlinger (mean [SEM]: 9.9 % [1,01] versus 11.1 %[1,02] p=0.158) (*moderat-høj evidens*).

Støtter at der ikke er evidens for ICS øgning under akutte eksacerbationer

Et studie af 82 børn (2-17 år) med let til moderat astma opblussen i hjemmet trods ICS behandling viste, at øgning af børnenes ICS dosis x2,x4 og x8 i 12 dage havde den samme effekt hvad angik peroral steroid behandling og symptom score. Der Der var ikke forskel på antal perorale steroidkure (n=4, P=0,725) eller symptomscore (**27**)
Studiet støtter, at der ikke er evidens for ICS øgning under akutte eksacerbationer, men der er *meget lav evidens*

Støtter at ICS + LABA er mere effektivt end ICS + LTRA

En retrospektiv registerbaseret opgørelse af hospitalskrævende eksacerbationer (**28**) viste en 3 %´s reduceret indlæggelsesfrekvens blandt børn behandlet med FP/SALM vs. ICS/montelukast P<0,02 (adjusted Hazard ratio 0,039 95 % CI (0,004;0,408).
Studiet støtter at ICS+LABA er mere effektivt end ICS+LTRA, men der *er meget lav evidens*.

Støtter at ciclesonide er lige så effektivt som Fluticasonproprionat, og som den dobbelte dosis budesonid

En metaanalyse (6 studier, 3256 børn, alder 4-17 år) undersøgte effekten af ciclesonide sammenlignet med andre ICS hos børn med astma (**29**). Ciclesonide sammenlignet med den dobbelte dosis BUD viste ingen signifikant forskel på antal børn med en eksacerbation (RR 2,20, 95 % CI:0,75-6,43) og ingen forskel på astmasymptomer. Ciclesonide sammenlignet med FP i den dobbelte dosis viste signifikant større risiko for astma eksacerbationer i ciclesonide-gruppen (RR 3,57, 95 % CI: 1.35-9,47), men ikke forskel på astmasymptpmer. Ved dosis-ratio 1:1 var der ikke forskel på ciclesonide eller FP med hensyn til eksacerbationer (RR 1,37; 95 % CI 0,58-3,21) eller astmasymptomer. Analysen støtter at ciclesonide er lige så effektivt som FP og som den dobbelte dosis BUD og der er *høj evidens*.

P4b: Børn i alderen 13-18 år som er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2-agonist pn, men ikke forebyggende behandling og ikke velkontrollerede (Trin 2)

Støtter effekt på anstrengelsesudløst astma

I et 4-armet cross-over studie (N=16) med 2-ugers behandlingsperioder sammenlignedes montelukast 10 mg daglig med hhv. BUD DPI 200 µg BID og kombinationen af montelukast og BUD på FEV1-fald ved løbetest (**30**). Sammenlignet med placebo reducerede alle tre aktive behandlinger signifikant fald i FEV1 efter anstrengelsestest (BUD: 8 % (95 % CI: 1; 15); montelukast: 11 % (95 % CI: 4;18), montelukast+BUD: 12 % (95 % CI: 3;12), p>0.05) uden signifikant forskel på de aktive behandlinger. Publiceret som letter to the editor (*lav evidens*).

P4c: Børn i alderen 13-18 år som er i behandling med inhaleret korttidsvirkende β_2-agonist pn og ICS og ikke velkontrollerede (Trin 3-4):

Effekt af forskellige ICS og ICS doser

En metaanalyse (6 studier, 3256 børn, alder 4-17 år) undersøgte effekten af Ciclesonide sammenlignet med andre ICS hos børn med astma (**29**). Ciclesonide sammenlignet med den dobbelte dosis BUD viste ingen signifikant forskel på antal børn med en eksacerbation (RR 2.20, 95 % CI: 0.75; 6.43) og ingen forskel på astmasymptomer. Ciclesonide sammenlignet med FP i den dobbelte dosis viste signifikant større risiko for astma eksacerbationer i Ciclesonide-gruppen (RR 3.57, CI 1.35; 9.47), men ikke forskel på astmasymptomer. Ved dosis-ratio 1:1 var der ikke forskel på Ciclesonide eller FP mht. eksacerbationer (RR 1.37, CI 0.58;3.21) eller astmasymptomer. Analysen støtter, at ciclesonide er lige så effektivt som FP og som den dobbelte dosis BUD, og der er *høj evidens.*

Fire multicenterstudier (N=575-627, hovedsageligt bestående af voksne) undersøgte effekten på hhv. PEF og FEV1 og af forskellige doser Fluticason furoat(FF) DPI i forhold til FP og placebo (**32,33,34,35**):

FF 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg x1 og FP 250 µg x2 i 8 uger gav sammenlignet med placebo en signifikant stigning i FEV1 (207-293ml, p<0.001) uden nogen dosis-respons sammenhæng for FF-doserne (**32**) (*moderat evidens*).

FF 200 µg, 400 µg, 600 µg og 800 µg x1 daglig i 8 uger havde ligesom FP 500 µg BID signifikant effekt på FEV1 (alle>200mL,p<0.001). Der var ingen dosis-response sammenhæng for FF-doserne. (**33**) (*moderat evidens*)

FF 50 µg, 100 µg og 200 µg x1 daglig i 8 uger gav en signifikant stigning i FEV1 sammenlignet med placebo (p<0.05, >200 ml for 100 og 200 µg, men ikke for 50µg) mens FF 25µg x1 og FP 100 µg BID ikke gav signifikant FEV1-stigning. Der observeredes en dosis-respons effekt for alle FF-doser (**34**) (*moderat evidens*).

FF 100 µg administreret x1 om morgenen i 4 uger var associeret med større stigning i PEF end samme dosis givet om aftenen: 13.4 L/min (CI: 2.3; 24.4). FF 100 og 250 µg x1 daglig havde sammenlignet med placebo signifikant effekt på PEF (**35**) (*moderat evidens*).

Støtter at der ikke er evidens for ICS øgning under akutte eksacerbationer

Et børnestudie (N=82 i alderen 2-17 år med let til moderat astma) undersøgte effekten på behov for peroral steroid af forældre–initieret øgning af ICS-dosis x2, x4 eller x8 i 12 dage ved symptomer på astmaeksacerbation (**27**) Der var ikke forskel på antal perorale steroidkure (n=4, p=0,725) eller symptomscore. Støtter ikke øgning af ICS dosis under akutte exacerbationer. (*meget lav evidens*).

Effekt af forskellige kombinationspræparater:

Et systematisk review (9 studier, N=1641) viser at ICS/LABA kombinationen ikke har bedre effekt end dobbelt-dosis ICS på antal eksacerbationer, men der var bedre effekt på lungefunktion, nedsat behov for anfaldsbehandling og bedre korttids vækst (**19**)
Studiet viser, at ICS/LABA kombinationen ikke har bedre effekt end dobbelt-dosis ICS på antal eksacerbationer, (OR =0,76; 95 % CI (0,48;1,22) p=0,25) men der var bedre effekt på lungefunktion, nedsat behov for anfaldsbehandling og bedre korttids vækst. Kombinationsbehandlingen ICS/LABA var dog mere effektivt end > dobbelt dosis ICS. Børn, der blev behandlet med LABA+ICS, havde højere PEF, men ikke FEV1.(*høj evidens*)
Studiet understøtter anbefalingen at ICS/LABA er ligeværdig med dobbelt dosis ICS, hvorimod hvis ICS dosis er > dobbelt ICS dosis er kombinationsbehandling anbefalet.

Et multicenter studie med patienter ≥ 12 år med moderat til svær astma sammenlignede 12 ugers behandling med FP/FOR 250/10 µg BID versus FP 250 µg BID versus FOR 10 µg BID. Studiet var uden subgruppe analyser for børn (12-18 år:N=41). FP/FOR 250/10 µg havde signifikant bedre effekt på predose FEV1 end FOR 10 BID: 0,184L versus -0,004L (p<0,001, CI:0,079;0,298) og signifikant bedre effekt på post-dose FEV1 end FP: 0,357L vs. 0,211L (p=0,006, CI: 0,042;0,250) (**25**) Studiet støtter at behandling med høj dosis ICS kombineret med LABA har bedre virkning på lungefunktionen, men ikke på symptomer sammenlignet med samme dosis ICS alene til børn ≥12 år, men der er *lav evidens)*

Et multicenter studie med patienter ≥12 år med moderat til svær astma sammenlignede 12 ugers behandling med FP/FOR 100/10 µg BID versus FP 100 µg BID versus FOR 10 µg BID (**26**) Studiet var uden subgruppe analyser for børn (12-18 år; N=40) FP/FOR 100/10 BID MDI havde signifikant større effekt på predose FEV1 sammenlignet med FOR 10 BID: 0,118L (95 % CI,0,034;0,201 P= 0,006) og på 2 timers postdose FEV1 sammenlignet med FP MDI 100 BID: 0,122L (P=0,004) Studiet støtter at behandling med moderat dosis ICS kombineret med LABA har bedre virkning på lungefunktionen, men ikke på symptomer sammenligned med samme dosis ICS alene til børn ≥ 12 år, mend der er *lav evidens*.

I et multicenterstudie (N= 231), der inkluderende børn med min 15 % fald i FEV1 ved løbetest trods daglig behandling med ICS, sammenlignedes 4 ugers behandling med kombinationspræparatet FP/SALM DPI 100/50 BID med FP DPI 100 BID (**31**). Begge behandlinger havde signifikant effekt på fald i FEV1 efter løbetest uden signifikant forskel på de to behandlinger (mean [SEM]: 9.9 % [1,01] versus 11.1 %[1,02] p=0.158) (*moderat-høj evidens*).

Et multicenterstudie søgte at sammenligne effekten på antal astmaeksacerbationer af FP 100 BID versus FP/SALM 100/50 BID versus FP100 BID+montelukast 5mg i 48 uger hos børn, hvor der ikke var opnået astmakontrol ved ICS-behandling. Studiet måtte afbrydes pga. rekrutteringsproblemer (**36**). Kun 38 børn gennemførte studiet. Der ikke kunne påvises forskel i antal eksacerbationer (*p*= 0,98) (*meget lav evidens*).

Et randomiseret studie (N=30, alder 13-16 år) sammenlignede 4 ugers behandling med FP/SALM versus BUD/FOR (**37**). FEV1 steg signifikant i begge grupper (p=0.001) uden siginfikant forskel mellem grupperne (*moderat evidens*).

To studier undersøgte effekten af BUD/FOR versus BUD i studiepopulationer udelukkende bestående af sorte astmapatienter i alderen 12-82 år(**38,39**). Efter 12 ugers behandling med BUD/FOR MDI 160/4,5 (N=311), var der større stigning af predose FEV1 sammenlignet med BUD DPI 180 2x2 uden LABA (0,16L vs 0,07L, p=0.008) (**38**) (*meget lav evidens*).
I et 52-ugers studie (N=742) var der færre eksacerbationer (29 vs 51 (p=0,006), flere astmakontrol-dage (p=0,006) og større stigning i FEV1(forskel: 0,09L (CI: 0,05 ; 0,13) ved behandling med BUD/FOR MDI 160/4,5 2x2 sammenlignet med BUD MDI 160 2x2 (**39**) (meget *lav evidens*).

Et indisk børnestudie (alder 5-15 år, N=90) sammenlignede BUD/FOR MDI+spacer versus BUD +SALB MDI +spacer ved mild astma eksacerbation (**42**). Begge behandlinger havde signifikant effekt på FEV1 indenfor de første 60 min, uden signifikant forskel på de to grupper (Stigning i % predicted BUD/FOR 8,4 % og BUD /SALB: 12,3 %, p=0.12) (*moderat evidens*).

FP/FOR 100/10 µg BID havde større effekt på pre-dose FEV1 sammenlignet med FOR 10 µg BID: 0,101 L (p=0,045, CI: 0,002; 0,199) og større effekt på 2 timers post-dose FEV1 end FP: 0,200 L (p <0.001, CI:0,109, 0,292) (**43**) (*lav evidens)*.

FP/FOR 250/10 µg BID havde signifikant bedre effekt på post-dose FEV1 end FP MDI 250 µg BID: 0,161 L (p<0,001, CI: 0,078;0;245)
(**44**) (*lav evidens*).

I et dobbeltblindet randomiseret studie (N=279, alder 14-79 år) var der ikke signifikant forskel på predose FEV1 mellem 12 ugers behandling med FP/FOR HFA MDI 250/10µg BID versus BUD/FOR DPI 400/12 µg BID: 0,164 L vs 0,207 L (non-inferiority studie) (**45**) (*lav evidens*).

Kombinationen FF/Vilanterol blev sammenlignet med FP/SALM i et dobbeltblindet multicenterstudie (N=806, alder 12-80 år) (**47**) Efter 24 uger fandtes ikke signifikant forskel på FEV1 mellem FF/ Vilanterol DPI 100/25 µg x1 versus FP/SALM 250/50 DPI BID: 341 mL vs. 377 mL (*P* = 0,16, CI: - 88;15) (*moderat evidens*). I et 52 ugers safety-studie (N= 503, heraf 16 % <18 år)(**46**) var der ikke signifikant forskel på antal svære astmaeksacerbationer mellem behandling med FF/ Vilanterol DPI 100/25µg x1 (n=3, 1 %) versus 200/25 x1 (n=6, 3 %) versus FP 500µg BID (n=3, 3 %)(*moderat evidens*).

Et multicenterstudie (N= 210) primært inkluderende voksne patienter undersøgte i et åbent design, om der var var forskel på at administrere kombinationen af FP og FOR hver for sig (hhv. DPI og MDI) eller som et kombinationspræparat MDI + spacer (**49**). FP/Formoterol-kombinationen var non-inferior i forhold til FP+Formoterol (CI: 0,148; 0,081) (*lav evidens*).

Fast dosering af BUD/FOR kombinationsbehandling (standard) versus fast dosering plus efter behov (SMART-princippet) blev undersøgt i to studier:

I en subgruppeanalyse af et 12 mdr.'s åbent studie fandtes hos asiatiske astmapatienter (alder +16 år, N=404), at Budesonid/Formoterol administreret efter SMART-princippet resulterede i signifikant længere tid til første eksacerbation (p =0.024) og 44 % nedsat risiko for opleve en eksacerbation (hazard ratio 0.56, CI: 0,32-0.,95), men ikke havde effekt på astmakontrol eller FEV1 sammenlignet med fast dosering (**40**) (*meget lav evidens*). Inkonklusivt for vores PICO.

I et åbent 24 ugers studie (alder +16 år, N=303) var der ikke signifikant forskel mellem Budesonid/Formoterol 400/12 x2 administreret efter SMART-princippet og efter standard på andel af deltagere med mindst en " high-use episode of β agonist" (84 [56 %] versus 68 [45 %], p=0.058) (**41,67**). SMART-gruppen havde signifikant færre antal svære eksacerbationer sammenlignet med standard regime (35 versus 66, p=0,004, relative rate 0,54 CI:0,36-0,82). SMART-gruppen fik i studieperioden gennemsnitlig 944µg Budesonid pr dag versus 684 µg i stadard-gruppen (*lav evidens*). Inkonklusivt for vores PICO.

Diverse
Et brasiliansk studie (N=102) viste, at graden af adherence til ICS-behandling påvirker graden af astmakontrol (p<0,001)(**50**) (*lav evidensgrad*).

Referencer:
Fremgår af litteraturlisten i Baggrundsnotatet for Astma hos børn.

Bilag 5 - Væksthæmning og påvirkning af knogledensitet ved inhalationssteroider

- Der ses en dosis-respons afhængig effekt på væksthæmning ved brug af ICS
- Væksthæmningen er mest udtalt de første 6-12 mdr. af behandlingen
- Pause med inhalationssteroid i få mdr. ad gangen kan ikke anbefales af vækstmæssige hensyn
- For flertallet vil der kun være beskeden effekt på væksten ved doser af Budesonid ≤400 µg/døgn eller ækvipotente doser af andre ICS
- Højdevækst skal monitoreres hos alle børn i behandling med ICS uanset dosis
- Risiko for akut binyrebarksuppression vurderes lille, når ICS anvendes i anbefalede doser.
- Reducer altid til laveste effektive dosis inhalationssteroid

Indenfor safety har man udelukkende koncentreret sig om vækst og knogledensitet (bone mineral density, BMD), og har derfor ikke behandlet bivirkninger ved andre lægemidler end inhalationssteroider (ICS).

Metode

Der blev søgt i PubMed på studier fra 2006, (hvor Børneforordningen blev vedtaget) frem til juli 2014. Søgestreng (se bilag 3 "Litteratur – og udvælgelse")

Søgningen resulterede i 65 publikationer, hvoraf 28 ud fra abstractet blev vurderet ikke at have relevante endepunkter, mens 37 referencer er gennemgået detaljeret og 23 af disse er referencer er herefter fundet relevante. Højdevækststudier blev kun medtaget, hvis de havde en varighed af min 6 mdr. Flere af publikationerne er reviews, hvor såvel korttids- som højdevækst adresseres sammen med BMD. Der er medtaget udvalgte artikler af ældre dato i tilfælde, hvor der kun var få publikationer af nyere dato til at belyse emnet.

Korttidsvækststudier

Korttidsvækststudier, der anvender knemometri til at måle væksten af underbenet over få uger, anvendes som mål for ICS' systemiske påvirkning. Metoden er meget sensitiv og reproducerbarheden høj. Den observerede hæmning af underbensvæksten kan ikke "oversættes" til en hæmning af højdevæksten, men kan anvendes til at sammenligne den systemiske påvirkning og dermed potentialet for systemiske bivirkninger af forskellige inhalationssteroider.

Det enkelte inhalationssteroids potentiale for systemiske bivirkninger afhænger af flere faktorer, hvoraf lungedeponering generelt er den væsentligste, (se bilag 8 "Lungedeponering") således, at jo større mængde steroid, der deponeres i lungerne, jo større systemisk påvirkning. Dette gælder især de nyere inhalationssteroider (fluticason propionat, (FP) mometason furoat (MF) og ciclesonide (CIC)). Disse er også karakteriseret ved væsentlig højere grad af 1.passage metabolisme i leveren end det ældre steroid beclometason dipropionat (BDP), hvilket medfører et mindre bivirkningspotentiale for den mængde steroid, der deponeres i mund og svælg.

Foruden det specifikke steroid, device og dosis vil den systemiske aktivitet også være afhængig af graden af inflammation i luftvejene. Jo mildere astma, jo større systemisk absorption og påvirkning af en given inhalationssteroid dosis (1,2,3) hvilket understreger vigtigheden af at undgå at behandle med større doser end højest nødvendigt for at opretholde astmakontrol.

Hovedparten af korttidsvækststudier er af ældre dato end aktuelle søgning. Resultatet af disse er derfor kort opsummeret i Bilag A " Gennemgang af korttidsvæksstudier". De tidligere knemometristudier har vist, at der er forskel på den systemiske aktivitet af de forskellige inhalationssteroid-behandlingsregimer hos præpubertale børn.

Den aktuelle søgning (se Bilag A "Gennemgang af korttidsvæksstudierne" resulterede i fem relevante knemometristudier. Sammenfattende viste studierne, at hos præpubertale børn med astma gav behandling med BDP MDI 200-400 µg/dg, BUD DPI 200-400 µg/dg og FP MDI 375 µg/dg alle en signifikant hæmning af korttidsvæksten, mens CIC MDI 320 µg/dg ikke påvirkede korttidsvæksten (4-8).

Højdevækststudier

Højdevækststudier er vanskelige at designe og dermed tolke, da det er langvarige studier af en ikke stationær sygdom, hvor sygdomssværhedsgrad, komorbiditeter, anden medicinsk behandling, den fysiologiske vækshastighed med mere ændres undervejs.

I Bilag B "Gennemgang af aktuel søgning på højdevækststudier" er opsummeret alle studier relateret til højdevækst.

I alt 18 af de fremsøgte artikler/reviews omhandlede højdevækst. I studierne anvendtes følgende ICS: FP, BUD, BDP og MF i forskellige doser administreret via forskellige devices.

Syv randomiserede studier undersøgte effekt på højdevæksten af FP sammenlignet med hhv. BUD og BDP. De tre studier, der sammenlignede FP med ækvipotente doser BDP fandt, at BDP hæmmer højdevæksten mere end FP. Studierne havde alle en varighed på 10-12 mdr. og inkluderede præpubertale børn (9,10). De 2 studier af 12 mdr. varighed havde en vækshæmning på 1 cm, hvorimod studiet af 20 mdrs. varighed havde en vækshæmning på 0,81 cm. Fire studier sammenlignede FP med ækvipotente doser BUD: to studier, der kun inkluderede præpubertale børn var af 12 mdrs. varighed og viste større vækshæmning af BUD end FP (9) mens to studier, der inkluderede børn op til 13-15 år og var af varighed på 6-12 mdr. ikke fandt signifikant forskel på højdevæksten mellem FP og BUD gruppen (9) I de 2 studier, der viste vækstreduktion, var forskellen henholdsvis 0,2 SD efter 6 mdr. og 0,9 cm efter 12 mdr. Det er ikke muligt at konkludere, at FP på længere sigt fortsat vil påvirke væksten signifikant mindre end BUD.

Seks studier havde undersøgt, om der indenfor det enkelte ICS var dosis-respons sammenhæng for vækshæmningen. Dette kunne vises for MF 100 µg versus 200 µg dagligt (11) mens to studier med FP ikke påviste vækshæmning og dermed heller ingen dosis-respons sammenhæng ved sammenligning af FP 100 og 200 µg dagligt (12, 10). Et studie af 6-16 årige børn tydede på, at hos børn, der havde ikke-kontrolleret astma trods flerårig fast behandling med lav-moderat dosis FP, påvirkede dobling af dosis ikke vækshastigheden (13). BDP 800 µg/dg hæmmede væksten mere end 400 µg/dg (12) og BUD 320 µg/dg hæmmede væksten mere end BUD 80 µg/dg (14).

17 studier havde sammenlignet effekt af ICS på højdevæksten sammenlignet med placebo eller ikke-ICS behandling. For FP viste seks studier ingen signifikant påvirkning af væksten (100-250 µg/døgn) (9,10,12), mens et studie hos 2-3 årige børn viste nedsat væksthastighed ved behandling med FP 100 µg x2 på spacer (9). Et studie af 1-6 årige med intermitterende meget høj dosis FP (1500 µg/dg i perioder á 1-10 dage) ved eksacerbationer viste signifikant hæmning af væksthastigheden (15).

Fem studier af 44-56 ugers varighed havde undersøgt BDP (80-400 µg/dg) og fandt alle en signifikant reduktion af væksthastigheden (0,8-1,44 cm/år). Dette er i overensstemmelse med konklusion på Cochrane review fra 2000 (16)

Fem studier havde undersøgt den vækshæmmende effekt af BUD. Heraf fandt tre studier signifikant vækstreduktion (0,9-1,1 cm/år) af BUD 400 µg/dg (10,17,18). Et studie fandt tilsvarende vækstreduktion (1cm/år) af BUD 200 µg/dg, men administreret via en anden type pulverdevice (Pulairmax) (6). Et enkelt studie ikke fandt vækstreduktion af BUD 400 µg/dg (9)

I flere af ovennævnte studier er opfølgningstiden ganske kort (6-12 mdr). For at opnå et komplet billede af effekten af ICS på vækst bør børnene følges til sluthøjde er opnået. Langtidseffekt af BUD vurderet ved sluthøjde er undersøgt i CAMP studiet (19). Man fandt, at den signifikante reduktion af højdevæksten, som påvistes ved initiering af behandlingen med BUD 400µg/dg, fortsat var til stede ved opnået sluthøjde, hvor BUD-gruppens sluthøjde var reduceret med 1,1 cm sammenlignet med grupperne, der havde fået nedocromil/placebo. Studiet var kun blindet og randomiseret de første 4 år af studieperioden, hvorefter børnene fik behandling efter klinisk skøn via egen læge.

Et enkelt andet studie har undersøgt effekt på sluthøjde af børn, der har fået langvarig behandling med ICS (20). I dette studie kunne den initiale vækshæmning ved BUD 400 µg/dg ikke genfindes som reduceret sluthøjde sammenlignet med en kontrolgruppe og børnenes raske søskende.

Der mangler RCT studier af effekt af ICS på sluthøjde og de to omtalte sluthøjdestudier er behæftet med mange usikkerheder. RADS vurderer, at det er usikkert, hvorvidt ICS-behandling i barndommen er associeret med en let reduceret sluthøjde. Imidlertid bekræfter de to sluthøjde-studier antagelsen om, at den initiale vækshæmning, der ses de første 2 år af ICS-behandling ikke progredierer ved fortsat ICS-behandling. Vigtige faktorer af betydning for sluthøjde synes også at være højden på det tidspunkt, hvor steroid behandlingen påbegyndes samt pubertetsstadie, hvor præpubertale børn vurderes mest følsomme for steroidpåvirkning (9,19)

Knogledensitet

I Bilag C ” Gennemgang af aktuel søgning på knogledensitet (BMD)” er opsummeret alle studier relateret til knogledensitet (BMD).

BMD hos børn i behandling med ICS var undersøgt i fem studier, hvor børn med astma var blevet behandlet med FP 200 µg/dg, BUD 400 µg/dg eller BDP 400 µg/dg i 12 mdr-5 år (Se Bilag C for oversigt). Samstemmende viste studierne, at ICS-behandlingen ikke havde effekt på BMD (9,10,18).

Dette bekræfter tidligere studier, der har vist, at behandling med moderate doser ICS ikke giver anledning til osteoporose-udvikling eller risiko for fraktur, hvorimod kure med systemisk steroid påvirker knoglerne og øger frakturrisikoen (21,22).

Konklusion

Sammenfattende synes alle ICS i moderate doser at påvirke væksten, når behandling påbegyndes, men vækstreduktionen er ikke progredierende ved vedvarende steroidbehandling. Om den initiale vækstreduktion bibeholdes til sluthøjde opnås er ikke undersøgt i RCT studier, og de eneste to langtidsvækststudier viser modsatrettede resultater. Det er imidlertid også vigtigt at understrege, at ikke-kontrolleret astma i sig selv kan hæmme væksten. (23,24)**.** Kortvarige behandlingspauser af få måneders varighed kan ikke anbefales ud fra et vækstmæssigt hensyn, da vækstsuppressionen er mest udtalt i begyndelsen af en behandling. Det er desuden den kliniske erfaring, at en kortvarig behandlingspause ofte resulterer i en øget årlig total dosis ICS.Uanset dosis, skal alle børn i behandling med ICS have monitoreret deres højdevækst hver 6.-12. måned.

Referencer:

(1) Brutsche MH, Brutsche IC,Munawar M,Langley SJ,Masterson CM, Daley-Yates Pt et al. Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomised crossover study Lancet 2000; Aug 356(9229):556-61

(2) Mortimer KH, Harrison TW, Tang Y, Wu K, Lewis S, Sahasranaman S et al. Plasma concentrations of inhaled corticosteroids in relation to airflow obstruction in asthma.Br J Clin Pharmacol 2006 Oct 62(4):412-19

(3) Weiner P; Berar-Yanay N, Davidovich A, Magadle R. Nocturnal cortisol secretion in asthmatic patients after inhalation of fluticasone propionate.Chest 1999 Oct 116(4):931-4

(4) Wolthers OD. Short-term growth and adrenal function in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate hydrofluoroalkane-134a. Pediatr Allergy Immunol 2006; Dec 17(8):613-9

(5) Pedersen.S, Agertoft L,Williams-Herman D, Kuznetsova O,Reiss TF, Knorr B, Dass SB, Wolthers OD. Placebo-controlled study of montelukast and budesonide on short-term growth in prepubertal asthmatic children.Pediatr Pulmonol 2007; Sep 42(9): 838-43

(6) Gradman.J, Wolthers OD. A randomized trial of lower leg and height growth in children with asthma treated with inhaled budesonide from a new dry powder inhaler.Pediatr Allergy Immunol 2010 Feb;21(1 Pt 2):e206-12

(7) Wolthers OD,Walters EG. Short-term lower leg growth in 5- to 11-year-old asthmatic children using beclomethasone dipropionate inhalers with chlorofluorocarbon or hydrofluoroalkane propellants: a 9-week, open-label, randomized, crossover, noninferiority study.Clin.Ther.2011 Aug;33(8):1069-76

(8). Agertoft L, Pedersen S.Lower-leg growth rates in children with asthma during treatment with ciclesonide and fluticasone propionate. Pediatr. Allergy Immunol 2010 Febr;21 e199-205

(9) Muley P, Shah M, Muley A. Safety of inhaled fluticasone propionate therapy for pediatric asthma a systematic review. Curr Drug Saf 2013 Jul; 8(3):186-194.

(10) Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. Drug Saf 2006; 29(7):599-612.

(11) Milgrom H. Mometasone furoate in children with mild to moderate persistent asthma: a review of the evidence. Paediatr Drugs 2010 Aug 1; 12(4):213-221.

(12) Sorkness CA, Lemanske RF,Jr, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. J Allergy Clin Immunol 2007 Jan; 119(1):64-72.

(13) Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, Brackel HJ, Gerrits GP, Hop WC, et al. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2010 Nov 15; 182(10):1221-1227.

(14) Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. Chest 2006 Dec; 130(6):1733-1743.

(15) Agertoft L, Pedersen S.Lower-leg growth rates in children with asthma during treatment with ciclesonide and fluticasone propionate. Pediatr. Allergy Immunol 2010 Febr.;21 e199-205

(16) Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. Cochrane Database Syst. Rev. 2000 (2)

(17)Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, Syvanen P, Sorva R, Raitio H, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study). Arch Dis Child 2008 Aug;93(8):654-659

(18) Strunk RC, Sternberg AL, Szefler SJ, Zeiger RS, Bender B, Tonascia J, et al. Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents. J Pediatr 2009 May; 154(5):682-687.

(19) Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. N Engl J Med 2012 Sep 6; 367(10):904-912.

(20). Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma.N. Engl.J Med 2000 Oct 12; 343(15)1064-9

(21) Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. Am J Respir Crit Care 1998 Jan;157(1):178-83

(22) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids J Intern Med 2005 Apr;257(4):374-84

(23) Gillam GL, McKicol KN, Williams HE. Chest deformity, residual airways obstruction and hyperinflation, and growth in children with asthma. II. Significance of chronic chest deformity. Dec Arch Dis Child 1970; 45(244):789-99

(24). Murray AB, Fraser BM, Hardwick GL, Pirie GE. Chronic asthma and growth failure in children. Lancet 1976 Jul 24 (2)(7978):197-8

BILAG A: Gennemgang af korttidsvækst studier

Aktuel søgning på korttidsvækst studier:

Publikation	Alder	Design	Intervention	Effekt på korttidsvæksten
Wolthers Clinical Therapeutics 2011;33(8)1069-76	5-11 år	open-label randomiseret cross-over	BDP HFA 100µg x2 BDP CFC 200µg x2 Begge MDI+spacer	Begge aktive beh. hæmmede korttidsvæksten signifikant sammenlignet med væksten under run-in
Wolthers Ped All Immunol 2006:17:613-9	7-12 år	randomiseret dobbeltblindet cross-over	BDP CFC 100µg x2 BDP HFA 100µg x2 BDP CFC 200µg x2 Alle MDI uden spacer	Alle tre aktive beh. hæmmede korttidsvæksten signifikant sammenlignet med væksten under run-in
Pedersen Ped Pulm 2007: 42:838-43	6-12 år	DBPCRT, double- dummy, cross-over	budesonide DPI 200µg x2 vs montelukast vs placebo	Budesonid hæmmede korttidsvæksten signifikant sammenlignet med placebo
Gradman Ped All Immunol 2010:21:e206-12	5-11 år	open label randomiseret	budesonide DPI 200µg x1 vs montelukast	Budesonid hæmmede korttidsvæksten significant sammenlignet med montelukast
Agertoft Ped All Immunol 2010:21:e199-205	6-12 år	DBPCRT, double- dummy, cross-over	ciclesonide 160µg x2 vs FP 250+125µg vs placebo Alle MDI+spacer	FP, men ikke ciclesonide hæmmede significant korttidsvæksten sammenlignet med placebo

Tidligere studier korttidsvæksstudier:

De fleste korttidsvæksstudier er af ældre dato end søgningen, hvorfor de vigtigste fund fra tidligere studier er opsummeret her.

BDP (CFC og HFA) inhalationsspray uden spacer 100 µg x2 dagligt viste signifikant hæmning af korttidsvæksten sammenlignet med placebo (1). Som inhalationspulver gav BDP 200µg x2 dagligt signifikant større suppression af korttidsvæksten end FP inhalationspulver 100µg x2 dagligt (2).

BUD inhalationsspray +spacer 400 µg x2 dagligt, viste signifikant hæmning af korttidsvæksten (3-5), mens 200 µg x2 dagligt ikke påvirkede korttidsvæksten (3). BUD inhalationspulver 200 µg x2 dagligt gav signifikant suppression af korttidsvæksten (6-9), ligesom BUD inhalationspulver 200µg x1 administreret via anden type pulverinhalator (10). FP inhalationspulver 200µg x 2 dagligt, men ikke 100 µg x 2, hæmmede korttidsvæksten (7). Ciclesonide HFA spray uden spacer i doser op til 160 µg x1 dagligt viste ikke suppression af korttidsvæksten(11).

Referencer

(1) Wolthers OD. Short-term growth and adrenal function in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate hydrofluoroalkane-134a. Pediatr Allergy Immunol 2006; Dec 17(8):613-9

(2) Wolthers OD,Pedersen S. Short-term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate.Arch.Dis Child. 1993 May; 68(5):673-6

(3) Wolthers OD, Pedersen S Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticosteroids. Pediatrics 1992 May; 89(5Pt1)839-42

(4) Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial.BMJ 1991; Jul 20;303(6795):163-5

(5) Heuck C, Wolthers OD, Hansen M,Kollerup G. Short-term growth and collagen turnover in asthmatic adolescents treated with the inhaled glucocorticoid budesonide.Steroids 1997; Oct 62(10):659-64

(6) Schou AJ,Plomgaard AM,Thomsen K,Wolthers OD. Lower leg growth suppression caused by inhaled glucocorticoids is not accompanied by reduced thickness of the cutis or subcutis. Acta Paediatr 2004; May 93(5):623-7

(7) Agertoft.L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study.Eur Respir J 1997; Jul 10(7):1507-12

(8) Pedersen.S, Agertoft L,Williams-Herman D, Kuznetsova O,Reiss TF, Knorr B, Dass SB, Wolthers OD. Placebo-controlled study of montelukast and budesonide on short-term growth in prepubertal asthmatic children.Pediatr Pulmonol 2007; Sep 42(9): 838-43

(9) Pedersen S. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(1, Sup 2):S269

10) Gradman.J, Wolthers OD. A randomized trial of lower leg and height growth in children with asthma treated with inhaled budesonide from a new dry powder inhaler.Pediatr Allergy Immunol 2010 Feb;21(1 Pt 2):e206-12

(11) Agertoft L,Pedesen S. Short-term lower-leg growth rate and urine cortisol excretion in children treated with ciclesonide.J Allergy Clin Immunol 2005; May 115(5):940-5

BILAG B: Gennemgang af aktuel søgning på højdevækststudier

Forfatter Review	Forfatter Primær studie	Pub år	Alder	Antal	Præparat	Dosis	Device	Follow up	Resultat
Muley Current Drug Safety 2013,8,186-94 (ref 11)	Kannisto	2000	Mean alder 9.5 år (range, 5.5–14.7).	75	Fluticasone propionate (FP) Budesonide (BUD) Cromone (CROM)	FP 500 μg/dag de første 2 mdr. og 200 μg/dag derefter BUD 800 og 400 μg/dag Cromolyn 30–60 mg/dag og nedocromil 12 mg/dag	DPI	6 mdr.	Vækst: Mean reduction i højde SD: 0.23 BUD 0.03 FP 0.09 CROM BUD vs. FP P<0.05
	Fernando	2001	4-11 år	343	FP Beclometason (BDP)	200 μg/dag 200 μg/dag	DPI	12 mdr.	Vækst cm/år: FP: 5.01cm/år BDP: 4.01 cm/år (FP-BDP: 1 cm/år) 95%CI (0.63, 1.20) p<0.001
	Roux	2003	6-14 år	174	FP Nedocromil sodium (NS)	200 μg/dag 8 mg/dag	Diskus accuhaler DPI (metered)	24 mdr.	Vækst cm/år: NS 95 %CI (-0.2, 0.8 cm/år)

	Bisgaard	2004	12-47 mdr.	625/503 completed	FP Sodium cromoglycate (SCG)	200 μg/dag 20 mg/dag	MDI & babyhaler ; MDI & nebuhaler with spacer	12 mdr.	Vækst forskel: FP-SCG = -2.4 mm/år NS 95%CI (-6.6, 1.8mm/år) P=0.967
	Acun	2005	4–11.5 år	100	FP BUD	250 μg/dag 400 μg/dag	MDI with spacer	12 mdr.	Vækst hastighed cm/år NS (p > 0.05)
	Altintas	2005	7-13 år	60 (15 FP og 15 BUD, 30 placebo)	FP (Gr II) BUD (Gr I) Placebo (Gr III)	250 μg/dag 400 μg/dag	Information ikke tilgængelig	12 mdr.	Vækst hastighed blandt grupperne: NS (p > 0.05)
	Guilbert	2006	2-3 år	285	FP placebo	200 μg/dag	MDI valved spacer	12 mdr (efter behandling 2 år) total 3 år	

	Ferguson	2007	6-9 år	233(114/119)	FP BUD	FP 200 μg/dag BUD 400μg/dag	Diskus Turbuhaler	12 mdr	Vækst hastighed cm/år: FP 5.5cm/år BUD 4.6 cm/år P<0.001
Chauhan Cochrane 2012 (ref 4)	Martinez Se ref. 15	2011							
	Turpeinen Se ref. 23	2008							
Chauhan Cochrane 2013 (ref 3)	Samme studier som i Chauhan Cochrane 2012								
Milgrom Pediatr Drugs 2010;12(4):213-21 (ref 10)	Skoner	2003	4-9 år	187	Mometason (MF)	100 μg od 200 μg od 100 μg x 2	DPI	52 uger	Vækst cm/år: 6,42; 5.82°; 5.88 °p=0.02
Zeidler Current Medical Research & Opinion	Skoner	2003	4-9 år	187	MF	100 μg od 200 μg od 100 μg x 2	DPI	52 uger	Vækst cm/år (95 % CI) MF bid: -1.11 cm/år (-2.32, 0-12; p=0.08) MF 200 od: -0,51

2010; vol26(6): 1295-1305 (ref 17)									cm/år (-1.69, 0.67; p=0.40) MF 100 od: -0.30 cm/år (-1.48-0.89; p=0.62)
	Becker Annals o Allergy Asthma & Immunology 2006;96:800-807 (ref 1)	2006	6.4-9.4 år	360	Montelukast BDP Placebo	5 mg 200 μg/dag x 2 placebo	spacer	56 uger	Vækst: BDP signifikant lavere end placebo (-0,78 cm) og montelukast (0,81 cm) p<0.001 Cm/år fra baseline (mean ± SD) BDP: 5,74±1.43 Montelukast: 5.96±1,79 Placebo: 5.72±1.52
	Sorkness J Allergy Clin Immunol 2007;119(1):64-72 (ref 13)	2007	6-14 år	285	Fluticason Propionate vs. Fluticason + salmeterol vs. Montelukast	100 μg x 2 vs. 100/50μg morgen og 50 μg sal aften vs. 5 mg	Diskus	48 uger	Vækst mean cm (95 % CI): FP: 5,32 (4.95, 5.70) Combination: 5.26 (4.93, %.58) Montelukast: 5.72 (5.31, 6.14)
	Verbene	1998	Mean 11	117	BDP	400	DPI	54	Vækst:

	(ref 16)		(2,6) år		Salmeterol Vs BDP	mcg/daglig 100 mcg/daglig 800 mcg/daglig		uger	BDP+Salmeterol vs BDP v. 1 år (5,1 cm vs 4,5 cm)
	Bisgaard	2006			Budesonid	100 mcg 400 mcg			
	Martinez The Lancet 2011, Vol 377 Feb 19 (ref 9)	2011	5-18 år	843	Beclomethasone dipropionate (BDP)	BDP 40 mikrog x 2 (m. albuterol 180 mikrogx 2 og BDP 40 mikrog x 2 som rescue) BDP 40 mikrog x 2 (m. albuterol som rescue) (BDP 40 mikrogx2, albuterol som rescue) (albuerol som rescue)			Vækst reduktion i højde: 1,1 cm mindre højdevækst for daglig BDP P<0,0001 BDP som rescue: 0,3 cm (p=0,26) i forhold til placebo
	Guilbert NEJM 2006, may 11, vol354 no, 19 (ref 7)	2006	2-3 år	285	Fluticason propionate Placebo	100 mikrog x 2	MDI m. Aerochamber spacer	24 mdr.	Højdevækst Efter 12 mdr observation: 0,7 cm mindre for FP end placebo (19,2+/-2,2 cm vs. 19,9+/-2,2 cm, P=0,008)

									Efter 2 års behandlingsperiode: 1,1 cm (12,6+/-1,9 cm va. 13,7+/-1,9 cm, P<0,001
Ferguson Resp med 2007;101 :118-129 (ref 6)		2007							
Pedersen Drug Safety 2006;29 (7):599-612 (ref 12)	Roux								
	Allen	1998	4-11 år	325	FP Placebo	100 mikrog/dag 200 mikrg/dag	DPI	12 mdr.	Vækst: Ingen siginfikant væksthæmning
	Price	1997	4-10 år	122	FP Cromoglucate	100 mikrog/dag 20 mg x 2	pMDI	12 mdr.	Vækst: Ingen significant forskel
	Bisgaard	2004							

	Childhood Asthma Management Program Research Group	2000	5-12 år	1041	BUD NC Placebo	400 mikrog/dag 16 mg/dag	DPI	4-6 år	Forbigående reduktion i væksthastighed. Efter 5 års behandling findes vækstreduktion på henholdsvis 1.1 cm og 1.0 cm for BUD grp vs henholdsvis NC og Placebo
	Verberne	1997	6-16 år	67	BDP Salmeterol	400 mikrog/dag 100/dag	DPI	12 mdr.	Vækst: 1.4 cm mindre vækst for BDP vs Salmeterol (4,7 vs 6,1 cm)
	Tinkelman	1993	6-17 år	195	BDP Theofyllin	400 mikrog/dag	pMDI	12 mdr.	Vækst: Signifikant mindre vækst for BDP 1.3 cm/år (4,2 vs 5,5 cm/år)
	Simons	1997	6-14 år	241	BDP Salmeterol Placebo	400 mikrog/dag 100 mikrog/dag	DPI	12 mdr.	Vækst: Signifikant mindre vækst for BDP end Salmeterol og placebo hhv. 1.08 cm/år og 1.44 cm/år (3,96 vs 5,40 vs 5,04 cm/år)

	de Benedictis	2001	4-11 år	277	FP BDP	400 mikrog/dag 400 mikrog/dag	DPI	12 mdr.	Vækst: Større vækst ved FP på 0.91 cm/år (BDP: 5.01cm og FP: 4.1 cm)
	Rao	1999	5-10 år	23	FP BDP	200 mikrog/dag 400 mikrog/dag	pMDI	20 mdr.	Vækst: Signifikant mindre vækst i BDP: 0.81 cm/år (4,94 vs 5,75 cm/år)
	Bisgaard Chest 2006;130:1733-43 (ref 2)	2006	4-11 år	341	Bud/Fo vs Bud	Bud/Fo 80/4.5 x1 +pn vs Bud 320 x1 vs Bud/Fo 80/4.5 x1	DPI	12 mdr.	Vækst: Bud 320 µg:4.3cm vs Bud/Fo 80/4.5 x1: 5.4cm 95 % CI for diff: 0.2-1.6 (p= 0.0099) Bud/Fo 80/4.5 x1 +pn: 5.3cm 95 % CI for diff: 0.3-1.7 (p=0.005)
	Turpeinen Arch Dis Child 2008;93:654-9 (ref 15)	2008	5-10 år	176	Bud 400 x2 i 1 md derpå 200 x2 i 5 mdr derpå 100 x2 i 12 mdr vs	6 mdr: Bud 200 x2 vs cromoglycat 12 mdr: Bud 100 x 2 mdr vs placebo vs	DPI	6+12 mdr.	Vækst: 6 mdr væksthastighed: Bud-grp: 2 cm/år mindre end cromoglycatgrp (p<0.001)

					Bud 400 x2 i 1 md derpå 200 x2 i 5 mdr derpå placebo i 12 mdr vs cromoglycat MDI 10 mg x3 Alle tre grp: Bud 400 x2 i 2 uger ved exacer	cromoglycat			18mdr vækst: cromoglycat: 8.8cm Bud: 7.8cm (p=0.008) Bud/placebo: 8.2cm (p=0.048)
	Strunk J Pediatr 2009 May;154(5): 682-687 (ref 14)	2009	13.4 + 4.8 13.2 + 4.9 13.3 + 4.8	284 Bud 277 Ned 380 Plbo	Budesonid Nedocromil placebo	200µg x2 dgl 8 mg x 2 dgl versus Plbo	Turbuhaler	4.8 år	Vækst: Reduktion i Højdevækst i bud piger 1.7 cm; i forhold til Placebo P=0.001 Drenge 0.3 cm i forhold til Plbo, p=0.49 Mean: 0.9 cm
	Gradman Pediatr Allergy 2010;21e206-e212 (ref 18)	2010	5-11 år	N=52	Budesonid Vs Montelukast	200 µg x 1 5 mg x 1	Pulairmax® inhaler tablet	52 uger	Højdevækst: Reduktion i vækst i BUD vs Montelukast: 1.0 cm Bud 5.51 cm/år Montelukast 6.51 cm/år [95 % CI: (0.20; 1.79)].
	Vaessen-		6–16 år	N=158	salmeterol/	50/100 mg x	Diskos	26	26 ugers beh

	Verberne Am J Respir Crit Care Med 2010;Vol182 :1221-1227 (ref 16)	2010			fluticasone propionate (SFP), fluticasone propionate (FP),	2 dgl 200 mg x 2		uger	med dobbelt dosis FP ikke påvirkede væksthastighede n (2.9 cm/26 uger) hos børn der i forvejen var i fast behandling med ICS

BILAG C: Gennemgang af aktuel søgning på knogledensitet (BMD)

Forfatter	Forfatter	Pub år	Alder	Antal	Præparat	Dosis	Device	Follow up	Resultat
Muley Current Drug Safety 2013,8,186-94 (ref 11)	Roux	2003	6-14 år	174	FP Nedocromil sodium (NS)	200 μg/dag 8 mg/dag	Diskus accuhaler DPI (metered)	24 mdr	BMD forskel: Lumbar: FP-NDS = 1.2 % (95 %CI -0.7 %, 3.1 %) Femur: FPNDS =0.5 % (95% CI -1.2 %, 2.1 %)
	Altintas	2005	7-13 år	60 (15 fp and 15 bud, 30 placebo)	FP (Gr II) BUD (Gr I) Placebo (Gr III)	250 μg/dag 400 μg/dag	Information ikke tilgængelig	12 mdr.	BMD: Gr I & II; p>0.05 Gr II & III; p>0.05
	Ferguson	2007	6-9 år	233 (114/119)	FP BUD	FP 200 μg/dag BUD 400 μg/dag	Diskus Turbuhaler	12 mdr.	BMD: Lumbar: 0.0075 gm/cm2 (95 %CI -0.0332, 0.0482) p=0.715

Ferguson Resp med 2007;101:118-129 (ref 6)		2007							
Pedersen Drug Safety 2006;29(7):599-612 (ref 12)	Childhood Asthma Management Program Research Group	2000	5-12 år	1041	BUD NC	400 mikrog/dag 16 mg/dag	DPI	4-6 år	BMD: Ingen forskel
	Rao	1999	5-10 år	23	FP BDP	200 mikrog/dag 400 mikrog/dag	pMDI	20 mdr	BMD: Ingen forskel
	Strunk J Pediatr 2009 May;154(5):682-687 (ref 14)		13.4 + 4.8 13.2 + 4.9 13.3 + 4.8	284 Bud 277 Ned 380 Plbo	Budesonid Nedocromil placebo	200 µg x2 dgl 8 mg x 2 dgl versus Plbo	Turbuhaler	4.8 år	BMD: Bud: 1.02g/cm2 (Ned =1.01 Plbo 1.02 Ikke signifikant forskel

Øvrige relevante studier

RADS baggrundsnotat vedr. Astma hos børn – bilag 5

Forfatter	Forfatter	Pub år	Alder	Antal	Præparat	Dosis	Device	Follow up	Resultat
	Ducharme NEJM 2009; Jan 360:4 (ref 5)		Baseline 2.60±1.09 år (1-6 år)	62FP/67 placebo N=129	fluticasone propionate eller Plbo	250 µgx3 2 dgl/ max 10 dage over 6 – 12 mdr. periode	ex-valve [manufacturer-measured] dose	Median på 40 uger	**Vækst** I forhold til baseline: FP:6.23±2.62 cm Plbo: 6.56±2.90 **z score**: FP, −0.19 ±0.42 vs., Plbo:0.00±0.48; Post hoc analyses showed a significant correlation between the cumulative dose of fluticasone and the change in height Ingen sign forskel i BMD
	Kelly NEJM 2012 Sep6;367(10):904-912 (ref 8)	2012	4 til 6 år	N = 943	Budesonide Nedocromil, eller placebo	200 µg x 2 Eller 8 mg x 2		mean (±SD) age of 24.9± 2.7 years	Mean adult height was 1.2 cm lower (95 % confidence interval [CI], −1.9 to −0.5) in the budesonide group than in the placebo group (P = 0.001) and was 0.2 cm lower (95 % CI, −0.9 to 0.5) in the nedocromil group than in the placebo group (P = 0.61). A larger daily dose of inhaled glucocorticoid in the first 2 years was

									associated with a lower adult height (−0.1 cm for each microgram per kilogram of body weight) (P = 0.007) The deficit in mean height in the budesonide group, as compared with the placebo group, was 1.3 cm (95 % confidence interval [CI], −1.7 to −0.9) after 2 years of treatment and 1.2 cm (95 % CI, −2.0 to −0.4) at the end of the CAMP trial and persisted into adulthood without progressing further (−1.2 cm; 95 % CI, −1.9

Referencer bilag B og bilag C

(1) Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, Soto-Quiros ME, Young B, Reiss TF, et al. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study. Ann Allergy Asthma Immunol 2006 Jun;96(6):800-807.

(2) Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. Chest 2006 Dec;130(6):1733-1743.

(3) Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2013 Feb 28;2:CD009611.

(4) Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2012 Dec 12;12:CD009611.

(5) Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. N Engl J Med 2009 Jan 22;360(4):339-353.

(6) Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasytsya O, Goldfrad CH, Whitehead PJ. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. Respir Med 2007 Jan;101(1):118-129.

(7) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006 May 11;354(19):1985-1997.

(8) Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. N Engl J Med 2012 Sep 6;367(10):904-912.

(9) Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF,Jr, Mauger DT, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2011 Feb 19;377(9766):650-657.

(10) Milgrom H. Mometasone furoate in children with mild to moderate persistent asthma: a review of the evidence. Paediatr Drugs 2010 Aug 1;12(4):213-221.

(11) Muley P, Shah M, Muley A. Safety of inhaled fluticasone propionate therapy for pediatric asthma - a systematic review. Curr Drug Saf 2013 Jul;8(3):186-194.

(12) Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. Drug Saf 2006;29(7):599-612.

(13) Sorkness CA, Lemanske RF,Jr, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. J Allergy Clin Immunol 2007 Jan;119(1):64-72.
(14) Strunk RC, Sternberg AL, Szefler SJ, Zeiger RS, Bender B, Tonascia J, et al. Long-term

budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents. J Pediatr 2009 May;154(5):682-687.

(15) Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, Syvanen P, Sorva R, Raitio H, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study). Arch Dis Child 2008 Aug;93(8):654-659.

(16) Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, Brackel HJ, Gerrits GP, Hop WC, et al. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2010 Nov 15;182(10):1221-1227.

(17) Zeidler M, Corren J, Tashkin DP. Use of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler in the treatment of asthma. Curr Med Res Opin 2010 Jun;26(6):1295-1305.

(18) Gradman.J, Wolthers OD. A randomized trial of lower leg and height growth in children with asthma treated with inhaled budesonide from a new dry powder inhaler.Pediatr Allergy Immunol 2010 Feb;21(1 Pt 2):e206-12

Bilag 6 - Notat vedrørende behandling med omalizumab til børn med astma

RADS anbefaler:

- Omalizumab bør overvejes til børn fra 6 år med indgribende astmasymptomer og nedsat lungefunktion (børn over 12 år) på trods af behandling med højdosis inhalationssteroid og LABA (GINA og BTS step 5).
- Behandlingen er hospitalsbaseret, ressourcekrævende, og desuden dyr og belastende for patient/forældre og RADS anbefaler derfor, at behandlingen som udgangspunkt udgår fra pædiatriske afdelinger

Behandling med omalizumab er adresseret i BTS 2012 og GINA 2012 & 2014, hvor der kun er beskrevet få studier med god evidens for effekt af behandlingen til børn fra 6 år med moderat til svær astma samt nedsat lungefunktion og mange eksacerbationer trods behandling med højdosis ICS og LABA.

Litteraturgennemgang supplerende til GINA 2012 og BTS 2012:

RADS identificerede en metaanalyse som kun inkluderede få pædiatriske studier, fire randomiserede studier og to observationelle, ikke-randomiserede studier som viste signifikant effekt af Omalizumab. I to randomiserede studier fandtes ingen significant effekt på exacer-bationer, i det ene dog effekt hos patienter med højt eosinofiltal i en posthoc analyse.

Baggrund

Omalizumab (Xolair®) har gennem cirka 10 år være anvendt til behandling af voksne med svær allergisk astma. Behandlingen er aktuelt registreret til børn fra 6 års alderen i Danmark. Omalizumab er et humaniseret monoklonalt IgG-antistof, som er fremstillet ved hjælp af rekombinant-teknologi. Bakterier og cellelinjer fra gnavere indgår i fremstillingsprocessen.

Virkningsmekanisme og effekt

Omalizumab bindes specifikt til frit IgE i blodet, og komplekset udskilles med urinen. Ud over den direkte nedsættelse af mængden af cirkulerende IgE, har Omalizumab også andre kun delvist kendte immunologiske og antiinflammatoriske effekter. Bl.a. mindskes antallet af IgE-receptorer på celleoveflader, så den allergiske reaktion med frisætning af mediatorer fra bl.a. mastceller hæmmes. Mængden af frit IgE i blodet nedsættes under behandling, og den inflammatoriske proces hæmmes over tid. De allergiske og hyperreaktive luftvejssymptomer reduceres, og tilsyneladende bevares den antiinflammatoriske effekt i en periode efter behandlingsophør hos en del patienter.

Behandlingseffekten indsætter over uger og evalueres efter 16 uger og derefter løbende. Den optimale behandlingslængde er ikke fastlagt og individualiseres derfor afhængig af symptomer og sværhedsgrad før opstart, effekt på lungefunktion og etc. Ofte fortsættes behandlingen flere år ved sikker effekt. Ved forværring efter ophør kan behandling genoptages.

Indikation

Der er indikation for behandlingsforsøg med Omalizumab (Xolair) som supplerende behandling til børn fra 6 år med svær allergisk astma, hvis nedenstående kriterier er opfyldt

- Påvist sensibilisering over for et helårsallergen (specifik IgE og evt priktest)
- Hyppige daglige symptomer eller natlig opvågning
- For børn og unge over 12 år nedsat lungefunktion (FEV1 < 80 % af forventet værdi)
- Mange alvorlige eksacerbationer
- Fast behandling med højdosis inhalationssteroid og langtidsvirkende β2-agonist (LABA)

Dosering

Omalizumab findes i forfyldte sprøjter á 75 og 150 mg. Behandlingen gives subcutant hver 2-4 uge. Dosis fastlægges ud fra serum-IgE før opstart og patientens vægt. Den højest anbefalede dosis er 600 mg hver 2. uge

Total IgE niveauet skal være mellem 30 og 1.500 kU/L. Ved værdier uden for dette interval er der ikke dokumenteret effekt.

Symptombyrde, eksacerbationer, akutte henvendelser, lungefunktion samt livskvalitet indgår i vurdering af behandlingseffekt. Niveau af total IgE under behandling korrelerer ikke med effekt og indgår derfor ikke i evalueringen.

Bivirkninger og observation

Ifølge produktresumé er smerter på injektionsstedet, lokal hævelse, rødme og kløe, samt hovedpine de hyppigst rapporterede bivirkninger ved behandling med omalizumab hos unge og voksne. For børn er hovedpine, feber og abdominalsmerter de hyppigste bivirkninger.

Mere alvorlige bivirkninger som eks. anafylaksi ses sjældent. Allergiske bivirkninger er både observeret efter første injektion og senere i behandlingsforløbet. Den tidsmæssige sammenhæng mellem injektionstidspunktet og de systemiske allergiske symptomers opståen har været variabel. Behandlingen skal foregå i anafylaksiberedskab uden venflon, og patienten bør observeres 30 min efter hver injektion. Efter første behandling observeres patienten i 2 timer.

Kliniske studier, effekt hos børn og unge under 18 år

Den største del af litteraturen vedrørende omalizumabs effekter på svær astma omhandler studier på unge (adolescents) og voksne. Der er over de seneste år gennemført nogle større undersøgelser på børn under 12 år, ligesom flere mindre studier har vurderet behandlingseffekten i denne aldersgruppe.

Konklusion baseret på GINA 2012, GINA 2014, BTS 2012 og supplerende litteratur

Omalizumab har effekt på svær allergisk astma og kan anvendes til børn fra 6 år. Der er flest studier og bedst dokumentation for effekt hos unge og voksne, og derfor er evidensniveauet for behandling af børn under 12 år lavere, men der er vist effekt på børn fra 6 års alderen.

Relativt få danske børn er aktuelt i behandling med omalizumab eller forventes at have behov for behandling fremover. Behandlingen er effektiv og har potentiale til at forbedre tilværelsen for en mindre, men meget belastet gruppe af børn med reduceret livskvalitet og betydeligt indskrænkede muligheder for en normal hverdag og normale aktiviteter.

Forslag til faktabox

- Anti-IgE behandling med Omalizumab (Xolair) har vist effekt på svær allergisk astma og kan anvendes til børn fra 6 år.
- Behandlingseffekt er dokumenteret for IgE-niveauer mellem 30 og 1.500 kU/L.
- Behandlingen gives subcutant hver 2-4 uge og foregår på specialafdeling på hospital.
- Omalizumab bør overvejes til børn fra 6 år med indgribende astmasymptomer og nedsat lungefunktion (for børn over 12 år) på trods af behandling med højdosis inhalationssteroid og LABA.

Nedenfor gennemgås studier fra 2011 og frem, hvor børn og unge under 18 år indgår. Studierne er ikke systematisk vurderet (GRADE eller AMSTAR), og dette notat har derfor karakter af ekspertudtalelse.

Metaanalyser

En ny metaanalyse fra forår 2014 med i alt 25 RCTs konkluderer, at der er signifikant effekt af omalizumab på flere klinisk betydende parametre (færre eksacerbationer og indlæggelser; flere patienter kunne trappes ned i eller ud af inhalationssteroid) sammenlignet med placebo(1). I analysen indgik kun få pædiatriske studier. Mellem 6 % og 8 % af den samlede population var under 18 år, og kun 2 studier inkluderede specifikt børn mellem 6 og 12 år. Forfatterpanelet konkluderer derfor, at der er behov for at konfirmere metaanalysens positive resultater i egentlige sammenlignende børnestudier.

Randomiserede studier

I et dobbelt-blindet amerikansk multicenter studie med 81 centre indgik 328 patienter med svære astma symptomer trods højdosis inhalationssteroid behandling og FEV1 >/= 80 % (2). Patienterne blev randomiseret til enten omalizumab eller placebo i 24 uger. Der var ingen signifikant effekt på det primære effektmål , som var antal eksacerbationer, som krævede systemisk steroid eller fordobling af inhaleret steroid i minimum 3 dage. Ved post-hoc analyse, hvor patienterne blev delt op efter eosinofil tal, var der en signifikant reduktion på 59 % i eksacerbationsraten i den aktivt behandlede gruppe blandt patienter med eosinofile på 300/µL (0.25 aktiv vs 0.59 placebo; RR, 0.41; 95 % CI, 0.20-0.82), hvorimod, der ikke var nogen signifikant forskel for patienter med eosinofile under 300/µL. Forfatter gruppen foreslår yderligere randomiserede studier for at bekræfte resultatet. Kun 45 patienter under 18 år indgik i studiet, men der rapporteres ingen aldersmæssige subgruppeanalyser.

I et amerikansk studie med i alt 271 inkluderede patienter over 12 år var der ingen signifikant effekt af omalizumab vurderet ved hjælp af Asthma Control Test (ACT) i forhold til placebo (3). Forfatterne beskriver ikke, hvor mange børn og unge mellem 12 og 17 år, der indgik i undersøgelsen

Et mindre engelsk studie på 34 børn i alderen 6 til 16 år med meget svær astma og behov for fast systemisk steroid fandt signifikant effekt af tillæg af Omalizumab (4). Den mediane prednisolon dosis kunne nedsættes fra 20 til 5 mg ($p<0.0001$), og 7 børn kunne trappes ud af prednisolonbehandling under de 16 ugers behandling.

Et stort amerikansk multicenterstudie vurderede effekten af omalizumab hos 850 patienter mellem 12 og 75 år med ukontrolleret astma trods højdosisinhalationssteroid og LABA (5). I dette studie indgik 23 børn og unge mellem 12 og 17 år i aktiv gruppen og 16 børn i placebogruppen, men der er ikke rapporteret subgruppeanalyser for denne aldersgruppe.

Vurderet over 48 ugers behandling var der signifikant færre eksacerbationer i den aktive behandlingsgruppe sammenlignet med placebo (incidence rate, 0,66 vs. 0,88; P<0.006) svarende til en 25 % relativ reduktion i eksacerbationsraten for patienter i aktiv gruppen sammenlignet med placebo (IRR, 0.75 [95 % CI, 0.61 to 0.92]). Yderligere var der længere tid til første astmaforværring i den aktivt behandlede gruppe, og der var signifikant effekt på livskvalitet, brug af beta-2 agonist og symptomscore.

Et amerikansk multicenter studie inkluderede 419 børn med en gennemsnitsalder på cirka 10 år (6). Patienterne blev randomiseret til enten omalizumab eller placebo i 60 uger. I den aktivt behandlede gruppe faldt antallet af dage med symptomer vurderet over 2 uger signifikant med 24.5 % (1,96 dag til 1,48 dage, P<0.001) sammenlignet med placebo. Antallet af patienter med én eller flere eksacerbationer faldt fra 48 % til 30 % i aktivgruppen (P<0.001). Yderligere kunne dosis af inhaleret steroid per dag og brugen af LABA reduceres mere i aktiv gruppen i løbet af studieperioden end i placebo gruppen (inhalationssteroid dosis 663 µg mod 771 µg). Antallet af indlæggelser var signifikant lavere i den aktivt behandlede gruppe 1,5 % mod 6,3 % i placebogruppen (P= 0.02).

Et randomiseret og kontrolleret studie hvor i alt 627 patienter mellem 6 og 12 år indgik (384 i omalizumabgruppen og 192 i placebogruppen) (7) viste, at der var signifikant færre eksacerbationer (31 %) efter 24 uger i den aktivt behandlede gruppe (omalizumab)i forhold til placebo gruppen (0,45 vs 64; rate ratio, 0,69; P = 0.007). Efter 52 uger var eksacerbationsraten i omalizumabgruppen nedsat med 43 % (p<0.001) i forhold til placebo.

Observationelle, ikke randomiserede studier

Et ukontrolleret observationsstudie med 943 patienter fra 14 lande i Europa, Nord- og Sydamerika (8) viste klinisk effekt hos 70 % af de behandlede patienter, i form af signifikant nedsat antal eksacerbationer, nedsat behov for 'rescue medication' og nedsat inhalationssteroiddosis samt bedring af livskvalitet. Yderligere rapporteres bedring af FEV1, dog uden angivelse af konfidensintervaller eller p-værdi. Kun 7 børn under 12 år og i alt 51 under 18 år indgik, og da der ikke var foretaget subgruppeanalyse vurderes evidensniveauet relativt lavt.

I et andet ukontrolleret observationsstudie indgik 195 patienter fra 85 centre i Tyskland(9). Alderen for inklusion var 12 til 78 år (gennemsnit 43,6, median 44,3) og yderligere indgik et ikke nærmere specificeret antal børn mellem 6 og 12 år. Der var signifikant effekt vurderet på FEV1, eksacerbationsrate, livskvalitet samt fravær fra skole/arbejde. Det angives ikke, hvor mange børn eller unge, der deltog, og der blev ikke foretaget subgruppeanalyser, så evidensniveauet vurderes lavt

Referencer

(1) Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children Cochrane Database Syst. 2014 Jan 31;1

(2) Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: A potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. J. Allergy Clin Immunol 2013 Aug; 132 (2), 485-6)

(3) Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. Journal of Asthma 2012 Mar; 49(2):144–52

(4) Brodlie M., McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. Arch Dis Child 2012 Jul;97 (7): 604–609.

(5) Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosén KE et al. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy A Randomized Trial. Ann Intern Med.2011 May; 154 (9):573-582.

(6) Busse WW,Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS et al. Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. N Engl J Med 2011 Mar 17; 364(11):1005-15.

(7) Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. J.Allergy Clin. Immunol. 2009 Dec; 124(6):1210-6.

(8) Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J . The eXperience Registry Respir Med. 2013 Aug; 107(8) 1141-51

(9) Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rüdiger C, Stoiber KM, Thielen A, Rottbauer W et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study Clin Respir J 2012 Oct; 6 (4): 215–227).

(10) Retningslinjer for omalizumab (anti-IgE)(Xolair) behandling. Dansk Lungemedicinsk Selskab 2013.

Bilag 7 - Astma og allergenspecifik immunterapi (AIT)

Fakta boks

AIT kan overvejes til børn fra 5 års alderen med mild til moderat allergisk astma med påvist symptomgivende allergi overfor græs, birk, husstøvmider og evt. kat, hvis:

- symptomerne med sikkerhed kan tilskrives allergi overfor et eller få allergener og dette ikke kan undgås
- der er dokumenteret effekt af allergivaccination med det/de relevante allergen(er) og der findes relevante allergenekstrakter af høj kvalitet
- der er utilstrækkelig symptomkontrol efter farmakologisk behandling inkl. ICS og allergensanering
- der er uacceptable bivirkninger af farmakologisk behandling
- Risikoen for svære allergiske bivirkninger skal diskuteres grundigt med patienten

(SCIT = SubCutan ImmunTrapi

SLIT = SubLingual ImmunTerapi)

AIT er sparsomt bekrevet både i GINA 2012, GINA 2014 og BTS 2012:

GINA 2012 og 2014 anbefaler:

Sammenlignet med farmakologisk behandling og reduktion af allergeneksposition må den potentielle fordel ved AIT (SCIT eller SLIT) afvejes med risikoen for bivirkninger, omkostninger og besværet, ved behandlingen inkl. observationstid. AIT skal overvejes, hvis der ikke er opnået kontrol efter undgåelse af risikofaktorer i miljøet og farmakologisk behandling inkl. ICS.

BTS 2012 anbefaler:

SCIT kan overvejes til patienter med astma, hvor et klinisk relevant allergen ikke kan undgås. Risikoen for svære allergiske bivirkninger skal diskuteres grundigt med patienten.

SLIT kan ikke aktuelt anbefales som behandling af astma i rutine praksis.

Foruden de få referencer i GINA 2012, GINA 2014 og BTS 2014, er der en del relevante metaanalyser, systematiske reviews og nyere primær litteratur som støtter, at AIT med pollen, husstøvmider er effektivt ved allergisk mild til moderat astma. Der er også fundet effekt af AIT med dyrehårsallergener (især kat men også hund); men der er færre studier og lavere evidens.

RADS konkluderer at

AIT overvejes til børn med mild til moderat allergisk astma hvor et klinisk relevant allergen ikke kan undgår, hvor der ikke er tilstrækkelig effekt af farmakologisk behandling inkl. ICS, og hvor der er dokumenteret klinisk effekt af det pågældende allergenekstrakt. Risikoen for svære allergiske bivirkninger skal diskuteres grundigt med patienten.

Fakta Boks

Børn med allergisk astma har ofte også allergisk rhinit og omvendt, og børn med allergisk rhinit har øget risiko for senere at udvikle allergisk astma

Effekten af AIT er veldokumenteret ved allergisk rhinit og astma især ved pollenallergi og husstøvmideallergi

Effekten af AIT er veldokumenteret ved allergisk rhinit og græspollenallergi samt ved astma og husstøvmideallergi

Både SCIT og SLIT synes at have potentiale til at forebygge udviklingen af astma hos børn med allergisk rhinit og pollenallergi; men vi mangler fortsat SLIT studier med langtidsopfølgning

Ved SCIT er der beskrevet en del lokale og milde bivirkninger; men også svære systemiske og anafylaktiske reaktioner

Ved SLIT er der beskrevet forbigående milde, lokale bivirkninger, hyppigst kløen i mundhulen hos mange patienter, sjældne tilfælde af systemiske bivirkninger og få kasuistiske meddelelser om anafylaktiske reaktioner.

Risikoen for svære systemiske bivirkninger er størst hos patienter med svær / ukontrolleret astma

Litteraturgennemgang

Allergenspecific immunoterapi (AIT) med subkutan administration (SCIT) har været anvendt i over 100 år til behandling af allergisk rhinit og astma. I de seneste dekader er der endvidere publiceret lovende resultater for sublingual administration (SLIT) med dråber eller tabletter.

AIT til børn med astma

Effekt

SCIT har vist sig effektivt i behandlingen af allergisk rhinit og astma og reducerer symptomer og bronkial hyperreaktivitet. De fleste undersøgelser af SCIT hos børn med astma inkluderer børn med mild astma og oftest med enkelt allergener, ofte husstøvmider, birk, græs, oliven/parietaria og bynke. Den bedste evidens er for SCIT med pollen og husstøvmider, men også SCIT med katteallergen har vist sig effektivt, hvorimod der kun er få studier med SCIT hundeallergen som synes mindre effektivt (1).

I de senere år er der publiceret en del reviews omkring AIT (2-7), hvoraf nogle fokuserer på børn. Resultaterne og konklusionerne i disse varierer afhængig af metoder, inklusionskriterier og populationer, og alle konkluderer at der er betydelig heterogenitet mellem studierne. Et nyligt Cochrane review inkluderede 15 børnestudier med i alt ca. 920 børn fra 5 års alderen (dog 1ældre studie inkluderede børn fra 2 år og 2 studier fra 4 år) og 28 studier med både børn og voksne med børn fra 10 års alderen bortset fra et enkelt ældre studie, som inkluderede børn fra 3 års alderen. I dette review konkluderedes, at der var betydelig heterogenitet mellem studierne; men at SCIT signifikant reducerer astma symptomscore, astma symptomer, behovet for astma medicin og den allergen specifikke bronkiale hyperreaktivitet, men der fandtes ingen konsistent effekt på lungefunktionen (2).

Et andet opdateret review af SCIT til børn i alderen 3-18 år med respiratorisk allergi, som anvendte GRADE evaluering (3), fandt højt evidensniveau for at SCIT med græspollen reducerer den kombinerede symptom-medicin score og øger tærsklen for bronkial provokation op til 7 år efter behandlingsophør, og at husstøvmide SCIT forbedrer symptom og medicin score og reducerer skadestuebesøg. De fleste studier med husstøvmideallergi var på børn med astma. Der fandtes moderat evidens for at husstøvmide SCIT forbedrer lungefunktionen.
De forskellige studier har anvendt forskellige effektmål med forskellige scoringssystemer, hvorfor det er vanskeligt at give absolutte tal for effekten af SIT. I de seneste metaanalyser har man derfor valgt at anvende standardized mean difference (SMD), som er forskellen i gennemsnitsværdier mellem immunterapi og placebo divideret med samlet standarddeviation (SD) for udfald mellem deltagerne i undersøgelserne. Dette mål giver således størrelsen af effekten af SIT i SD enheder, og denne værdi er uafhængig af den anvendte måleskala. I tabel 1 er angivet effekten af SIT ved astma baseret på den seneste metaanalyse.

Tabel 1: Effekt af SCIT hos børn og voksne med allergisk astma (2)

SCIT Metaanalyser Børn og voksne	Kombineret symptom score, SMD [95 % CI] (35 (32) studier)	Kombineret medicin score, SMD [95 % CI] (21 studier)	Uspecifik bronkial hyperreaktivitet, SMD [95 % CI] (18 studier)	Allergenspecifik bronkial hyperreaktivitet, SMD [95 % CI]
Alle allergener	-0,59 [-0,83;-0,35]	-0,53 [-0,80;-0,27]	-0,35 [-0,59;-0,11]	-0,61 [-0,79;-0,43]
Pollen	-0,61 [-0,87;-0,35]	-	-	-0,55 [-0,84;-0,27
Husstøvmider	-0,48 [-0,96;-0,00]	-	-	-0,98 [-1,39;-0,58]
Pelsdyr	Ingen signifikant effekt	-	-	-0,61 [-0,95;-0,27]
Multiple allergener	Ingen signifikant effekt	-	-	-

SMD: Standardized Mean Difference. SMD standardiserer resultatet af hvert studie så størrelsen af den fundne effekt udtrykkes i SD (den observerede standarddeviation).
SMD på 0,2-0,3 kan med nogen usikkerhed betegnes som ringe effekt, omkring 0,5 som middel effekt og >0,8 som god effekt.

To reviews om effekten af SLIT hos børn med astma (5;6) konkluderede at der trods betydelig heterogeneitet mellem studierne, er signifikant effekt af SLIT som reducerer både symptomscores og medicin forbrug, især med græs pollen SLIT men også husstøvmide SLIT, selvom evidensen for sidstnævnte ikke er konsistent.
Også et andet nyligt review af AIT's rolle i behandlingen af børneastma konkluderer at AIT kan forebygge forværring og forbedre astma symptomer (1).

Tabel 2: Effekt af SLIT hos børn med allergisk astma (6)

SLIT Metaanalyse 441 børn, 3-18 år	Kombineret symptom score, SMD [95 % CI]	Kombineret medicin score, SMD [95 % CI]	Uspecifik bronkial hyperreaktivitet, SMD [95 % CI]	Allergenspecifik bronkial hyperreaktivitet, SMD [95 % CI]
Alle allergener: Pollen el. husstøvmider	-1,14 [-2,10;-0,18] p=0,02	-1,63 [-2,82;-0,44] p=0,007	-	-
Pollen	Ingen signifikant effekt	Ingen signifikant effekt	-	-
Husstøvmider	-1,36 [-2,16;-0,55] p=0,001	-3,18 [-6,05;-0,31] p=0,03	-	-

SMD: Standardized Mean Difference. SMD standardiserer resultatet af hvert studie så størrelsen af den fundne effekt udtrykkes i SD (den observerede standarddeviation).
SMD på 0,2-0,3 kan med nogen usikkerhed betegnes som ringe effekt, omkring 0,5 som middel effekt og >0,8 som god effekt.

En GA2LEN metaanalyse inkluderede dobbeltblinde placebokontrollerede studier af effekten af SLIT med husstøvmideallergener på respiratorisk allergi publiceret op til 31.3.2008 (8). Der blev inkluderet 9 studier af patienter med astma (n 476, 5-56 år). Der var signifikant heterogenitet. I astmastudierne fandtes at SLIT med husstøvmideallergen signifikant reducerede symptomscores med SMD -0,95 (CI 95 % -1,74, -0,15; P 0,02) og medicin forbrug med SMD -1,48 (CI 95 % -2,70, -0,26; P 0,02). I en subgruppeanalyse for børnepopulationen fandtes tilsvarende effekt med SMD på -1,09 (CI 95 % -1,96, -0,22; P 0,01) og medicin forbrug med SMD -1,86 (CI 95 % -3,70, -0,36, P 0,01) for henholdsvis symptomscores og medicinforbrug.
I et nyere dobbeltblindt placebokontrolleret studie af 102 børn (5-15 år) med husstøvmideallergi og allergisk rhinitis og/eller mild til moderat astma var formålet at undersøge effekt og sikkerhed af 18 mdrs. behandling med SLIT (dråber) med husstøvmideallergener og husstøvmideallergener med luftvejsbakterieekstrakt sammenlignet med placebo (9). Man fandt signifikant effekt af begge aktive behandlinger efter 12 og 18 mdr, bedst i husstøvmidegruppen hvor 56 % af patienterne efter 18 mdr. havde mindst 50 % forbedring af symptomerne. Der var imidlertid også en betydelig placeboeffekt, idet ca. 42 % i placebogruppen havde mindst 50 % symptomreduktion efter 18 mdr. I dette studie registreredes bivirkninger hos 34 %, hvoraf de fleste var lokale og kun få milde systemiske og en stor del af bivirkningerne var i placebogruppen. Studiet er vanskeligt at gennemskue og tilføjer ikke meget til tidligere viden.

Steroid sparende effekt

Et randomiseret enkeltblindet studie med 65 børn (6-17 år) med mild-modeart astma har vist at SCIT reducerede behovet for inhalationssteroid signifikant med cirka 50 % hos børn med astma og husstøvmideallergi fra en daglig dosis FP på 330 µg til 150 µg, mod 290 µg til 206 µg i kontrolgruppen (10). Herudover er der andre prospektive undersøgelser som tyder på det samme. Således viste et prospektivt, åbent, ikke randomiseret, parallel-grupppe studie, af børn med astma og husstøvmideallergi at 3 års SLIT behandling (n 62, alder 4-16 år) var associeret med et signifikant nedsat behov for inhalationssteroid sammenlignet med inhalationssteroid alene, og over halvdelen i SIT gruppen kunne ophøre med inhalationssteroid (n 28) (11). I et randomiseret, men ikke blindet studie af 48 børn i alderen 5-10 år med husstøvmideallergi fandtes at både SCIT og SLIT er mere effektive end farmakologisk behandling med ICS og β-2- agonist (12).

Varighed af effekten

Langtidseffekt op til 12 år efter ophør med SCIT med græs-, husstøvmide- og katteallergen er vist i nogle pædiatriske studier (13-16), og et studie indikerer en mulig langtidseffekt af SLIT med husstøvmideallergen (17), men dette mangler at blive dokumenteret yderligere.

Forebyggelse af udvikling af astma hos børn med allergisk rhinit

Der er en betydelig komorbiditet mellem allergisk rhinitis (AR) og astma, og børn med AR har øget risiko for også at udvikle astma, især hos børn med bronkial hyperreaktivitet.

Nogle studier har vist at SCIT resulterede i nedsat risiko for at udvikle bronkial hyperreaktivitet og astma blandt børn med AR og pollen- eller husstøvmideallergi, i et studie op til 7 år efter behandlingsophør (18-21). Et af disse studier med langtidseffekt og forebyggende effekt var randomiseret, men ikke blindet til SCIT med græs/birk og et andet med husstøvmide allergen var dobbelt blind placebokontrolleret, men med et lille antal børn og kun opfølgning i de to års behandlings periode (19).

Desuden er der nogle randomiserede, men åbne studier der tyder på en astmaforebyggende effekt af SLIT, men evidensen er svagere end for SCIT og der er ingen langtidsdata (22). Et andet åbent randomiseret studie viste at 3 års behandling med SLIT reducerede risikoen for progression fra mild intermitterende til mild persisterende allergisk astma (23). Sublingual administration forbedrer muligheden for at lave høj kvalitet, dobbeltblinde placebo-kontrollerede langtidsstudier, og aktuelt pågår et stort dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 812 børn med allergisk rhinit og græspollenallergi for at afklare en muligt forebyggende effekt med hensyn til udvikling af astma (24).

Nogle studier tyder på at ASIT også har potentiale til at forebygge udviklingen af nye allergier, men ingen af disse undersøgelser gode nok til, at der kan konkluderes noget sikkert (25-27) vedr. SCIT og to åbne randomiserede, men ikke blindede om SLIT til respiratorisk allergi (23;28).

Bivirkninger og sikkerhed

Den alvorligste risiko ved SCIT er akut astma og anafylaksi. Svære systemiske anafylaktiske reaktioner er beskrevet ved behandling med SCIT, oftest hos patienter med svær astma og dårlig lungefunktion. Hyppigheden af rapporterede bivirkninger afhænger af anvendte metoder og populationer; men i et samme Cochrane review som tidligere beskrevet, er det estimeret at systemiske reaktioner forekommer hos 5-7 % af patienterne og ved 0,06 – 1,01 % af injektionerne; men der er ikke sufficiente oplysningerne vedr. fordeling på sværhedsgrader. Det er desuden estimeret at nær-fatale reaktioner forekommer ved 1 per million injektioner og fatale reaktioner ved 1 per 2,5 million injektioner (2).

I en prospektiv Italiensk opgørelse registreredes bivirkninger til SCIT hos 1730 patienter (alder 5-71 år), med i alt 2038 forløb (300 fik 2 ekstrakter) og 60.785 injektioner. I alt registreredes 95 reaktioner hos 57 patienter (3, 28 %), svarende ti 4,7 % af forløbene og 1,56/1000 injektionerne. Der var 34 grad 2, 60 grad 3 og en grad 4 reaktioner og ingen fatale. Systemiske reaktioner var hyppigst hos patienter med astma end hos de som kun havde rhinitis (4,1 vs 1,1 %) og hyppigst ved SCIT med Ambrosie og græs (29).
Ved SLIT er de hyppigste bivirkninger forbigående, milde og lokale med især kløe i mundslimhinden, hvilket er observeret hos op til 75 % af behandlede patienter især i de første uger af behandlingen. Der er imidlertid også beskrevet enkelte tilfælde med anafylaksi ved behandling med SLIT; overvejende ved behandling med for høj dosis, flere allergener og ikke standardiserede allergener (30).
Da SCIT er en behandling med risiko for anafylaksi, skal behandlingen skal udføres under overholdelse af internationale retningslinjer og med et optimalt akutberedskab (31).

Indikation

Til børn fra 5-6 års alderen med allergisk astma og især ved samtidig rhinit og sikker allergi overfor græs, birk, husstøvmider eller evt. kat kan SCIT overvejes, hvis der ikke er tilstrækkelig effekt af optimal symptomatisk behandling.
Ved astma er der kun påvist effekt ved let til moderat astma ligesom risikoen for alvorlige bivirkninger er størst ved svær/ustabil astma.
Aktuelt findes der i Danmark kun indikation for SLIT ved allergisk rinitis og græspollenallergi hos børn og voksne; men der pågår talrige undersøgelser og indikationsområdet for SLIT vil utvivlsomt ændres.
Før AIT skal der som minimum være overensstemmelse mellem en overbevisende sygehistorie og en positiv priktest og/eller specifikt IgE overfor det pågældende allergen.
Ved allergi overfor pelsdyr er dokumentationen for effekt beskeden, og der er sjældent indikation for AIT – og slet ikke som alternativ til at undgå eksposition for pelsdyr i hjemmet.
Praktiske anbefalinger ved anvendelse af allergenspecifik immunterapi er beskrevet og publiceret i en ”pocket guide” udarbejde af GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) og EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) (31)

Konklusion

AIT er vist at være effektivt til behandling af allergisk astma ved pollen allergi, husstøvmide allergi, og der er også enkelte studier, der har vist effekt ved allergi mod pelsdyr især kat. AIT er den eneste behandling som har potentiale til at modificere sygdommens naturlige forløb med langtidsvirkning og til at forebygge progression fra allergisk rhinit til astma. Der er nogle indikationer af, at AIT kan forebygge udviklingen af astma hos børn med allergisk rhinit. Aktuelt har vi ikke sufficient evidens herfor, men et pågående langtidsstudie, GAP (Grazax

Asthma Prevention) study (24) som forventes afsluttet 2015 kan forhåbentlig give et svar herpå.

Der er meget beskeden dokumentation for AIT hos børn under 5-6 års alderen, og i den aldersgruppe kan der også være et problem med kooperabilitet og monitorering specielt med hensyn til bivirkninger.

AIT bør være en del af behandlingstilbuddet til nogle børn med mild til moderat allergisk astma, hvor en væsentlig del af symptomerne kan tilskrives allergi overfor et eller få allergener og hvor der findes allergenekstrakter med dokumenteret virkning og en god bivirkningsprofil.

Reference liste

(1) Hedlin G, van HM. The role of immunotherapy in the management of childhood asthma. Ther Adv Respir Dis 2012 Jun;6(3):137-46.
(2) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010;(8):CD001186.
(3) Larenas-Linnemann DE, Pietropaolo-Cienfuegos DR, Calderon MA. Evidence of effect of subcutaneous immunotherapy in children: complete and updated review from 2006 onward. Ann Allergy Asthma Immunol 2011 Nov;107(5):407-16.
(4) Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. Allergy 2009 Dec;64 Suppl 91:1-59.
(5) Larenas-Linnemann D. Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009 Apr;9(2):168-76.
(6) Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. Chest 2007 Oct 20.
(7) Calderon MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to registration and beyond. J Allergy Clin Immunol 2011 Jan;127(1):30-8.
(8) Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. Allergy 2009 Nov;64(11):1570-9.
(9) Queiros MG, Silva DA, Siman IL, Ynoue LH, Araujo NS, Pereira FL, et al. Modulation of mucosal/systemic antibody response after sublingual immunotherapy in mite-allergic children. Pediatr Allergy Immunol 2013 Dec;24(8):752-61.
(10) Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2010 Nov;126(5):942-9.
(11) Ozdemir C, Yazi D, Gocmen I, Yesil O, Aydogan M, Semic-Jusufagic A, et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. Pediatr Allergy Immunol 2007 Sep;18(6):508-15.
(12) Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. Clin Exp Allergy 2010 Jun;40(6):922-32.
(13) Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow KO, Schou C, et al. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. J Allergy

Clin Immunol 1995 Dec;96(6 Pt 1):879-85.
(14) Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. Allergy 2006 Feb;61(2):198-201.
(15) Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. Allergy 2002 Apr;57(4):306-12.
(16) Tabar AI, Arroabarren E, Echechipia S, Garcia BE, Martin S, Alvarez-Puebla MJ. Three years of specific immunotherapy may be sufficient in house dust mite respiratory allergy. J Allergy Clin Immunol 2011 Jan;127(1):57-63, 63.
(17) Di R, V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. Clin Exp Allergy 2003 Feb;33(2):206-10.
(18) Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit -the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. Clin Transl Allergy 2012;2:8.
(19) Grembiale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med 2000 Dec;162(6):2048-52.
(20) Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol 2002 Feb;109(2):251-6.
(21) Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy 2007 Aug;62(8):943-8.
(22) Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De ME, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2004 Oct;114(4):851-7.
(23) Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol 2008 Aug;101(2):206-11.
(24) Valovirta E, Berstad AK, de BJ, Bufe A, Eng P, Halken S, et al. Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Clin Ther 2011 Oct;33(10):1537-46.
(25) Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. J Allergy Clin Immunol 1997 Apr;99(4):450-3.
(26) Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin Exp Allergy 2001 Sep;31(9):1392-7.
(27) Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. Clin Exp Allergy 2001 Aug;31(8):1295-302.
(28) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. Allergy 2004 Nov;59(11):1205-10.
(29) Schiappoli M, Ridolo E, Senna G, Alesina R, Antonicelli L, Asero R, et al. A prospective Italian survey on the safety of subcutaneous immunotherapy for respiratory allergy. Clin Exp Allergy 2009 Oct;39(10):1569-74.
(30) Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. Allergy 2012 Mar;67(3):302-11.

(31) Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter CG, Merk H, et al. GA(2) LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. Allergy 2010 Dec;65(12):1525-30.

Bilag 8 - Lungedeponering

Lungedeponering – definition

Inhalerede præparater anvendes til børn med astma for at opnå en lokal anti-inflammatorisk eller bronkie dilaterende effekt i det syge organ (lungerne) med en så lille risiko for systemiske bivirkninger som muligt.

Lungedeponering af et præparat fra et givet device (pMDI, DPI, nebulisator, etc.) angiver netop den andel af dosis, som når sit mål – de nedre luftveje. Man kan få et direkte mål for lungedeponering ved skintigrafisk undersøgelse af forsøgspersoner efter, at de har inhaleret en radioaktivt mærket aerosol (fx Technetium mærket - Tc99m) (1). Et indirekte og oftere anvendt mål for lungedeponering er den systematiske biotilgængelighed, (2) som udtrykkes ved måling af koncentrationen af det givne præparat eller dets metabolitter i blodet over fx 8 timer efter inhalation af en dosis ofte angivet som procent af den nominale dosis. Både absorption fra øvre og nedre luftveje bidrager til den systematiske biotilgængelighed, som generelt er mindsket ved absorption fra inflammerede slimhinder.

Lungedeponering – determinanter

Der er mange faktorer, der påvirker et inhaleret præparats lungedeponering:

1. Partiklernes størrelse og form

Et inhaleret præparats partikelstørrelse angives som MMAD (median mass aerodynamic diameter). Partiklernes MMAD er afgørende for lungedeponering, da partikler <0.6µm typisk vil udåndes igen uden deponering, mens partikler >4.7µm typisk ikke kan indåndes og derfor deponeres i svælget (3). Ved lavt inspiratorisk flow, kan større partikler helt op til 10 µm dog deponeres perifert.

2. Partiklernes grundform – aerosol vs. pulver

Ved inhalation af pulver fra en DPI betyder det inspiratoriske flow meget for deponering pga. agglomerationsprocessen – opløsning af dosis i små partikler. Ved for lavt flow vil de store partikler ikke nedbrydes tilstrækkeligt resulterende i at en større del af dosis deponeres i svælget og synkes med nedsat lungedeponering, og øget risiko for bivirkninger og dårlig astmakontrol. (4)

Ved inhalation af aerosoler fra en pMDI er drivgassen vigtig for partikel størrelsen og lungedeponeringen. Skift af drivgas fra chlorofluorocarbon (CFC) til hydrofluroalkan (HFA) resulterede i markant mindre partikelstørrelse og større lungedeponering for fx BDP (6).

Der er enkelte studier, der har sammenlignet deponering af samme nominelle dosis fra hhv. DPI og pMDI med spacer hos børn visende øget systemisk biotilgængelighed ved pMDI med spacer i forhold til DPI (7).

3. Patientens alder og antropometri

Frygten for systemiske bivirkninger hos børn, som fx vækstretardering, har medført internationale anbefalinger om dosisreduktion af inhalationssteroider til børn ift. voksne (jf.

GINA, BTS). (se i øvrigt bilag 5 "Væksthæmning og påvirkning af knogledensitet ved inhalationssteroider). Der findes dog kun ganske få studier, der har undersøgt om børn optager relativt mere af en dosis end voksne. Ved inhalation fra pMDI med spacer synes lungedeponeringen uafhængig af alder og antropometri (8), mens lungedeponeringen er inverst korreleret til alder og kropsoverflade ved inhalation fra DPI – dvs. større deponering jo yngre og mindre barnet er (9)(Chawes BL et al. Resp Med 2014, in press).

4. Patientens vejrtrækning

Hos yngre børn <5 år, der behandles med pMDI med spacer +/- maske, er vejrtrækningen afgørende for deponeringen. En rolig dyb inspiration efterfulgt af pause i vejrtrækningen og fravær af gråd øger deponeringen markant (5,9). Specielt ved anvendelse af ultrafine aerosoler som HFA-BDP, der primært deponeres ved sedimentation, er rolig vejrtrækning og fravær af gråd afgørende for at undgå, at partiklerne udåndes. (5).

Tidal volumens størrelse er vigtigt for lungedeponering ved inhalation fra pMDI med spacer, da spacere tømmes eksponentielt ved hver vejrtrækning. Ved korrekt inhalationsteknik giver 2-3 inhalationer fra pMDI med spacer dog ligeså stor lungedeponering som 9 inhalationer hos 2-7 årige børn (4). Anvendelse af spacer reducerer andelen af medicin, som deponeres orofaryngealt.

Hos børn i alderen 5-14 år med mild astma er der i et skintigrafisk studie af Tc99m-mærket HFA-BDP vist sammenhæng mellem nedsat deponering og reduceret FEV1 (1).

5. Valg af inhalator

Det er helt afgørende for lungedeponeringen, at den pågældende inhalator anvendes korrekt, hvilket forudsætter, at familien og barnet inddrages i inhalator valg, instrueres grundigt i anvendelse, og at teknik tjekkes ved alle kontroller. Selv ved optimal teknik viser studier, at der er uens systemisk biotilgængelighed ved inhalation af samme nominelle dosis fra forskellige DPIs (10) og fra pMDI med forskellige spacers (11).

Lungedeponering – dilemma

I de seneste år er der kommet øget fokus på partikelstørrelse i relation til lungedeponering og klinisk effekt, hvor hypotesen er, at jo mindre partikler jo bedre effekt. Dette på grund af at flere studier primært udført på astmatiske voksne har påvist inflammation i de små luftveje (<2mm) (12-15) samtidig med, at der er kommet flere ultrafine pMDIs (MMAD<2µm) som HFA-BDP og ciclesonid (CIC) på markedet, der er vist at penetrere bedre til de små luftveje (6).

Det er dog uvist, om små partikler har bedre klinisk effekt end større partikler ved børneastma, ligesom det terapeutiske indeks, dvs. forholdet mellem øget deponering og bivirkningsrisiko, er uafklaret.

Vurdering af litteratur med relevante kliniske effektmål

Generelt er området dårligt belyst og eksisterende litteratur er primært voksenstudier eller review.

I et studie af børn og voksne >12år med moderat persisterende astma sammenlignedes den samme nominelle dosis af FP/SAL som hhv. ultrafine og normal størrelse partikler inhaleret på DPI. De to DPIs havde forskellig farmakokinetik, men var helt ens uden forskel i klinisk effekt i forhold til lungefuntion (10). Tilsvarende viste et andet studie af børn i alderen 5-12 år, at samme daglige dosis ultrafine HFA-BDP partikler vs. FP pMDI ikke gav signifikant forskellig astma kontrol eller peak flow (16).

Et Cochrane review vurderede den kliniske effekt af CIC små ultrafine partikler med øget deponering i de små luftveje vs. FP og BUD og inkluderede 6 studier af børn i alderen 4-17 år, hvoraf 2 af studierne var konference abstracts. Der fandtes ingen forskel mellem CIC ultrafine partikler og FP eller BUD med hensyn til astma symptom kontrol, eksacerbationer eller bivirkninger (17), hvorfor fordelene ved CIC er uklare. Et andet Cochrane review vurderede effekten på lungefunktion af ultrafine HFA-BDP partikler vs. FP og identificerede kun et børnestudie. Der var ingen forskel i FEV1 eller peak flow for HFA-BDP vs. FP, selvom HFA-BDP har vist bedre perifer lungedeponering i forhold til FP (18).

En stribe andre systematiske reviews primært baseret på voksen studier konkluderer, at trods øget lungedeponering af små partikler (lavere systematisk biotilgængelighed) inhaleret som både pMDI og DPI fører deponering af medicin i de små luftveje ikke til bedre astma kontrol, lungefunktion, eller andre kliniske effektmål, hvorimod bivirkningsprofilen ved små partikler endnu er uafklaret. (12,13,19)

RADS anbefaling i forhold til lungedeponering

RADS finder ikke, at der er evidens for bedre klinisk effekt af små partikler i forhold til astma kontrol, forværringer og lungefunktion, selvom der er vist mere perifer lungedeponering.

RADS finder ikke, at det terapeutiske indeks, bivirkninger eller den langsigtede kliniske effekt af små partikler er afklaret.

RADS anbefaler skærpet information om teknik til forældre, unge og børn ved behandlings-forsøg med nyere ICS og små partikler.

Referencer

1. Devadason, S. G., Huang, T., Walker, S., Troedson, R. & Le Souëf, P. N. Distribution of technetium-99m-labelled QVAR delivered using an Autohaler device in children. Eur. Respir. J. 2003 21, 1007–1011.

2. Chawes, B. L. K. et al. Pharmacokinetic comparison of inhaled fixed combination vs. the free combination of beclomethasone and formoterol pMDIs in asthmatic children. Br J Clin Pharmacol 2013 75, 1081–1088

3.Martin, R. J. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2002 109, S447–460

4.Schultz, A. et al. Aerosol inhalation from spacers and valved holding chambers requires few tidal breaths for children. Pediatrics 2010 126 e1493–1498

5.Amirav, I. & Newhouse, M. T. Deposition of small particles in the developing lung. Paediatr Respir Rev 2013 13, 73–78

6.Leach, C. L., Davidson, P. J., Hasselquist, B. E. & Boudreau, R. J. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone : a cross-over study in healthy volunteers. Chest 2002 122, 510–516

7.Nilsson, E. et al. Effect of delivery device on systemic exposure to inhaled Fluticasone Propionate in children with asthma. Br J Clin Pharmacol 2014. doi:10.1111/bcp.12340

8.Govoni, M. et al. The systemic exposure to inhaled beclometasone/formoterol pMDI with valved holding chamber is independent of age and body size. Pulm Pharmacol Ther 2014. doi:10.1016/j.pupt.2014.04.003

9.Murakami, G. et al. Measurement of bronchial hyperreactivity in infants and preschool children using a new method. Ann Allergy 1990 64, 383–387

10.Daley-Yates, P. T. et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, efficacy, and safety data from two randomized, double-blind studies in patients with asthma and an in vitro study comparing two dry-powder inhalers delivering a combination of salmeterol 50 microg and fluticasone propionate 250 microg: implications for establishing bioequivalence of inhaled products. Clin Ther 2009 31, 370–385

11.Blake, K., Mehta, R., Spencer, T., Kunka, R. L. & Hendeles, L. Bioavailability of inhaled fluticasone propionate via chambers/masks in young children. Eur. Respir.J.2012 39, 97–103

12.Bjermer, L. Targeting small airways, a step further in asthma management. Clin Respir J 2011 5, 131–135 13.Ulrik, C. S. & Lange, P. Targeting small airways in asthma: improvement in clinical benefit? Clin Respir J 5, 125–130 (2011).

14.Tulić, M. K. & Hamid, Q. Contribution of the distal lung to the pathologic and physiologic changes in asthma: potential therapeutic target Roger S. Mitchell lecture. Chest 2003 123, 348S–55S

15.Usmani, O. S., Biddiscombe, M. F., Nightingale, J. A., Underwood, S. R. & Barnes, P. J. Effects of bronchodilator particle size in asthmatic patients using monodisperse aerosols. J. Appl. Physiol.2003 95, 2106–2112

16.Van Aalderen, W. M. C., Price, D., De Baets, F. M. & Price, J. Beclometasone dipropionate extrafine aerosol versus fluticasone propionate in children with asthma. Respir Med 2007 101, 1585–1593

17.Kramer, S., Rottier, B. L., Scholten, R. J. P. M. & Boluyt, N. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2, 2013 CD010352

18.Lasserson, T. J., Cates, C. K., Jones, A. B., Steele, E. H. & White, J. Fluticasone versus HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2006 CD005309

19.Kelly, H. W. Comparison of inhaled corticosteroids: an update. Ann Pharmacother 2009 43, 519–527

Bilag 9 - Inhalationsdevices

De forskellige typer af inhalatorer er behæftet med fordele og ulemper, som bør overvejes inden det besluttes, hvilken inhalator den enkelte skal tilbydes. Desuden har alderen og barnets udvikling betydning for hvilken inhalationsdevice barnet kan anvende (1,2). Man skal også være opmærksom på, at børns evne til at kooperere og inhalere reduceres i forbindelse med akut sygdom. Der henvises til afsnit 6.2 om lungedeponering.

Inhalationsmetoder til børn afhængig af alder

- Børn < 3 år: Spray med spacer + ansigtsmaske
- Børn 3-5 år: Spray med spacer + mundstykke
- Børn >5-6 år: Pulverinhalator eller åndedrætsaktiverede inhalationsaerosoler eller spray med spacer ved manglende kooperation

En almindelig inhalationsaerosol bør ikke anvendes uden brug af spacer

Det er vigtigt at tage højde for det inspiratoriske flow ved valget af inhalator, herunder det inspiratoriske flow i forbindelse med en forværring, da påkrævet inspiratorisk flow er forskelligt fra inhalator til inhalator. Såvel børn som forældre har behov for en grundig vejledning i den/de valgte inhalatorer og for at træne inhalations teknik jævnligt (3,4,5).

Anvendelse af samme slags device til alle patientens inhalationspræparater forbedrer muligheden for at opnå god inhalationsteknik (6,7) og for at tjekke denne ved de opfølgende besøg. Ved skift af device er der øget risiko for dårlig inhalationsteknik og behov for grundig instruktion (8). Desuden har patientens præference betydning for såvel inhalationsteknik som for adherence. (1,5)

Med korrekt inhalationsteknik opnås den størst mulige lungedeponering, og dermed den bedst mulige effekt af behandlingen. Korrekt inhalationsteknik medfører endvidere færrest mulige gener i mundhulen.

Førskolebørn kan ikke bruge spray uden en spacer, blandt andet fordi det er svært for dem at koordinere inspirationen med affyring af sprayen (1,2,4,5,9). Selv ved brug af spray med spacer er mængden af inhaleret medicin, og dermed mængden af medicin, der når de nedre luftveje, meget variabel hos mindre børn (10). Dette kan måske forklare variationen i effektivitet, selv om familierne trænes i at anvende spaceren korrekt.
Ved brug af spacer med maske afhænger mængden af medicin, der inhaleres til luftvejene af en kombination af pMDI formuleringen og brug af en antistatisk spacer med fleksibel tætsluttende ansigtsmaske (11). Hvis barnet græder, er det sandsynligvis kun en lille del af medicinen, der når de nedre luftveje.

Ved brug af spacer anbefales at der, efter at sprayen er rystet, affyres et pust i spaceren af gangen, og at barnet tager 6 rolige vejrtrækninger (tidal ånding) (12,13).

Skolebørn kan, afhængig af alder, evner og individuel træning bruge alle typer af inhalatorer. Det er dog sværest at anvende en almindelig spray uden spacer korrekt og derfor anbefales til denne aldersgruppe spray med spacer og mundstykke eller pulverinhalator (1,2,5). Der er behov for træning i at anvende inhalatoren korrekt inklusiv træning af inhalationsteknik (14-16). Endelig skal familierne instrueres i rengøring og vedligeholdelse af spacer/inhalator.

Vigtigt ved valg af inhalationsdevice

- Barnets inhalationsteknik på det pågældende device
- Barnets præference tages med i betragtning
- Der anvendes så vidt muligt samme slags device til al barnets inhalationsmedicin
- Der undlades så vidt muligt skift af device
- Grundig instruktion i anvendelse af det pågældende device er nødvendig
- Inhalationsteknik skal tjekkes jævnligt

Vigtigt ved valg af spacer og maske

- Spacer
    - Spacerens bagstykke skal passe til den valgte inhalationsspray (pMDI) og ikke være for eftergiveligt. Der må ikke være utæthed
    - Plastik eller metal
    - Vægt, længde og balance (af praktiske hensyn)
    - Statisk elektricitet
- Maske og/eller mundstykke
    - Skal der anvendes mundstykke eller maske?
    - Masken skal slutte tæt til ansigtet
    - Dead space volumen skal være minimal
    - Form og materiale (fleksibel/gennemsigtig)
- Ind- og udåndingsventil
    - Modstand ved ind – og udåndingsventiler skal være lav

Tjek af inhalationsteknik

- Lad patienten demonstrere sin inhalationsteknik
- Vis korrekt inhalationsteknik og korriger specifikke fejl, der identificeres
- Lad patienten gentage demonstrationen for at tjekke, at teknikken er forstået
- Om nødvendigt, gentag instruktionen til alle trin er forstået

Hyppige fejl og problemer med inhalations teknik

- Fejl ved klargøring af spacer/inhalator
- Glemmer at ryste sprayen/ pulverinhalatoren
- Flere pust af gangen i spaceren
- Sprayen passer ikke korrekt i spacerens bagstykke
- Hurtig overfladisk vejrtrækning
- Spaceren defekt
- Udånding i pulverinhalator
- Utilstrækkelig langt indsug fra pulverinhalator
- Problemer med at holde vejret efter fuldendt inhalation ved brug af autohaler

Forkert anvendelse af en inhalator kan medføre utilstrækkelig mængde medicin i luftvejene, hvilket er associeret med forværring af astma kontrol (17). Ved inhalationssteroid kan dårlig inhalationsteknik tillige betyde øget risiko for lokale bivirkninger såsom hæshed. Manglende rensning af munden efter en inhalation vil øge risikoen for oropharyngeal svamp grundet deponering af steroid i mund og larynx.

Device	Indholdsstof	Anvendelse	Rengøring
Spray med spacer +/- maske	Beclometason-HFA Fluticasonpropionat Fluticasonpropionat/salmeterol Fluticasonpropionat/formoterol Salbutamol Salmeterol Formoterol (Ciclesonid)	Rystes, 1 pust, 6 indåndinger	Spacerens enkelte dele vaskes i sulfovand og lufttørres. Masken vasken i sulfovand og aftørres.
Turbuhaler	Budesonide Formoterol Terbutalin Budesonide/formoterol	Låget skrues af og inhalatoren holdes lodret og drejes til klik inden der suges mens der holdes fast på det rillede bundstykke. Efter inhalationen drejes inhalatoren den modsatte vej i lodret position og låget påskrues	Mundstykket aftørres med en tør klud efter hver inhalation
Easyhaler	Budesonid Formoterol Budesonid/formoterol Beclometason-dipropionat Salbutamol	Hætten tages af mundstykket. Inhalatoren rystes lodret inden den klikkes og der suges. Hætten påmonteres. Det kan anbefales at opbevare Easyhaler i den tætsluttende boks som følger med inhalatoren.	

Diskus	Fluticasone-dipropionat Salbutamol Salmeterol Fluticasone/Salmeterol	Inhalatoren åbnes ved at fingergrebet skubbes i bund til det siger klik. Derefter skubbes dosisknappen i bund til det siger klik. Sug fra mundstykket og hold vejret i ca. 10 sec. Luk inhalatoren.	
Autohaler	Beclometason-HFA Salbutamol	Mundstykket fjernes. Håndtaget løftes op indtil det bliver stående mens autohaleren holdes lodret. Ved indsug høres et klik når sprayen affyres ind i munden. Hold vejret.	
Twisthaler	Mometasone furoate	Inhalatoren holdes opret mens den hvide hætte drejes mod uret. Sug og hold vejret. Hættens drejes med uret samtidig med at den presses ned indtil klik lyd. Pil på hætten står nu ud for tællervinduet.	
Relvar Ellipta	Fluticasonfuroate/vilanterol	Hætten åbnes og trækkes ned indtil klik høres. Sug og hold vejret og skub hætten tilbage.	

Referencer:

1. Haughney J, Price D, Barnes NC, Virchow JC, Roche N, Chrystyn H. Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. Respir Med Sept 2010,; 104 (9): 1237-45
2. Pedersen S, Dubus JC, Crompton GK. The ADMIT series-issues in inhalation therapy. 5) Inhaler selection in children with asthma. Prim Care Respir J Sept 2010;19(3): 209-16
3. Lavorini F, Levy ML, Corrigan C, Crompton G. The ADMIT series- issues in inhalation therapy 6) Training tools for inhalation devices. Prim Care Respir J Dec 2010; 19(4): 335-41
4. Lavorini F, Usmani OS. Correct inhalation technique I s critical in achieving good asthma control. Prim Care Respir J Dec 2013 ; 22(4): 385-6
5. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. Respir Med Jan 2013 ; 107(1): 37-46
6. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv Oct 2010; 23(5): 323-8
7. Van der Palen J, Kelin JJ, van Herwaarden CL, Zielhuis GA, Seydel ER. Multiple inhalers confuse asthma patients. Eur Respir J Nov 1999; 14(5): 1034-7
8. Hagmolen of ten Have W, van de Berg NJ, Bindels PJ, van Aalderen WM, van der Palen J Assessment of inhalation technique in children in general practice: increased risk of incorrect performance with new device. J of Asthma Jan-febr 2008; 45(1):67-71
9. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard Het al. Definition, assessment and tteatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Resp J 2008;32:1096-1110
10. Schultz A, Sly PD, Zhang G et al. Incentive device improves spacer technique but not clinical outcome in preschool children with asthma. J Pediatr Child Health 2012;48:52-6
11. Ditcham W, Murdzoska J, Zhang G et al. Lung Deposition of ^{99m}Tc-Radiolabeled Albuterol Delivered through a pressurized Metered Dose Inhaler and Spacer with Facemask or Mouthpiece in Children with Asthma. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2014; 27(S1): S63-S75
12. Schultz A, LeSouef TJ, Venter A et al. Aerosol inhalation from spacers and valved holding chambers requires few tidal breaths for children. Pediatrics 2010;126:e1493-8
13. Laube BL, Janssens HM, de JonghFHC et al. What the pulmonary specialist shuld know about the new inhalation therpies. Eur Respir J. 2011;37: 1308-1417
14. Ram FS, Brocklebank DD, White J et al. Pressurised metered dose inhalers versus all other hand-held inhaler devices to deliver beta-2-agonist bronkodilators for non-acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2002, Issue 2:CD002158
15. Sleath B, Ayala GX, Gillette C et al. Provider demonstration and assessment of child device technique during pediatric asthma visits. Pediatrics 2011;127:642-8
16. Basheti IA, Bosnic-Anticevich SZ, Armour CL, Reddel HK. Checklists for dry powder inhaler technique: a review and a recommandations. Respir Care 2014;59(7):1140-54
17. Melani AS, Bonivia M, Cilenti V et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respir Med. 2011;105:930-8

Bilag 10 - Astma Diagnostik hos børn

Astma definition
"Astma er en heterogen sygdom, som sædvanligvis karakteriseres ved kronisk luftvejsinflammation. Sygdommen er anamnestisk defineret ved luftvejssymptomer som hvæsen, åndenød, trykken for brystet og hoste, der varierer over tid og i intensitet, samt påvist nedsat og variabel ekspiratorisk luftflow."

Symptomer
Karakterisk for børn med astma er:

- Anfaldsvis generende vejrtrækningsbesvær, hvæsen, åndenød og hoste
    - Symptomerne tillægges lige stor vægt i vurderingen og typisk optræder flere symptomer samtidig
- Hoste eller besværet vejrtrækning ved fysisk aktivitet, evt. blot nedsat aktivitetsniveau
- Hoste om natten og i forbindelse med forceret ekspiration ved gråd og latter
- Prolongeret hoste efter forkølelser særligt om natten og ved fysisk aktivitet
- Symptomerne ledsages ofte af humørsvingninger og træthed

Provokerende faktorer
Astmatiske symptomer kan udløses af:

- Luftvejsinfektioner (hyppigste årsag hos småbørn <5 år)
- Allergi (sjældent hos småbørn, men hyppigere hos skolebørn>5 år)
- Fysisk anstrengelse
- Uspecifikke irritanter i luften især tobaksrøg, men også mados, stearinlys, forurening m.m., samt koldt og fugtigt vejr

Co-morbiditet

- Børn med atopisk dermatitis og især fødevareallergi har øget risiko for at få astma
- Mange børn med astma har samtidig allergisk rhinit og omvendt, og symptomerne forveksles ofte, idet allergisk rhinit også kan give hoste

Familiær disposition
Børn med astma har ofte familiær disposition til astma og allergiske sygdomme

Diagnostik
En astma diagnose hos børn stilles primært på basis af **1)** karakteristiske symptomer i en mængde og intensitet, som er indgribende på barnets daglige gøremål; **2)** påvirket og variabel luftvejsobstruktion; **3)** respons på behandling; samt **4)** evt. påvist bronkial hyperreaktivitet og udelukkelse af differentialdiagnoser.

Den objektive undersøgelse inklusiv lungestetoskopi tjener primært til at udelukke differentialdiagnoser og kan ofte hverken bekræfte eller udelukke børneastma.

Hos større børn, fra skolealderen ≥6 år indgår spirometri og reversibilitetstest som led i udredningen af astma.

Hos småbørn som ikke kan medvirke til lungefunktionsundersøgelse kan diagnosen være vanskelig at stille. I denne aldersgruppe er det især symptomerne, sværhedsgraden og effekt af behandlingsforsøg der er afgørende for diagnosen. Småbørn (<5 år) med "astmatisk bronkitis" bør betragtes og behandles som småbarnsastma hvis de har svære / hyppige / vedvarende symptomer og behov for ICS.

Astmadiagnose hos børn≥6 år

- **Karakteristiske lungesymptomer** dokumenteres bedst ved at udlevere en astma dagbog, hvor forbrug af β2-agonist og evt. PEF også registreres i 2-3 uger.

- **Lungefunktion** dokumenteres ved
  - *Spirometri*, hvor nedsat FEV1, reduceret FEV1/FVC ratio, og især stigning i FEV1 ≥12 % efter inhalation af β2-agonist (reversibilitetstest) er diagnostisk for astma forudsat god teknik. En normal spirometri udelukker dog ikke astma.
  - ≤*Peak flow monitorering*, hvor variation ≥ 20 % målt hjemme morgen og aften (især med laveste værdier morgen) over 2-3 uger er karakteristisk, mens fravær af variabilitet ikke udelukker astma. Pålideligheden af PEF hjemme-målinger er afhængig af ensartet patient teknik ved hver måling samt høj patient motivation.

- **Diagnostisk behandlingsforsøg** udføres ved at monitorere symptomer, behov for β2 agonist og PEF i dagbog, samt måle lungefunktion før og efter behandling med moderat dosis ICS i ca. 8 uger. Der indledes med monitorering i 4 uger inden behandlings-forsøget og symptomer og lungefunktion sammenlignes før, under og efter ICS behandling. Bedring på behandling og genopstået af symptomer efter ophør med behandling (dog ofte først efter uger–måneder) er karakteristisk.

- **Bronkial hyperreaktivitet** understøtter en astmadiagnose og kan undersøges ved provokation med *kold luft, mannitol, metacholin eller standardiseret løbetest* på børneafdeling eller i speciallæge praksis. Fald i FEV1≥12 % efter standardiseret løbetest anses for positivt. Egen læge kan evt. lave løbetest med måling af FEV1 og PEF før og efter frit løb, denne test kan støtte, men ikke afkræfte diagnosen.

- **FeNO** er et mål for eosinofil luftvejsinflammation og har ikke en sikker diagnostisk plads.

Astmadiagnose hos børn≤5 år

Principperne for udredning er de samme som for større børn bortset fra at der sædvanligvis ikke kan måles lungefunktion (Spirometri) rutinemæssigt. Astmadiagnosen hos småbørn beror derfor primært på symptomer og respons på behandling.

- **Karakteristiske lungesymptomer** dokumenteret bedst ved hjælp af dagbog

- **Diagnostisk behandlingsforsøg** kan gøres med
  - *Inhaleret β2-agonist efter behov*, hvor manglende effekt dog ikke udelukker bedring af antiinflammatorisk behandling med ICS
  - *ICS i 8 uger* (se ovenstående), hvor følgende kan anvendes som rettesnor for at indlede en behandlingstest:
    - Vedvarende symptomer ≥4 uger
    - Recidiverende symptomer ≥5 episoder inden for 6-12mdr
    - Svære / indlæggelseskrævende symptomer

- **Lungefunktion** (luftvejsmodstand) kan evt. måles fra 2-3 års alderen i *helkropspletysmograf*, hvor sRaw>1.6 samt >30 % fald i sRaw efter b2-agonist er karakteristisk.

Allergiudredning:

Alle børn med vedvarende behandlingskrævende astmasymptomer bør - uanset alder - have foretaget allergiudredning med priktest og/eller allergenspecifikt IgE. Der er ingen nedre aldersgrænse for allergitestning, men man bør vurdere hvilke allergener det er relevant at

teste for. Hos større børn er det oftest relevant at teste for standard inhalationspanel, hvorimod det hos småbørn oftest er tilstrækkeligt at teste for husstøvmider, hund og kat samt andre allergener barnet hyppigt eksponeres for.

Bilag 11 - Vurdering af primære studier

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
Ducharme F.M, N Engl J Med 2009. (15)	Rent børnestudie Ja Subpop: Ja Prospektivt	10 dgs. 750 µg BID FP vs placebo BID Inhalation over 6-12 mdr N=129 børn, 1-6 år	Rescue oral corticosteroid OR= 0.49 CI: 0,3-0,83 750 ug BID mindsker forbrug af PO steroid ift placebo	Ja	Nej	Nej	Nej	Lavt	Ingen Støtter at periodevis højdosis ICS har effekt på virusinduceret hvæsen. Dog vanskeligt at gennem-skue klinisk relevans
Papi A. et al, Allergy, 2009 (16)	Rent børnestudie Ja Subpop: Ja Prospektivt Multicenter 19 sites	12 ugers beh, forstøverbeh, 400 µg BDP BID +2500 µg SALB prn vs placebo BID + 800 µg BDP/1600 µg SALB Komb vs placebo BID+ 2500 µg SALB prn	Symptom fri dage symptomscore 61 % symptomfri dage med SABA prn stiger til 70 % på fast ICS P=0,034	Ja.	Ja	Nej	Ja	Moderat	Symptom fri dage øges med fast ICS

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
		Multicenter 19 sites N= 283 børn, 1-4 år							
Zeiger R.S. et al N Engl J Med, 2011 (12)	Rent børnestudie Ja Subpop: Nej Prospektivt Multicenter 7 sites	BUD nebulis 1 mg BID i 7 dg vs BUD 0,5 mg natlig i 1 år N=278 børn 12-53 mdr	Forværring der kræver peroral steroid Sekundære: Tid til eksacerbation beh. Svigt wheeze rate Related healthcare utilization vækst Odd ratio 0,97 (0,76-1,22) vs. 0,95 (0,75-1,20) Ingen forskel efter 1 år	Nej	Nej	Ja	Ja	Moderat	Adresserer ikke PICO fordi der kun undersøges Intermitter ende versus fast behandling emd nebulis ICS Inkonklu-sivt

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
Szefler SJ Allergy Clin Immunol Pract. 2013 (18)	Rent børnestudie Ja Subpop: Ja (2-4 år ud af gruppe på 2-8 år) Multicenter sites ukendt Prospektivt	Neb BUD 0,5 mg vs 4 mg tb montelukast OD 52 uger N=202 børn (2-4 år) Mild persistent asthma	Tid til første tillæg af astmapræparart for mild eller svær astma forværring over 52 ugers periode Sekundære: Tid til det første tillægs af astmapræparart målt ved 12. og 26. uge og forekomsten af mild og svær forværring.	Ja	Nej	Nej	Nej	Lavt	Ingen klinisk relevant effekt forskel, både effekt af monte-lukast og ICS ligeværdigt 2-4 år børn; men ICS givet nebulisere.
J.De Blic Ped.all Immun 2009 (13)	Rent børnestudie Ja Subpop: Ja Prospektivt multicenter 46 sites	FP/SAL 50/100 BID vs FP 200 BID Via Discos, 12 uger N=321 børn 4-11 år,	PEF signifikant højere i FP/SAL gruppe med signifikant højere morgen PEF og signifikant flere ”rescue free days”, men ingen forskel på øvrige parametre Ingen forskel mellem de 2 grupper, som er	Ja	Nej	Ja	Ja	Lavt/ moderat	Støtter at LABA kan være ICS besparen-de

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
			kombination vs solo ICS						
Mäkelä et al Ann allergy astma Immun 2012 (20)	Rent børnestudie Ja Subpop: Nej, Prospektivt	8 uger FP/SAL 50/100 µg BID eller FP 100 µg BID eller SAL 50 µg BID, 4 uger. Børn med multi-faktor-udløst hvæsen, ingen sæsonsymp-tomer og ingen steroider i min. 6 mdr. N=105, 4-7 år	NO fald under alle beh SEM: LFU, symptomer. Kombi (P=0,02) FP (P=0,01) er bedre end LABA Kombi lille, men signifikant bedring i LFU P<0,05 Ingen forskel i symptomer i alle 3 grupper.	Nej	Nej	Nej	Ja	Lavt *0-5 årige	Støtter ICS moderat dosis, og desuden havde ICS/LABA vs. samme dosis ICS lidt bedre effekt på lungefunk-tion, men ikke på symptomer
Murray et al Allergy and asthma precee-dings,	Rent børnestudie Ja Subpop: Nej Prospektivt 2 sites	Kombi FP/SAL 100/50 µg BID vs FP 200 BID N= 24, 4-11 år	sRaw prædosis v. 6 uger sekundære: Spirometri FEV1 Bedre sRaw signifikant i kombi	Ja	Nej	Nej	Nej	Lavt	Støtter ICS/LABA vs. dobbelt dosis ICS på sRAW men ikke FEV1

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
2010 (21)			vs FP Ikke forskel i FEV1						
Kozer et al, Pediatrics, 2012 (17)	Rent børnestudie Ja Subpop: Nej Prospektivt Multicenter 3 sites	Montelukast Granula/tyggetablet 4 mg 12 uger eller placebo N=300 1-5 år	Antal og varighed af URI episoder Sekundære: Resp. Syst infektioner Antibiotika/antipyretisk forbrug Tab af instituionsdage/arbj dage Antal af URI 30,4 % vs 30,7 % o=0,83 Duration of URI: 7,4 vs. 6,1 p=0,37 Højere forbrug af antibiotika/antipyretisk i aktive gruppe	Ja	Nej	Nej	Nej	Lavt	Adresserer ikke PICO Irrelevant

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
Valovirta E, Ann Allergy Asthma Immunol, 2011 (11)	Rent børnestudie Ja Subpop: Nej Prospektivt Multicenter 111 sites	Placebo vs. montelukast 4mg daglig eller intermitterende Granula/tyggetabl (børn >5 år 5 mg) 52 uger 1771 børn, 6mdr -5 år med episodisk astma	Astma episoder, anfald (beh.krævende indlæggelse, akut modtagelsesvisit, behov for oral/rectal/inhal steroid Sekundære Symptomer 3 dg før exacerbation – Forskel i montelukast regime Ingen signifikant forskel mellem dgl eller intermit. Montelukast i antallet af astma episoder. Daglig montelukast reducerer symptomer over 12 dg vs. placebo (p=0,045) SABA forbrug reduceret Ved dgl og intermit.	Ja	Nej	Nej	Nej	Lavt	Ingen forskel på effekt af fast eller intermitte-rende behandling med montelu-kast

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
			Beha ndling						
Costa-Katz CL., et al. Acta Paediatr. 2012 (23)	Ren børnestudie: Ja Prospektivt	4 uger BDP, pMDI på Vortex spacer 100µg BID/placebo cross over dobbelt blindet. Mild astma (kontrolleret/del vis kontrolleret) N=21 børn, 3-7 år	PD20-FEV1 Øgning i PD20 P<0,001 4 ugers BDP behandling reducerede den bronkiale hyperreaktivitet	Nej	Nej	Ja	Ja	Lavt	Støtter behandling med ICS lav dosis
Baek H. et al Allergy, Asthma and Immunol. Research. 2013	Ren børnestudie: Ja Prospektivt Subpop: Ja 24 børn:6-18 år	Montelukast 5-10mg vs. Fluticason propionat (ukendt dosis) 4 uger Mild-Moderat astma. Anstrengelses udløst	Anstrengelsestest LTE_4/FE_{NO} effekt af montelukast som forebyggende behandling for maksimum nedsættelse af FEV1 efter anstrengelse	Nej	Nej	Ja	Ja	Meget lavt	Montelu-kast mindre fald end FP ved løbetest Støtter effekt af LTRA på anstrengel-ses astma

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
(24)		bronkokonstriktion N=24 alder 6-18år	signifikant højere end for FP. P=0,02						
Stanford RH. Journal of J Asthma Allergy 2013 (28)	Ren børnestudie: Ja Subpop: Nej Retrospektivt database	747 matchede par af FP/SAL og ICS + montelukast patienter Baseline match. N=3001, 4-11 år	Hospitalisering Costs Lavere omkostninger (150 $/mdr.) og mindre hosp. rate (Δ3 %) blandt ICS+LABA grp vs. ICS+montelukast grp	Ja	(Nej)	Ja	NA	Meget lavt	Studiet støtter at ICS+LABA er mere effektivt end ICS+ LTRA
Corren J. Respiratory Medicine. 2013 (25)	Ren børnestudie: Nej (≥12år) Subpop: Ja 7 % 41 er 12-18 år ingen subgruppe analyse	Effekt og sikkerhed af FP/FOR 250/10 µg BID Single aerosol inhaler med individuelle komponenter (FP 250 µg BID FOR 10 µg BID Moderart-svær N=556	FEV1	Nej	Nej	Nej	Nej	Lavt *6-12 årige	Studiet støtter at der er bedre effekt af høj dosis ICS/LABA vs. Samme dosis ICS på FEV1 men ikke på

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
	Prospektivt								symptomer
Mäkelä MJ. Ann Allergy Asthma Immunol 2012 (20)	Ren børnestudie: Ja Subpop: Nej Prospektivt	8 uger FP/SAL 50/100 µg BID eller FP 100 µg BID eller SAL 50 µg BID, 4 uger. Børn med multi-faktor-udløst hvæsen, ingen sæsonsymptome r og ingen steroider i min. 6 mdr. N=105, 4-7 år.	NO fald under alle beh SEM: LFU, symptomer. Kombi (P=0,02) FP (P=0,01) er bedre end LABA Kombi lille, men signifikant bedring i LFU P<0,05 Ingen forskel i symptomer i alle 3 grupper.	Nej	Nej	Nej	Ja	Lavt *6-12 årige	Støtter ICS moderat dosis, og desuden havde ICS/LABA vs. samme dosis ICS bedre effekt på lungefunk-tion, men ikke på symptomer
Arun JJ. BMC Pediatr. 2012 (42)	Ren børnestudie: Ja Subpop:Nej Prospektiv	BUD/FOR(dosis 200 µg/12 µg) +placebo Vs. BUD(dosis 200 µg)+SAL (dosis 200 µg); MDI + spacer Mild akut	Primære effektmål: FEV1 1,5,15,30 og 60 min post studie medicin FEV1: ingen forskel. Signifikant effekt ved 1 min for	Nej	Ja	Ja	Ja	Moderat *6-12 årige	Støtter SABA vs. LABA ved eksacerbati oner på FEV1

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
		forværringer, baseline FEV1 55/58 % af forventet N=90 ,5-15 år	begge behandlinger (6 % forøgelse)						
Lenney W. Et al., Health Technol Assess, 2013. (36)	Rent børnestudie Ja Prospektivt Multicenter (12 sites), 48 uger,lukket for tidligt på grund af for lille rekrutering	FP 100µg BID vs FP/SAL 100/50µg BID vs FP 100µg BID +montelukast 5mg N=63, kun 38 gennemførte. Alder: 6-14 år Sværhedsgrad 3-4	Reducering af forværring. Ikke significant forskel i forværring. (P=0,98) QoL er øget I alle 3 grupper	Nej	Ja	Nej	Nej	Meget lavt	Ingen
Duong, M. Et al., All Clin Immunol, 2012 (30)	Rent børnestudie: Nej. Prospektivt	Montelukast vs montelukast + BUD 200 BID vs BUD 200 BID vs	Effekt på anstrengelses udløst astma. Alle aktive behandlinger,	Ja Drop out: 36 %	Ja	Ja	Ja	Meget lavt	Ingen

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
		placebo 4x2 uger + tre 4-ugers washout N=16 Alder: 11/16 <18 år Sværhedsgrad 2	men ikke placebo, reducerde det maksimale fald af FEV1. Igen signifikant forskel mellem behandlingerne AUC forbedres mere med Bud + M i forhold til andre behandlinger. (BUD: 8 % (95 % CI:1;15) Montelukast: 11 % (95% CI:4;18) montelukast +BUD:12 % (95 % CI:3;12) p>0,05)						
Jentzsch, NS. Et al., Respir Res, 2012. (50)	Ren børnestudie: Ja	BDP-CFC-MDI+spacer 250 BID (+250) or 250+500 (+250) n=7 12 mdr compliance	Adherence rate to achieve asthma control Adherence rate var associeret til	Ja	Nej	Nej	Ja	Lavt	Ingen

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
	Sværheds-grad 3-4	elektronisk N=102 Alder: 5-14 år	+/- kontrol efter 4,8 og 12 mdr (p<0.001). Efter 12 mdr var adh=50 % hos børn med kontrol vs 31 % hos ukontrolleret						
Patel M., et. al.,Clin Exp Allergy, 2013. (67)	Ren børnestudie Nej Sværheds grad 4 Prospektivt studie, men studiet ikke oprindeligt designet til aktuelle endpoint OBS ikke effektstudie	(Bud/For 400/12 MDI+pn) vs Bud/Fo 400/12 + salbutamol pn n=152 24 uger (5 sites) compliance elektronisk N=303 Alder: 16-65 år, gennemsnit 42.6 år	Brug af salbutamol doser i de 2 første uger og risiko for forværring, dårlig kontrol og ekstremt salb overforbrug. >2salb/dag (mean)var en signifikant predictor for astma exac: OR 1.24 dårlig kontrol :OR 1.13 salb overforbrug OR: 2.73	Nej	Nej	Ja	Ja	Lavt	Brug af β2-agonist pn bør indgå i vurdering af astmakon-trol Bud/For pn. Ikke indikation <18 år Inklusivt for PICO

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
Murray JJ. et al. , Open Respir Med J., 2011 (31)	Ren børnestudie Ja. Sværheds grad:2 persisterende astma, daglig ICS for min 4 uger, FEV1 70-95 %, 15 % fald i FEV1 ved løbetest 2-4 ugers run-in med åben label FP 100 BID	FP/Salm 100/50 BID DPI vs FP 100 BID DPI N=231 Alder: 4-17 år, gennemsnit 11,5 år.	max % fald i FEV1 efter exercise udfordring Begge beh beskytter mod fald i FEV1 Ingen signifikant % fald i FEV1 mellem grupper efter 4 ugers behandling 9.9 % vs 11.1 % p=0.158	Nej	Ja	Ja	Nej	Moderat/ højt.	Studiet tyder på at det at tillægge LABA ikke havde bedre effekt på hyper reakti-vitet end ICS alene
Pearlman DS et. al., Clin Ther., 2013 (26)	Børn og voksen: Ja: +12 år 12 til 17år N=40 Subpop: Nej sværhedsgrad 2-4 Prospektivt multicenter (43 centre)	FP/FOR 100/10 BID HFA pMDI vs FP 100 BID HFA pMDI vs FOR 10BID HFA pMDI 12 uger N=357 Alder:12-17 år	FEV1 astma-eksacerbationer PEF symptom-score rescue-med udgår på grund af manglende effekt og Bivirkninger Effekt af FP/FOR på predosis FEV1 versus FOR:	Ja,	Nej	Ja	Ja	Lavt	Studiet støtter at der er bedre effekt af moderat dosis ICS/LABA vs. samme dosis ICS på FEV1 men ikke på symptomer Studiet taler imod at

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
		(n=40)	0.118L [95 % CI,0.034–0.201] P= 0.006 og ændring i predosis sammenlignet med 2 timers postdosisFEV1 versus FP:0.122 P=0.004.						anvende LABA som monoterapi
Bodzenta-Lukaszyk A. et. Al., Curr Med Res Opin., 2013 (49)	Børn/voksen: Ja:+12 12-17 år:n=40 Subpop: Nej Sværhedsgrad: 2-4 Prospektivt	FP/FOR 100/10 BID pMDI +spacer vs FP100pMDI+ spacer+ FOR 12DPI BID og FP/FOR 250/10 BID pMDI+spacer vs FP 250pMDI+spacer+ FOR 12DPI BID multicenter (41 sites) 12 uger	FEV1 postdosis day 84 Non-inferiority af FP/FOR kombination mod FP+FOR blev demonstreret som den nedre grænse af limit 95 % CI for behandlings forskel var 0.148 L (95 % CI: 0.148, 0.081)	Nej	Nej	Ja	Ja	Lavt	Ingen forskel på om ICS+LABA gives i et komb-præp eller hver for sig

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
		N=210 Alder: 12-17år (n=40)							
Corren J J. Respir Med., 2013 (25)	Rent børnestudi Nej Børn/voksen: Ja 12-17 år:n=41 Subpop: Nej Sværheds grad: 3-4 Prospektivt	FP/FOR 250/10 BID (FP/FOR 100/10 BID) FP 250 BID FOR 10 BID Placebo BID pMDI 12 uger DBPCRT N=557 Alder: 12-17 år (n=41)	i) FEV1 pre-dosis ved baseline til pre-dosisuge 12 (FP/FOR 250/10 vs. FOR), ii) FEV1 pre-dosis ved baseline til 2 timer post-dosis ved uge 12 (FP/FORl 250/10 vs. FP), iii)ophør på grund af mangel på effekt (FP/FOR 250/10 vs. Placebo FP/FOR 250/10 BID. var superior til de individuelle komponenter og placebo for de 3 primary outcomes dvs bedre end FOR mht predose FEV1 og bedre	Nej,	Nej	Nej	Ja	Lavt *13-17 årige	Høj dosis FP/FOR var bedre end placebo og bedre end samme dosis FP og bedre end samme dosis FOR. Støtter højdosis ICS/LABA vs. højdosis ICS

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
			end FP mht postdose FEV1 og bedre end place mht ophør						
Bodzenta-Lukaszyk A., J Asthma., 2012 (45)	Ren børnestudie Nej. Subpop: nej prospektivt Sværheds grad: 3-4	FP/FOR HFA pMDI 250/10 BID (n =140) or BUD/FOR DPI 400/12 BID (n=139) 12 uger N=279 randomiseret: 261 gennemførte. Alder: 14-79, mean 49 år. Multi centre, 26 sites	Ændring i FEV1 (predosis FEV1 Fra baseline til uge 12) Ingen forskel FP/FOR var non-inferior ift BUD/FOR: 0.164L vs 0.207L	Ja	Ja	Ja	Ja	Lavt	I studiet ingen forskel på effekt af FP/FOR og Bud/FOR
Nathan RA., et. Al. BMC Pulm Med 2012 (43)	Ren børnestudie Nej Ingen subpop i 12-18 år gruppen men	12 weeks 4 groups: fluticasone/formoterol 100/10 µg x2 vs FP 100 µg x2	i) FEV1 Komb vs FOR ii) FEV1 Komb vs FP iii) Ophør pga mangel på effekt vs. Placebo	Ja	Ja	Ja	Ja	Lavt	FP/FOR bedre end placebo

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
	adolescents ens i de 4 grupper Sværheds grad:4	vs FOR 10 µg x2 vs placebo x2 N=475, 367 gennemførte. Alder: 12-18 år (7 % n=33) Multicenter 59 sites	FEV1 fra pre-dosis ved baseline til pre-dosis ved uge 12 (en sammenligning af FP/FOR versus FOR alone FP/ FOR komb ændring i pre-dosis FEV1 sammenlignet med FOR (Least Squares (LS) mean treatment difference: 0.101 L; 95 % Confidence Interval (CI): 0.002, 0.199; p = 0.045) gennemsnitlig ændring I FEV1 fra pre-dosis ved baseline til 2 timers post-dosis ved uge 12 FP/FOR vs FP (LS						

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
			mean treatment difference: 0.200 L; 95% CI: 0.109, 0.292; p < 0.001).						
Pertseva T, et. al. Curr Med ResOpin, 2013 (44)	Ren børnestudie Nej da >12 y Subpop: Ingen børn-adoles subgruppe analyse. prospectivt Sværheds Grad 3	FP/FOR HFA MDI 250/10 BID vs SKP FP 250 BID MDI vs GSK FP. 250 BID MDI N=368 Alder: 13 % adoles +placebo inhaler 68 sites EU, South America, US	Ændring i FEV1 baseline (uge 0) til predosis til 2 timer post-dosis uge12 FP/FOR significant superior til SKP FP. The least squares (LS) gennemsnitligt 0.161 L (95 % CI: 0.078, 0.245, p<0.001). FP/FOR superior ved efficacy mod FP (LS mean difference=0.185 L, 95 % CI: 0.102, 0.268, p<0.001).	Ja	Ja	Ja	Ja	Lavt	Ingen

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
Cukier A. et. al., Respir Med, 2013 (46)	Ren børnestudie Nej Subpop: Ja men ingen subgruppe analyse prospektivt Sværhedsgra	12 ugers fixed kombination af FP + FOR(FP/FOR) 250/12 BID administeret via (DPI) versus kombination af BUD plus FOR (BUD/FOR) 400/ 12 BID. DPI 2-week run-in N = 196 Alder: 12-65 år. 19.9 % Adolescents 69% caucasians	non-inferiority af PEF Morgen PF non-inferiority FP/FOR superior til BUD/FOR (FEV1) (p< 0.01) and asthma control (p < 0.02) PF øget i begge grupper FP/FOR: 24.3 (p<0.05) BUD/FOR: 11.5 (p<0.05) ingen signifikant forskel mellem grupper non-inferiority blev demonstreret FEV1 blev øget	Ja	Nej,	Nej	Ja	Moderat	Ingen forskel i studiet på FP/FOR og BUD/FO

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
			mere FP/FOR gruppen end BUD/FOR 5.4 vs 0.9 p<0.01						
Woodcock, A. et. al., Chest., 2013 (47)	Ren børnestudie Nej ingen adolescent subgruppe analyse antallet af børn/unge ikke dokumeteret >12 år med persisterende astma ukontrolleret på medium dosis ICS Sværheds grad: 3-4	FF/VI 100/25 mg x1 aften ELLIPTA (GSK)DPI vs FP/SAL 250/50 BID through DISKUS/ACCUHALER 24 uger 358/357 gennemførte N =806 Alder: 12-80 år	FEV1 efter 24 uger FF/VI (341 mL) and FP/SAL (377 mL); the adjusted mean behandlings forskel var ikke statistisk signifikant (-37 mL; 95 % CI, - 88 to 15, *P* = 0.16	Nej	Ja	Ja	NA Nyt lægemid del	Moderat	Ingen forskel i studiet på FF/VI og FP/SAL

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
Busse WW., et. al. Thorax. 2013 (48)	Rent børnestudie Nej Subpop: Nej ingen adolesc subgruppe analyse prospektivt Sværhedsgrad3-4	FF/VI 100/25 eller FF/VI 200/25 mg OD om aftenen eller FP 500 BID 52 uger N =503 randomiseret, 393 gennemførte. Alder: 12-18 år (16 %) mean (ITT population) 39år; 44 centre	Safety HR, ECG u-cortisol BP øjne Oral candidiasis/ oropharyngeal candidiasis var mere udbredt i FF/VI (6–7 %) endFP (3 %) signifikant cortisol suppression sås med FP sammenlignet med både FF/VI grupper ved uge12 og 28 men ikke ved uge 52	Ja	Nej	NA	NA	Høj	Ingen safety-problemer påvist for FF/VI
Vogelmeier C., et al. Clin Drug Investig, 2012 (40)	Ren børnestudie Nej Subpop: Ja, asiatisk.	BUD/FOR vedligeholdelse og efter behov behandling med SAL/FP efter behov SALB	tid til første svære eksacerbation tid til første svære eksacerbation signifikant forlænget	Ja	Nej	Ja	Ja	Meget lavt	Ingen

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
	Nej ingen adolesent subgruppe analyse ingen <18 i den ene grp Prospektivt Sværheds grad: 3-4	[FEV1 69.1 %) Multinational, 12-month study (N =2143), N =404 randomiseret patienter> 16 år	for vedligeholdelse plus as-needed BUD/FOR sammenlignet med SAL/FP plus as-needed SAL (log-rank p=0.024) Risiko for en første eksacerbation var reduceret med 44 % (hazard ratio 0.56; 95 % confidence interval [CI] 0.32, 0.95; p= 0.033) BUD/ FOR Risiko for svære eksacerbationer var signifikant lavere med vedligeholdelse plus p.n BUD/FOR(0.16/patient/year)						

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
			compared with FP/SAL plus SALB (0.26/patient/ year; treatment difference: rate ratio 0.62/patient/year [95 % CI 0.41, 0.94]; p = 0.024)						
Machado C. et. al., Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2012 (37)	Rent børnestudie: Ja Prospektivt Sværhedsgra dNA	FP/SAL eller BUD/FOR 4 uger N=30 Alder: 13-16 år	FEV1 før og efter 4 ugers anstrengelses og reversibilitets test før og efter Ingen forskel p=0.001 FEV1 eller EC	Ja	Nej	Ja	Ja	Moderat	Ingen forskel i studiet på FP/SAL og BUD/FOR
Spector SL., et. al., J Asthma., 2012 (38)	Ren børnestudie: Nej., sværhedsgra (3)-4 Prospektivt	BUD/FOR pMDI 160/4.5 2x2 vs BUD DPI 180 2x2 multicenter (46 centres) 12 uger	ændring i FEV1 Predose FEV1 øges mere med BUD/FOR end BUD 0.16L vs 0.07L p=0.008 Bedre forskel i symptom score,	Ja	Nej	Ja	Ja	Meget lavt	Ingen

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
		N=311 12-79 år, mean 39 år	brug af behov pn i BUD/FOR stigning i syst blodtryk i BUD/FOR grp 1.7mmHg (p=0.013)						
Brown RW., et. al., J Allergy Clin Immunol., 2012 (39)	Ren børnestudie: Nej, sværhedsgrad 3	BUD/FORpMDI 160/4.5 2x2 vs BUD pMDI 160 2x2 DBRCT multicenter (46 centres) 52wks N=742 Alder: 12-82 år, mean 37 år	Long-term safety profile Ingen predifinerede primary outcome færre med eksacerbationer i BUD/FOR gruppen: 29 vs 51 (p=0.006) Øgning i BUD/FOR.grp af FEV1, FVC og PF (p=0.013) og behov pn fri dage (p=0.003) og astma kontrol dage (p=0.006) men ikke for symptom fri dage	Ja	Nej	Nej	Nej	Meget lavt	Ingen

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
Patel M., et. al., Lancet Respir Med, 2013 (41)	Ren børnestudie: Nej Subpop: Nej sværhedsgrad 3-4	SMART vs standard fixed-dosisregime BUD/FOR MDI 400/12 BID BUD/FOR 200/6 pn vs BUD/FOR MDI 400/12 BID+1-2 SALB (100) pn N=303 24 uger N=NA Alder:16-65 år mean 41 år IQR 29-52 år	antal af deltagere med højbrugs episode af β2-agonist (>8 BUD/FOR eller >16 SALB) andel af deltagere med mindst en højbrugs episode af β agonist (84 [56 %] vs 68 [45 %], p=0.058 Få dage med højbrug I SMART gruppen (mean 5.1 days [SD 14.3] vs 8.9 days [20.9] p=0.01 SMART regimen resulterede øgning af ICS exposure (943.5 µg BUD per dag vs 684.3 µg BUD per dag men reducerer toral CS exposure (77.5 mg	Ja	Nej	Nej	Nej	Lavt	Ingen forskel på SMART vs fixed-regime Bud/For pn ikke indikation <18 år

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
			prednisone vs 126.6 mg prednisone p=0.011						
Bleecker ER., et. al., Ann Allergy Asthma Immunol., 2012 (32)	Ren børnestudie: Nej sværhedsgra 3-4	FF 100DPI OD vs FF 200DPI OD vs FF 300DPI OD vs FF 400DPI OD vs FP 250DPI BID vs placebo multicenter (144 centre) 8 uger N=622 Alder: 12-80, mean ca. 40 år	Ændring fra baseline i predosis FEV1 uge 8 alle aktive behandlinger øgede FEV1 (p<0.001) ingen dosisresponse for FF ingen forskel i 24h U-cortisol	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat	Ingen dosis-respons for FF i de undersøgte doser
Medley H., et. al., Clin Ther., 2012 (35)	Ren børnestudie: Nej Subpop: Nej. sværhedsgrad	FF 100 DPI OD,aften vs FF 100 DPI OD,morgen vs	ændring fra baseline i trough PEF gennem behandling morgen vs aften dosis	Ja	Nej	Nej	Nej	Moderat	Ingen

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
	varierende 15 % increase in PF after β2	FF 250 DPI OD,aften vs placebo multicenter (62 centre) 4 uger N=575 Alder: 16-55, mean 37 år.	mean ændring i trough PEF mellem FF100 morgen og aften= 13.4L (95 %CI: 2.3-24.4) Alle aktive behandlinger øgede trough PEF sammenlign med placebo Ingen signifikant forskel i FEV1						
Bateman ED., et. al., Respir Med., 2012 (34)	Ren børnestudie: Nej sværhedsgrad 2	FF 25 DPI OD vs FF50 DPI OD vs FF100 DPI OD vs FF 200 DPI OD vs FP 100 DPI BID vs placebo multicenter, 14 lande 8 uger	Ændring fra baseline i predosis FEV1 FF 50-200 signifikant. øgning i FEV1 ($p<0.05$), men ikke på FF25 og FP gjorde heller ikke. Dosis respons effekt observeret for alle FF	Ja	Ja	Ja	Nej	Moderat	Tyder på dosis-respons effekt af Ffi doserne 50-200 mikg

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
		N=598 Alder: 12-78 år, mean ca. 40 år.							
Busse WW., et. al. Thorax., 2012 (33)	Ren børnestudie: Nej, Subpop: Nej sværhedsgrad 3-4	FF 200 DPI OD vs FF 400 DPI OD vs FF 600 DPI OD vs FF 800 DPI OD vs FP 500 DPI BID vs placebo 8 ugers Multicenter N=627 Alder: 12-78 år, mean ca. 46 år.	Mean ændring fra baseline i FEV1 Alle aktive behandlinger var superior i forhold til placebo for FEV1 (p<0.001) flad dosis-respons kurve	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat/ højt	Flad dosis-respons kurve for de undersøgte FF-doser
Yousef E., et. al., Allergy Asthma Proc., 2012 (27)	Ren børnestudie: Ja sværhedsgrad 2-4 Prospektivt	x2 x4 x8 af Vedlige holdelses ICS 12 dage	Hyppighed af brugen af systemisk steroider. ingen signifikant forskel i	Ja,	Nej	Nej,	Nej	Lavt	Tilsyneladen de ingen effekt af at øge ICS-dosis ifm eksacer-bationer

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
		N=82 Alder: 2-17 år.	systemisk. steroid behov(n=4) P=0.725						
Arun JJ., et. al., BMC Pediatr, 2012 (42)	Ren børnestudie Ja, Sværheds grad: 2-3	BUD/FOR 200/12MDI+ spacer vs BUD200 MDI +SALBMDI 200 MDI+spacer N=90 Alder: 5-15 år.	FEV1 ved 1,5,15,30,60 min efter administration af studiemedicin Signifikant. effekt på FEV1 i begge grupper men ingen signifikant forskel mllem FOR og SALB p>0,05	Ja	Nej	Ja	Ja	Moderat *13-17 årige	Ingen forskel på den bronkidilaterende effekt af BUD/FOR og BUD+SAL
Castro-Rodriguez JA et al. Pediatrics 2009 (14)	AMSTAR vurderet							Højt	Støtter ICS behandling til førskole-børn med tilbage-vendende hvæsen/ Astma Eksacerba-tioner-

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
									Høj-signifikant effekt på symptomer og LFT
Castro-Rodriguez JA et al. Int. J of Pediatrics 2012 (19)	AMSTAR vurderet							Højt	ICS/LABA ikke bedre effekt end dobbelt dosis ICS på antal Eksacerba-tioner, men bedre LFT, nedsat behov for anfaldsbeh. Og bedre korttids-vækst Støtter steroidbe-sparende Effekt af tillæg af LABA til ICS

Forfatter Tidsskrift, år (reference)	Studie type/ subpopulation	Regime (sammenlign) dosering Adm. form Alder/antal/ Population	Outcome(s) P-værdi Odds Ratio (95 % CI)	Bias	Generali-serbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Klinisk betydning
Kramer S, et al Cochrane Database Syst Rev 2013 (29)	AMSTAR vurderet							Højt	Ingen forskel på CIC og dobbelt dosis BUD mht antal eksacerbationer og sympt CIC mindre effektivt end dobbelt dosis FP mth antal eksacerbationer men ikke sympt Støtter at CIC er ligeså effektivt som FP og som dobbelt dosis BUD