

Er guideline-defineret astmakontrol opnåelig? – sekundærpublikation

The Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) Study

Professor Søren Erik Pedersen

Syddansk Universitet, Forskningsafsnittet, og
Kolding Sygehus, Børneafdelingen

Resume

I et studium med 3.421 patienter med ukontrolleret astma blev det undersøgt, hvor mange der kunne opnå *guideline*-defineret astmakontrol. Signifikant flere patienter i behandling med salmeterol-fluticason (71%) opnåede astmakontrol end patienter, der blev behandlet med fluticason alene (59%). Patienter på salmeterol-fluticason opnåede kontrollen hurtigere og ved en lavere dosis inhalerede kortikosteroid end patienter, der modtog fluticason alene. Opnåelse af kontrol var forbundet med markante forbedringer i eksacerbationsraten og livskvaliteten. *Guideline*-defineret astmakontrol kan opnås hos de fleste patienter, og det bør være målet for astmabehandlingen.

Ifølge astma-*guidelines* bør kontrol over astmasygdommen og dens følgevirkninger i dagligdagen være målet med enhver astmabehandling [1]. Alligevel har man i talrige undersøgelser vist, at dette sjældent opnås i »det virkelige liv« [2]. Det rejser spørgsmålet om, hvorvidt astmakontrol, som det er defineret i *guidelines*, er for stringent og urealistisk [3]. Formålet med dette studie var at undersøge, i hvor høj grad astmakontrol som defineret i Global Initiative for Asthma (GINA)-*guidelines* i det hele taget er opnåelig og hos hvor mange patienter. Des-

uden undersøges det, om der er forskel på hos hvor mange astmakontrol opnås, hvis der behandles med hhv. kombinationsbehandling (salmeterol-fluticason-propionat) og inhalationssteroidbehandling alene (fluticasonpropionat).

Metode

GOAL var et etårigt randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppe studie, hvori man sammenlignede effekt og sikkerhed af kombinationsbehandling med salmeterol-fluticason-propionat med inhalationssteroid fluticasonpropionat alene hos patienter, hvis astma ikke var velkontrolleret. Hyppigheden af opnåelse af »velkontrolleret astma« (Tabel 1) blev anvendt som primær effektparameter. Hyppigheden af »total kontrol« (Tabel 1), den steroiddosis der krævedes for at opnå astmakontrol, tiden til første uge med astmakontrol, forbedring af livskvalitet, astmasymptomer, medicinforbrug, *peak flow* og FEV1 samt antal eksacerbationer var sekundære effektparametre. »Velkontrolleret astma« og »total kontrol« blev opnået, hvis patienterne opfyldte kriterierne i Tabel 1 i syv ud af otte på hinanden følgende uger.

Initialt blev medicinen givet i lavest mulige dosis tilpasset den dosis, patienterne fik, inden de indgik i studiet. Efter en periode på 12 uger blev dosis trappet op til næste steroiddosis, hvis patienten ikke havde opnået »total kontrol«. Hvis »total kontrol« derimod blev opnået på begyndelsesdosis, fortsatte behandlingen med denne dosis indtil studiets afslutning. Optrapningsperioden blev kaldt fase 1, og vedligeholdelsesfasen,

Tabel 1. Definitioner af »total kontrol« og »velkontrolleret astma« baseret på GINA-*guidelines*' mål for behandling. »Total kontrol« og »velkontrolleret astma« blev defineret ved ovenstående kriterier, der skulle være opfyldt i mindst syv ud af otte konsekutive uger.

	Mål for GINA/NIH	Total kontrol hver uge alle af	Velkontrolleret astma hver uge to eller flere af/alle af (•)
Dagsymptomer	Minimale (ideelt ingen)	Ingen	≤2 dage med symptomscore >1
Korttidsvirkende β ₂ -agonist brug	Minimale (ideelt ingen)	Ingen	Bruges ≤2 dage og ≤4 gange pr. uge
Morgen- <i>peak flow</i>	Nær normalt	≥80% forventet hver dag	≥80% forventet hver dag
Natlige opvågninger grundet astma	Minimale (ideelt ingen)	Ingen	Ingen (•)
Eksacerbationer	Minimale (sjældent)	Ingen	Ingen (•)
Vagtlæge eller akutte hospitalsbesøg	Ingen	Ingen	Ingen (•)
Behandlingsrelaterede bivirkninger	Minimale	Ingen, der fører til ændringer i astmabehandlingen	Ingen, der fører til ændringer i astmabehandlingen (•)

GINA = Global Initiative for Asthma; NIH = National Institutes of Health.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

hvor dosis var konstant, blev kaldt fase 2. Optrapning af dosis fortsatte til en daglig steroiddosis på maksimalt 1.000 µg fluticasonpropionat. De patienter, der ikke opnåede »total kontrol« på denne maksimale dosis i fase 1 fortsatte på denne højeste dosis i fase 2.

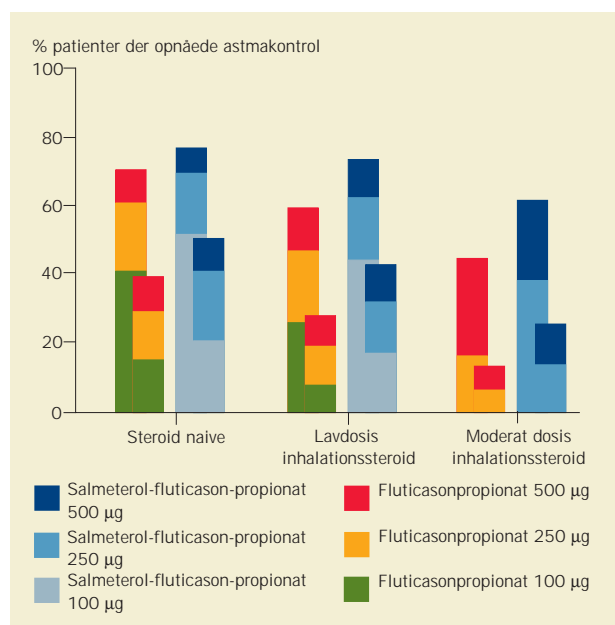
Patienterne blev stratificeret efter, hvilken dosis inhalationssteroid de havde fået forud for studiets start. Stratum 1 bestod af patienter, der ikke var i behandling med inhalationssteroid, stratum 2 bestod af patienter, der behandlede med inhalationssteroid svarende til op til 500 µg beclometason daglig, og stratum 3 bestod af patienter, der var i behandling svarende til >500-1.000 µg beclometason daglig. For at blive inkluderet skulle patienternes astmakontrol være dårligere end »velkontrolleret astma« i mindst to ud af fire uger i en indkøringsperiode.

Resultater

Intention-to-treat-populationen var på 3.416 personer, og karakteristika i de to behandlingsgrupper var ens.

Velkontrolleret astma

Andelen, der opnåede »velkontrolleret astma« efter fase 1, var 63% på salmeterol-fluticason propionat og 50% på fluticasonpropionat ($p < 0,001$). Efter et år var antallet steget til henholdsvis 71% og 59% ($p < 0,001$). I alle strata var andelen af patienter, der opnåede »velkontrolleret astma« signifikant højere i salmeterol-fluticasonpropionat-gruppen end i fluticasonpropionatgruppen (Figur 1).



Figur 1. Astmakontrol. Andelen af patienter, der opnåede »velkontrolleret astma« (bagerste søjler) og »total kontrol« (forreste søjler) efter behandling med henholdsvis salmeterol-fluticason-propionat eller fluticasonpropionat i hvert af de tre strata (steroid naive, lavdosis inhalationssteroid og moderat dosis inhalationssteroid). Desuden anføres den daglige dosis, hvorpå kontrollen blev opnået. Forskellene mellem salmeterol-fluticason-propionat og fluticasonpropionat var i alle tilfælde statistisk signifikante ($p < 0,05$).

Total kontrol

Signifikant flere patienter i salmeterol-fluticasonpropionat-gruppen (31%) end i fluticasonpropionatgruppen (19%) opnåede »total kontrol« efter fase 1. Antallet steg efter fase 2 til henholdsvis 41% og 28% (Figur 1).

Steroiddosis

I alle strata var andelen af patienter, der opnåede kontrol på en given steroiddosis, større for patienter, der blev behandlet med salmeterol-fluticasonpropionat.

Tid til opnåelse af kontrol

Tidspunktet, hvor 50% af patienterne opnåede en uge med »total kontrol« for salmeterol-fluticasonpropionat- og fluticasonpropionatgrupperne, var: hhv. uge 16 og uge 24 i stratum 1, uge 21 og uge 45 i stratum 2 og uge 38 i stratum 3 for patienter i behandling med salmeterol-fluticasonpropionat (i dette stratum opnåede mindre end 50% af patienterne i fluticasonpropionatgruppen en uge med »total kontrol«).

Eksacerbationer

Det gennemsnitlige årlige antal af eksacerbationer var lavt i begge grupper, men signifikant lavere i salmeterol-fluticasonpropionat-gruppen i hvert stratum ($p \leq 0,009$). Der var en tendens til en reduktion i den årlige eksacerbationsrate i fase 2 sammenlignet med i fase 1. Den årlige eksacerbationsrate for patienter, der opnåede »total kontrol« eller »velkontrolleret astma« i fase 1 var på henholdsvis 0,05 og 0,13. Patienter, der ikke opnåede disse grader af astmakontrol, havde en eksacerbationsrate på 0,23.

Andre effektparametre

Samtlige sekundære effektparametre bedredes i løbet af studiet. Forbedringen var altid signifikant større hos patienter, der blev behandlet med salmeterol-fluticasonpropionat.

Diskussion

Studiet viste, at størstedelen af patienterne med ukontrolleret astma kunne opnå og fastholde *guideline*-defineret astmakontrol. Patienter i behandling med salmeterol-fluticasonpropionat opnåede både total og velkontrolleret astma hurtigere og på en lavere inhalationssteroiddosis end patienter i behandling med fluticason. Opnåelse af *guideline*-defineret astmakontrol hos patienterne var desuden associeret med forbedring af samtlige målte effektparametre sammenlignet med patienter, hvis astma ikke forbedredes i en sådan grad, at den kunne betegnes som velkontrolleret. Selv om astma hos den sidstnævnte gruppe ikke opfyldte kriterierne for »velkontrolleret astma«, sås der en væsentlig forbedring i samtlige målte parametre under studiet sammenlignet med forholdene i tiden før inklusionen i studiet. Fraværet af en placebo-gruppe hindrede dog formel kvantificering af denne forbedring.

Et andet vigtigt fund var betydningen af varigheden af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

behandlingen for opnåelsen af astmakontrol – jo længere tid behandlingen med en fast dosis medicin varede, jo større var antallet af patienter, der opnåede »velkontrolleret astma« eller »total kontrol«. Årsagen til dette er ukendt. Det kunne afspejle den tidsafhængige effekt på luftvejsinflammationen og den bronkiale hyperreaktivitet, der er set i flere studier.

Nogle af de vigtigste årsager til, at »total kontrol« ikke blev opnået, var rent tekniske (for eksempel blev manglende eller utilstrækkelige data indregnet i denne gruppe). Rygning var ligeledes en væsentlig årsag til dårligere behandlingseffekt. I et så stort studie kan man heller ikke udelukke fejlagtige inklusioner. Endelig var grænseværdien for *peak flow* på 80% af forventet en pragmatisk fortolkning af GINA's kriterier for normal eller nærnormal lungefunktion«. Dette var muligvis for stringent.

Da man for at teste *guideline*-rekommendationer stræbte mod total kontrol hos alle astmapatienter, blev dosis trappet op, selv om patienten havde opnået velkontrolleret astma, og den høje dosis blev opretholdt, uden skelen til om den sidste dosisstigning var korreleret med en klinisk bedring eller ej. Det resulterede i, at størstedelen af patienterne endte på højeste dosis. I en klinisk hverdag vil beslutningen om, hvornår man skal trappe behandlingen ned være relevant. Dette blev ikke undersøgt i studiet. Fundet af behandlingstidens betydning for opnåelse af astmakontrol rejser spørgsmålet om, hvornår man optimalt kan trappe behandlingen ned. Dette må undersøges i fremtidige kliniske studier, der bliver designet med henblik på at fastslå dette.

Konklusion

Guideline-defineret astmakontrol kan opnås hos størstedelen af patienter med ukontrolleret astma, uanset patientens tidligere steroiddosis. Fast behandling med salmeterol-fluticasonpropionat resulterer i god astmakontrol hurtigere og på en lavere steroiddosis end behandling med fluticasonpropionat alene. Jo længere tid behandlingen gives, jo større er antallet af patienter, der opnår god astmakontrol. Opnåelse af god astmakontrol er forbundet med en nærnormal livskvalitet og en minimal risiko for astmaeksacerbationer.

Korrespondance: Søren Pedersen, Forskningsafsnittet, Børneafdelingen, Kolding Sygehus, DK-6000 Kolding. E-mail spconsult@post1tele.dk

Antaget: 2. maj 2005

Interessekonflikter: Søren Pedersen har modtaget forskningsmidler og honorar for foredrag og konsulentvirksomhed fra AstraZeneca, GlaxoSmithKlein. Søren Pedersens professorat støttes af 3M Pharma.

This article is based on a study first reported in the *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:830-1.

Litteratur

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. Publication No. 02-3659. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2002.
2. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano J et al. Clinical management of asthma in 1999; the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16:802-7.
3. Jones KG, Bell J, Fehrenbech C et al. Understanding patient perceptions of asthma: results of the Asthma Control of Expectations (ACE) survey. *Int J Clin Pract* 2002;56:89-93.

Centralt fedt fremmer og perifert fedt beskytter postmenopausale kvinder mod aterosklerose og insulinresistens – sekundærpublikation

Læge Laszlo B. Tanko, professor Bjørn Richelsen & læge Philip J. Larsen

Center for Clinical and Basic Research, Ballerup, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Endokrinologisk Afdeling C, og Rheoscience A/S, Rødovre

Resume

Introduktion: Adipositas disponerer for en lang række sygdomme. Der er bred enighed om, at fedme udøver væsentlig kausalitet for udvikling af type 2-diabetes, mens fedmens årsagssammenhæng med udvikling af aterosklerose og iskæmisk hjertesygdom fortsat er uklar. I et nyere studie er det vist, at mængden af perifert

fedtvæv er negativt korreleret med abdominal aortasklerose hos postmenopausale kvinder. I nærværende studie belyses mulige mekanismer, hvorigennem perifere adipocytter udøver beskyttende effekt mod udvikling af aterosklerose og insulinresistens.

Materiale og metoder: I alt 290 postmenopausale kvinder med karakteristisk fedtfordeling blev identificeret med *dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA)-skanning (slank, perifer fedtfordeling, central fedtfordeling, generel fedtfordeling). Analyse af abdominal aortasklerose blev udført med densitometrisk billedanalyse på laterale røntgenoptagelser af columna lumbalis. Graden af insulinresistens blev bestemt ud fra faste-glukose- og insulin-niveauer

Resultater: Insulinresistens og abdominal aortasklerose fandtes signifikant oftere hos postmenopausale kvinder med central fedt-