

---

# Akut astma

Christer Janson

---

*Inhalationsbehandling med  $\beta_2$ -agonister är förstahandsbehandlingen vid akut astma. Det finns belägg för att tillägg av inhalerade antiko-linergika ger en bättre effekt än behandling med enbart  $\beta_2$ -agonister. Steroidbehandling är en del av första hands behandlingen, men ytter-ligare undersökningar behövs för att utvärdera om inhalationssteroi-der kan ersätta systembehandling. För närvarande finns inga överty-gande bevis för att adrenalin, magnesium eller furosemid skall använ-das vid akut behandling av astma. Teofyllin har en begränsad effekt vid akut astma och behöver knappast användas, utom möjligen hos en liten grupp patienter. Inhalationsbehandling med nebulisator och dosaerosol med spacer kan vara lika effektiv. Hos barn tycks inhala-tionsbehandling med upprepade små doser med korttidsintervall vara mer effektivt än om samma totaldos ges i högre doser med längre in-tervall.*

Akut astma är en av de vanligaste orsakerna till att patienter uppsöker akutmottagningar. Trots att behandling av akut astma är en viktig del i publicerade behandlingsriktlinjer [1, 2], visar undersökningar att behandlingen i klinisk praxis ofta är bristfällig [3]. Syftet med denna översikt är att ge en vetenskaplig bakgrund till dagens behandlingsrekommendationer om den farmakologiska behandlingen av akut astma.

## $\beta_2$ -agonister

$\beta_2$ -agonister är sedan länge ett förstahandspreparat vid behandlingen av akut astma. Tidigare rädde oenighet om  $\beta_2$ -agonister skulle ges som inhalation eller systembehandling. Under 1990-talet har dock flera stora under-sökningar visat att inhalationsbehandling är bättre än injektionsbehandling även vid svåra akuta attacker [4, 5].

Inhalerade  $\beta_2$ -agonister ger få biverkningar, men när stora mängder ges via nebulisator,

kommer signifikanta mängder av läkemedlet ut i systemkretsloppet [6]. Detta kan ge bi-verkningar som tremor, takykardi, hypergly-kemi, hypokalemi och hypoxi.

Hypokalemi är den potentiellt allvarligaste biverkningen vid  $\beta_2$ -agonistbehandling. Van-ligtvis rör det sig dock bara om små föränd-ringar av kaliumkoncentrationen [6]. Or-saken till hypokalemin är ett ökat inflöde av kaliumjoner till muskulaturen.  $\beta_2$ -agonist-behandling ger alltså inte upphov till någon minskning av det totala kaliuminnehållet. Det

## FÖRFATTAREN

*Docent Christer Janson är överläkare vid Lung- och allergikliniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Han är också fors-kare vid Department of Public Health Sci-ences vid Guy's Hospital i London.*

---

är därför tveksamt om  $\beta_2$ -agonistinducerad hypokalemi kan orsaka allvarliga biverkningar, såsom arytmier.

Många patienter med akut astma är hypoxiska. Inhalation av  $\beta_2$ -agonister har en lokal kärlvidgande effekt, vilket kan leda till en tillfälligt ökad perfusion i dåligt ventilerade delar av lungorna och därigenom ökad hypoxi [7]. Det är osäkert om detta är av klinisk betydelse, men syre bör ges till alla patienter med svår akut astma [2].

### Antikolinergika

Inhalationsbehandling med antikolinergika, i regel ipratropium bromid, används ofta som tilläggsbehandling. Den vetenskapliga grunden för detta har ifrågasatts, eftersom flera undersökningar inte har visat någon tilläggs-effekt av antikolinergika jämfört med behandling med enbart  $\beta_2$ -agonister [8, 9]. Andra undersökningar har dock visat en tilläggs-effekt [10–12]. Dessa undersökningar inkluderar en metaanalys av fem studier genomförda på 1980-talet [10] och en nyligen publicerad undersökning av samkörda data från över 1 000 patienter med akut astma [11]. I den sistnämnda undersökningen hade patienter som erhöll 0,5 mg ipratropium + 2,5 mg salbutamol en något större förbättring i forcerad expiratorisk sekundvolym ( $FEV_1$ ) (40 ml) än patienter som erhöll enbart salbutamol. Av större klinisk relevans var att patienter med kombinationsbehandlingen, hade en minskad risk för att läggas in på sjukhus. I de flesta studier har en dos av  $\beta_2$ -agonist jämförts med samma dos  $\beta_2$ -agonist i kombination med antikolinergika. Vid två undersökningar från 1980-talet fann man dock att kombinationen antikolinergika och  $\beta_2$ -agonist var effektivare än behandling med en dubbel dos  $\beta_2$ -agonist [13, 14].

### Kortikosteroider

Patienter med akut astma har mer inflammerade luftvägar än patienter med stabil astma [15]. Behandling med steroider är därför en viktig komponent vid behandling av akut astma. Systemisk steroidbehandling har visat sig minska risken för sjukhusinläggning [16], och perorala steroidkurer minskar risken för återinsjuknande sedan patienten har gått hem från sjukhus [17].

Hos patienter med täta exacerbationer skulle inhalationsbehandling kunna minska risken för steroidbiverkningar. Inhalation

med höga doser steroider via spacer eller nebulisator vid akutbehandling har prövats, men inga säkra slutsatser kan dras av dessa studier [18, 19]. I två undersökningar har man dock funnit att högdosbehandling med inhalationssteroider är lika effektivt som perorala steroidkurer [20, 21].

### Teofyllin

Teofyllin var tidigare ett förstahandspreparat vid behandling av akut astma, men används numera i betydligt mer begränsad utsträckning. En undersökning har visat att tillägg av teofyllin minskade risken för sjukhusinläggning jämfört med behandling med enbart inhalerade  $\beta_2$ -agonister [22]. Det finns ytterligare ett fåtal undersökningar som antyder att tillägg av teofyllin kan vara av värde åtminstone för vissa patienter [23, 24]. Mot detta talar dock ett stort antal undersökningar där man inte funnit någon tilläggs-effekt av teofyllin [25–27]. En nackdel med teofyllin är preparatets smala terapeutiska intervall, vilket innebär en risk för allvarliga och även livshotande biverkningar vid överdosering.

### Andra läkemedel

Adrenalin är ett läkemedel som tidigare hade en utbredd användning vid behandling av akut astma. Läkemedlet bör fortfarande användas om astmaattacken sker i samband med en anafylaktisk reaktion [2]. En undersökning antyder att parenteral adrenalinbehandling kan vara av värde för vissa patienter som inte svarar på inhalerade  $\beta_2$ -agonister [28]. Adrenalin kan även ges via nebulisator men har en betydligt mer kortvarig effekt än inhalerade  $\beta_2$ -agonister.

Några undersökningar har antytt att tillägg av i.v. magnesium är effektivare än behandling med enbart  $\beta_2$ -agonister [29, 30]. Alla studier har dock inte bekräftat detta [31]. I en undersökning som omfattade 135 patienter med akut astma jämfördes effekten av 2 g  $MgSO_4$  i kombination med salbutamol med behandling med enbart salbutamol [32]. Ingen skillnad påvisades mellan grupperna. I en undergruppsanalys omfattande 35 patienter med ett  $FEV_1 < 25\%$  av det förväntade fann man dock en större förbättring av  $FEV_1$  och minskad risk för sjukhusinläggning hos den magnesiumbehandlade gruppen. Magnesium kan också ges via nebulisator. I en undersökning av 33 patienter med akut astma rapporterade Mangat et al. att fyra inhala-

---

tioner av 3 ml 3,2 % lösning av MgSO<sub>2</sub> gav en effekt som motsvarade inhalation av fyra doser av 2,5 mg salbutamol [33].

Inhalerat furosemid har en har en skyddande effekt mot luftrörssammandragande ämnen som t.ex. metakolin [34]. Inhalerat furosemid har också prövats vid akut astma [35–37]. I en av dessa undersökningar jämfördes effekten av 40 mg furosemid + 2,5 mg salbutamol med behandling med enbart salbutamol [35]. Ingen skillnad påvisades mellan behandlingarna, men en subgruppsanalys användde att kombinationsbehandlingen var mer effektiv hos patienter med en exacerbation med kort duration (< 8 timmar).

### Olika metoder för inhalationsbehandling

Inom sjukvården är nebulisationsbehandling det vanligaste metoden för att administrera inhalationsterapi vid akut astma. Ett alternativ till nebuliserad terapi är att låta patienten inhalera med dosaerosol med spacer. I en undersökning av patienter med akut astma som behandlades under ambulanstransport fann Campbell et al. att 5 mg salbutamol via nebulisator var mer effektivt än 5 mg terbutalin via spacer [38]. I ett stort antal andra undersökningar har man dock funnit att behandling med dosaerosol via spacer är likvärdigt med nebuliserad behandling [39–41].

### Doser och dosintervall

Ett antal studier har jämfört effekten av olika doser och dosintervall vid inhalationsbehandling. Hos barn fann Schuh och medarbetare att behandling med höga doser salbutamol (0,15 mg/kg var 20 minut) var effektivare än behandling med lägre doser (0,05 mg/kg) [42]. Emerman et al. fann däremot ingen skillnad mellan behandling med 2,5 mg och 7,5 mg salbutamol var tjugonde minut hos vuxna med akut astma [43].

Undersökningar som jämfört olika dosintervall har givit motstridiga resultat. Robertsson och medarbetare fann hos barn med akut astma att inhalationsbehandling med låga doser salbutamol med kort intervall (0,05 mg/kg var 20 minut) efter en startdos på 0,15 mg/kg var effektivare än motsvarande totaldos given med en dosintervall på en timme [44]. Papo et al. rapporterade i en annan barnstudie att kontinuerlig behandling med salbutamol 0,3 mg/kg/timme gav en snabb

bare förbättring än intermitternt behandling (0,3 mg/kg varje timme) [45]. Till skillnad från ovannämnda studier rapporterade Mc Fadden et al. att 5,0 mg salbutamol var 40 minut hos vuxna var minst lika effektivt som 2,5 mg salbutamol var 20 minut [46]. Likaledes fann Reisner et al. ingen skillnad mellan kontinuerlig behandling med salbutamol (7,5 mg/h) jämfört med intermitternt behandling (2,5 mg var 20 minut) [47].

### Slutsatser

Inhalerade  $\beta_2$ -agonister är tillsammans med systembehandling med steroider förstahandsbehandling vid akut astma. Det finns belägg för att tillägg av inhalerade antikolinergika ger en bättre effekt än akutbehandling med enbart  $\beta_2$ -agonister. Ytterligare undersökningar behövs för att utvärdera effekten av inhalationssteroider, adrenalin, magnesium och furosemid. Inhalationsbehandling med nebulisator och dosaerosol med spacer är lika effektiva, men i vissa situationer, t.ex. behandling under sjuktransport, kan nebuliserad behandling vara att föredra. Täta inhalationer med lägre doser kan vara att föredra framför samma totaldos i glesare intervall.

Christer Janson  
Lung- och allergikliniken  
Akademiska sjukhuset  
SE-751 85 Uppsala  
E-post: christer.janson@medsci.uu.se

### Referenser

1. The British Thoracic Society. The British guidelines on asthma management. *Thorax* 1997;52 (suppl 1):1–19.
2. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Global Initiative for asthma. NIH publication number 95–3659. 1995.
3. Hart SR, Davidson AC. Acute adult asthma – assessment of severity and management and comparison with British Thoracic Society Guidelines. *Respir Med* 1999;93:8–10.
4. Swedish Society of Chest Medicine. High-dose inhaled versus intravenous salbutamol combined with theophylline in severe acute asthma. *Eur Resp J* 1990;3:163–70.
5. Salmeron S, Brochard L, Mal H et al. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. A multicenter, double-blind randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1466–70.
6. Janson C. Plasma levels and effects of inhaled and intravenous salbutamol in stable asthma. *Eur Resp J* 1991;4:544–50.
7. Tal A, Pasterkamp H, Leahy F. Arterial oxygen desaturation following salbutamol inhalation in acute asthma. *Chest* 1984;86:868–9.
8. Karpel JP, Schacter EN, Fanta C. A comparison of ipratropium and albuterol vs albuterol alone for the treatment of acute asthma. *Chest* 1996;110:611–6.
9. FitzGerald JM, Grunfeld A, Pare PD et al. The clinical efficacy of combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilators vs nebulized adrenergic bronchodilator alone in acute asthma. *Chest* 1997;111:311–5.
10. Ward MJ. Anticholinergics in acute severe asthma. *Research and Clinical Forum* 1991;13(2, Part 1):75–80.

11. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114:365-72.
12. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and beta-2-agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
13. Ward MJ, Macfarlane JT, Davies D. A place for ipratropium bromide in the treatment of severe acute asthma. *Br J Dis Chest* 1985;79:374-8.
14. Bryant DH. Nebulized ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *Chest*. 1985;88:24-9.
15. Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Mahony J, Dolovich J, Hargreave FE. Sputum in severe exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1501-8.
16. Littenberg B, Gluck EH. A controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute asthma. *New Engl J Med*, 1986; 314:150-2.
17. Chapman KR, Verbeek PR, White JG, Rebeck AS. Effect of a short course of prednisone in the prevention of early relapse after emergency room treatment of acute asthma. *New Engl J Med*, 1991;324:788-94.
18. Afilalo M, Guttman A, Colcacone A et al. Efficacy of inhaled steroids (beclomethasone dipropionate) for the treatment of mild to moderately severe asthma in the emergency department: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 1999;33:304-9.
19. Dahlén I, Janson C, Björnsson E, Stålenheim G, Peterson C, Venge P. Inflammatory markers in acute exacerbations of obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1999;93:744-51.
20. Levy ML, Stevenson C, Maslen T. Comparison of short courses of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. *Thorax* 1996;51:1087-92.
21. Nana A, Youchaiyud P, Charoenratanakul S. High-dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. *J Asthma* 1998;35:647-55.
22. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Intern Med* 1991;115:241-7.
23. Janson C, Boman G, Boe J. Which patients benefit from adding theophylline to  $\beta_2$ -agonist treatment in severe acute asthma. *Ann Allergy* 1992;69:107-10.
24. Huang D, O'Brien RG, Harman E et al. Does aminophylline benefit adults admitted to the hospital for an acute exacerbation of asthma? *Ann Intern Med* 1993;119:1155-60.
25. Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg PF. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta-adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:283-6.
26. Self TH, Abou-Shala N, Burns R et al. Inhaled albuterol and oral prednisone therapy in hospitalized adult asthmatics. Does aminophylline add any benefit? *Chest* 1990;98:1317-21.
27. Zainudin BMZ, Ismail O, Yusoff K. Effect of adding aminophylline infusion to nebulised salbutamol in severe acute asthma. *Thorax* 1994;49:267-9.
28. Appel D, Karpel JP, Sherman M. Epinephrine improves expiratory flow rates in patients with asthma who do not respond to inhaled metaproterenol sulfate. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:90-8.
29. Skobeloff EM, Spivey WH, McNamara RM, Greenspon L. Intravenous magnesium sulfate for the emergency treatment of acute asthma in the emergency department. *J Am Med Assoc* 1989;262:1210-3.
30. Noppen M, Vanmaele L, Impens N, Schandevyl W. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in acute severe bronchial asthma. *Chest* 1990;97:373-6.
31. Tiffany BR, Berk WA, Todd IK, White SR. Magnesium bolus infusion fails to improve expiratory flow in acute asthma exacerbations. *Chest* 1993;104:831-4.
32. Bloch H, Silvermann R, Mancherje N, Grant S, Jagminas L, Scharf SM. Intravenous magnesium sulfate as an adjunct in the treatment of acute asthma. *Chest* 1995;107:1576-81.
33. Mangat HS, D'Souza GA, Jacob MS. Nebulized magnesium sulphate versus nebulised salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. *Eur Respir J* 1998;12:341-4.
34. Yates DH, O'Connor BJ, Yilmaz G et al. Effect of acute and chronic inhaled furosemide on bronchial hyperresponsiveness in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:2173-5.
35. Tanigaki T, Kondo T, Hayashi Y et al. Rapid response to inhaled furosemide in severe acute asthma with hypercapnia. *Respiration* 1997;64:108-10.
36. Ono Y, Kondo T, Tanigaki T, Ohta Y. Furosemide given by inhalation ameliorates acute exacerbation of asthma. *J Asthma* 1997;34:283-9.
37. Pendino JC, Nannini LJ, Chapman KR, Slutsky A, Molfo NA. Effect of inhaled furosemide in acute asthma. *J Asthma* 1998;35:89-93.
38. Campbell IA, Colman SB, Mao JH, Prescott RJ, Weston CFM. An open, prospective comparison of  $\beta_2$ -agonists given via nebuliser, Nebuhaler, or pressurised inhaler by ambulance crew as emergency treatment. *Thorax* 1995;50:79-80.
39. Colaccone A, Afilalo M, Wolkove N, Kreisman H. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. *Chest* 1993;104:835-41.
40. Parkin PC, Saunders NR, Diamond SA, Winders PM, Maccaurtur C. Randomised trial spacer v nebuliser for acute asthma. *Arch Dis Child* 1995;72:239-40.
41. Cates CJ. Holding chamber versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*. 1999 Oxford: Update Software
42. Schuh S, Parkin P, Rajan A et al. High- versus low-dose, frequently administered, nebulised albuterol in children with severe, acute asthma. *Pediatrics* 1989;83:513-8.
43. Emerman CL, Cydulka RK, McFadden ER. Comparison of 2.5 vs 7.5 mg of inhaled albuterol in the treatment of acute asthma. *Chest* 1999;115:92-6.
44. Robertson CF, Smith F, Beck R, Levison H. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol. *J Pediatric* 1985;106:672-4.
45. Papo MC, Frank J, Thompson AE. A prospective, randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children. *Crit Care Med* 1993;21:1479-86.
46. Mc Fadden Jr ER, Strauss L, Hejal R, Galan G, Dixon L. Comparison of two dosage regimes of albuterol in acute asthma. *Am J Med* 1998;105:12-7.
47. Reisner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulizations of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:41-7.