



Sikkerhet ved bruk av langtidsvirkende β_2 -agonister ved astma

OVERSIKTSARTIKKEL

LUDVIK SAXHAUG SOLNØR

Institutt for klinisk og molekylær medisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Han har bidratt med utforming av studien, litteratursøk, bearbeiding og tolkning av data samt utarbeiding av manuskriptet.

Ludvik Saxhaug Solnør er cand.med.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ØYSTEIN STENERUD SKEIE

Institutt for klinisk og molekylær medisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Han har bidratt med utforming av studien, litteratursøk, bearbeiding og tolkning av data samt utarbeiding av manuskriptet.

Øystein Stenerud Skeie er cand.med.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLAV SPIGSET

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital

og

Institutt for klinisk og molekylær medisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Han har bidratt med utforming av studien, veiledning, litteratursøk, bearbeiding og tolkning av data samt revisjon og godkjenning av manuskriptet.

Olav Spigset er dr.med., spesialist i klinisk farmakologi, overlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LARS SLØRDAL

E-post: lars.slordal@ntnu.no

Institutt for klinisk og molekylær medisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

og

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital

Han har bidratt med idé, utforming av studien, veiledning, litteratursøk, tolkning av data samt revisjon og godkjenning av manuskriptet.

Lars Slørdal er dr.med., spesialist i klinisk farmakologi, professor og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Ludvik Saxhaug Solnør og Øystein Stenerud Skeie har bidratt i like stor grad til denne artikkelen.

BAKGRUNN

Bruk av β_2 -agonister til inhalasjon har siden introduksjonen for mer enn 50 år siden blitt assosiert med økt dødelighet. På 2000-tallet har bekymringene vært spesielt knyttet til langtidsvirkende β_2 -agonister til inhalasjon har siden introduksjonen for mer enn 50 år siden blitt assosiert med økt dødelighet. På 2000-tallet har bekymringene vært spesielt knyttet til langtidsvirkende β_2 -selektive agonister. Formålet med denne gjennomgangen var å kartlegge dokumentasjonen for en eventuelt økt risiko for død og alvorlige hendelser ved bruk av disse midlene.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Etter søk i PubMed selekterte vi ti studier som oppfylte forhåndsdefinerte inklusjonskriterier.

RESULTATER

De ti inkluderte studiene omfattet 66 664 pasienter. Det ble observert 16 astmarelaterte dødsfall i grupper eksponert for langtidsvirkende β_2 -selektive agonister (totalt 33 043 pasienter) og fire i kontrollgruppene (totalt 33 621 pasienter). Mesteparten av dødsfallene er registrert i én enkelt, stor og pragmatisk studie.

FORTOLKNING

Bruk av langtidsvirkende β_2 -selektive agonister er assosiert med en liten økning i dødelighet. Det er usikkert om samtidig bruk av inhalasjonssteroider fullt ut opphever denne effekten.

Aktuelle medikamentgrupper i behandling av astma omfatter β_2 -agonister, kortikosteroider og muskarinreseptorantagonister til inhalasjon, leukotrienreseptorantagonister, xantinderivater og noen monoklonale antistoffer. Forbruket av langtidsvirkende β_2 -selektive agonister i Norge var i 2018 på 28 definerte døgndoser/1 000 innbyggere/døgn, og 77 % av dette ble utgjort av kombinasjonspreparater med inhalasjonssteroider (1).

Bruk av β_2 -agonister har siden 1960-årene blitt koblet til økt astmadødelighet (ramme 1) (2–5). Spørsmålet om dette også gjelder moderne β_2 -agonister, går tilbake til 1993 og publiseringen av en observasjonsstudie der man sammenlignet den langtidsvirkende β_2 -agonisten salmeterol med den korttidsvirkende β_2 -agonisten salbutamol hos i overkant av 25 000 pasienter (6). Brukerne av salmeterol var tre ganger mer utsatt for astmarelatert død enn de som fikk salbutamol (7,1 vs. 2,4 per 10 000 brukere), men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Resultatene var likevel såpass urovekkende at U.S. Food and Drug Administration (FDA) krevde at produsenten gjennomførte en placebokontrollert studie med salmeterol. Denne ble senere kjent under akronymet SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial) og ble igangsatt i 1996 (7).

Ramme 1 β_2 -agonister og økt dødelighet – et historisk tilbakeblikk

I 1940 syntetiserte tyske forskere det sympatomimetiske katekolaminet isoprenalin, og i 1949 startet Gay & Long studier med astmapasienter hvor isoprenalin ble sammenlignet med placebo (2). Resultatene viste at midlet, til tross for hyppig forekommende adrenerge bivirkninger, hadde en gunstig effekt på sykdommen. En rekke andre sympatomimetiske stoffer ble utviklet i årene som fulgte, først korttidsvirkende β_2 -agonister som salbutamol og terbutalin, og senere langtidsvirkende β_2 -agonister som salmeterol og formoterol (2). Fra slutten av 1950-tallet skjedde en økning i bruken av sympatomimetiske aerosoler, ofte i

høye doser. Midlene virket effektive, var lett tilgjengelige og enkle i bruk. Utover på 1960-årene observerte imidlertid britene en foruroligende økning i astmarelaterte dødsfall, og i 1968 kom den første publikasjonen som assosierte dødelighetstallene med eksponering for sympatomimetika (3). Inman & Adelstein (4) publiserte i 1969 en artikkel i *The Lancet* der de satte fokus på en uventet økning i antall dødsfall hos yngre (5–35 år gamle) astmatikere i perioden 1961–67. Forskerne korrelerte en overdødelighet hos totalt ca. 3 500 individer over disse syv årene med en nærmest eksplosiv økning i salg av bronkodilaterende aerosoler, hvor isoprenalin stod for 87 % av salget. Fra slutten av 1960-årene avtok bruken av de nye bronkodilatorene noe, med en tilsvarende reduksjon i dødelighet.

I New Zealand oppstod det en ny «epidemi» av astmadødsfall mot slutten av 1970-årene (5). Denne gangen var det den korttidsvirkende og mer β_2 -selektive agonisten fenoterol, som nylig hadde blitt introdusert på markedet, som ble mistenkt som utløsende middel. Astmamortaliteten i New Zealand falt etter hvert som det ble økt bevissthet om og publisitet rundt bruken av høydose fenoterol frem mot 1990, da midlet ble trukket fra markedet i landet.

Dokumentasjonen for at dødsfallene i 1960-, 70- og 80-årene var relatert til overforbruk av høye doser av henholdsvis ikke-selektive β -agonister (isoprenalin) og mer β_2 -selektive agonister (fenoterol), fremstår i dag som ukontroversiell.

Målet med vår gjennomgang var å evaluere det som har kommet til av store, randomiserte og kontrollerte studier av langtidsvirkende β_2 -agonisters sikkerhet fra tiden rundt publisering av SMART og fram til nå.

Kunnskapsgrunnlag

Kunnskapsgrunnlaget er et systematisk søk i PubMed. Søkriteriene omfattet randomiserte, kontrollerte kliniske studier utført på mennesker publisert 1.1.2000–26.2.2018 som omhandlet terapi ved astma hvor minst én behandlingsarm evaluerte β_2 -agonister og hvor sikkerhetsdata ble rapportert. Startdato ble valgt ut fra et ønske om å fange opp andre sikkerhetsstudier som eventuelt var igangsatt parallelt med SMART. Som søkeord brukte vi både Medical Subject Heading (MeSH)-emneord og fritekst. Det fullstendige søket er gjengitt i appendiks på tidsskriftet.no.

474 studier ble funnet i søket. Disse ble gjennomgått av forfatterne hver for seg og i fellesskap. Ut fra titler identifiserte vi 314 studier som omhandlet β_2 -agonister og eventuelle alvorlige bivirkninger hos astmapasienter. Sammendragene i disse studiene ble gjennomgått av forfatterne ut fra følgende forutbestemte kriterier: Vi inkluderte studier med totalt minst 1 000 pasientår (beregnet som antall deltakere multiplisert med gjennomsnittlig observasjonstid) og med forhåndsdefinerte, harde endepunkter: død, sykehusinnleggelse, alvorlig astmaforverring, endotrakeal intubering og/eller tilleggsbehandling med perorale kortikosteroider.

Vi ekskluderte sammenlignende studier hvor komparatoren var et antikolinergt middel, studier der begge/alle behandlingsarmene hadde fått en β_2 -agonist fast samt studier på forsøkspersoner uten astma.

Etter dette satt vi tilbake med ti artikler, som til sammen danner kunnskapsgrunnlaget for denne gjennomgangen (tabell 1).

Tabell 1

Oppsummering av sentrale resultater fra ti store studier publisert etter 2000 med spesiell vekt på sikkerhet ved bruk av langtidsvirkende β_2 -agonister som inhalasjonsterapi. LABA =

langtidsvirkende β_2 -agonister, ICS = inhalasjonssteroider, LTRA = leukotrienantagonister.

Studienr. (ref.nr.) (publiseringsår)	Studiearm (antall pasienter)	Hovedfunn
Studie 1 (8) (2001)	LABA+ICS (n = 869) ICS (n = 862) Placebo (n = 239)	Ingen dødsfall oppgitt. 79 pasienter med alvorlige astmaforverring i placebogruppen (33,3 %), 107 i ICS-gruppen (33,8 %). Ingen rapportert i LABA+ICS-gruppen
Studie 2 (9) (2003)	LABA+ICS (n = 743) LTRA+ICS (n = 747)	1 astmarelatert dødsfall i LABA+ICS-gruppen. 142 i LABA+ICS-gruppen (19,1 %) med minst én astmaforverring, 150 i LTRA+ICS-gruppen (20,1 %)
Studie 3 (10) (2004)	LABA+ICS (n = 730) LTRA+ICS (n = 743)	Ingen dødsfall oppgitt. 122 i LABA+ICS-gruppen (16,7 %) med minst én astmaforverring, 149 i LTRA+ICS-gruppen (20,1 %)
Studie 4 (7) (2006)	LABA (n = 13 176) ¹ Placebo (n = 13 179) ¹	42 dødsfall av alle årsaker, 13 astmarelaterte dødsfall og 24 respirasjonsrelaterte dødsfall i LABA-gruppen. 32 dødsfall av alle årsaker, 3 astmarelaterte dødsfall og 11 respirasjonsrelaterte dødsfall i placebogruppen. Antall astmaforverring ikke oppgitt
Studie 5 (11) (2008)	LABA+ICS (n = 973) ICS (n = 970) Placebo (n = 315)	1 astmarelatert dødsfall i placebogruppen. 7 astmaforverring i LABA+ICS-gruppen (0,7 %), 5 i ICS-gruppen (0,5 %), 8 i placebogruppen (2,5 %)
Studie 6 (12) (2014)	LABA+ICS (n = 1 009) ICS (n = 1 010)	1 dødsfall av alle årsaker i LABA+ICS-gruppen, 2 i ICS-gruppen. 154 pasienter med én eller flere alvorlige astmaforverring i LABA+ICS-gruppen (15,3 %) (200 alvorlige astmaforverring totalt), 186 i ICS-gruppen (18,4 %) (271 alvorlige astmaforverring totalt)
Studie 7 (13) (2015)	LABA+ICS (n = 756) ICS (n = 763)	1 dødsfall av alle årsaker i ICS-gruppen, ingen i LABA+ICS-gruppen. 2 pasienter med én alvorlig astmaforverring i LABA+ICS-gruppen (0,26 %), 6 i ICS-gruppen (0,79 %)
Studie 8 (14) (2016)	LABA+ICS (n = 5 834) ICS (n = 5 845)	3 dødsfall av alle årsaker i LABA+ICS-gruppen, 6 i ICS-gruppen. 480 pasienter med én eller flere alvorlige astmaforverring i LABA+ICS-gruppen (8,2 %), 597 i ICS-gruppen (10,2 %)
Studie 9 (15) (2016)	LABA+ICS (n = 3 107) ICS (n = 3 101)	Ingen dødsfall oppgitt. 265 pasienter med én eller flere alvorlige astmaforverring i LABA+ICS-gruppen (8,5 %), 309 i ICS-gruppen (10 %)
Studie 10 (16) (2016)	LABA+ICS (n = 5 846) ICS (n = 5 847)	2 astmarelaterte dødsfall og 6 dødsfall av alle årsaker i LABA+ICS-gruppen, 8 dødsfall av alle årsaker i ICS-gruppen. 539 pasienter med én eller flere astmaforverring i LABA+ICS-gruppen (9,2 %) (637 astmaforverring totalt), 633 i ICS-gruppen (10,8 %) (762 astmaforverring totalt)

¹Deltakerne i denne studien ble ikke fulgt opp med hensyn til bruk av inhalasjonssteroider, men samlet sett fikk 47 % av studiedeltakerne forskrevet inhalasjonssteroider ved studiestart.

Resultater

De tre eldste studiene (8–10), publisert i perioden 2001–04, konkluderte med at langtidsvirkende β_2 -agonister kombinert med inhalasjonssteroider generelt var like godt

tolerert som inhalasjonssteroider gitt alene eller i kombinasjon med leukotrienreseptorantagonist. Disse studiene hadde relativt få inkluderte pasienter og til sammen kun ett registrert dødsfall.

Studie 4 er den FDA-etterspurte placebokontrollerte sikkerhetsstudien SMART (7). Den ble publisert i 2006 etter at den tre år tidligere ble avsluttet før fullført inklusjon på grunn av overdødelighet i salmeterolgruppen. For det primære kombinerte endepunktet respirasjonsrelaterte dødsfall eller livstruende hendelser var det ingen signifikante forskjeller mellom de to studiegruppene (relativ risiko (RR) = 1,40, 95 % konfidensintervall (KI) 0,91–2,14). Det var imidlertid statistisk signifikant økt risiko i salmeterolgruppen for de sekundære endepunktene astmarelaterede dødsfall (RR = 4,37, KI 1,25–15,34), respirasjonsrelaterte dødsfall (RR = 2,16, KI 1,06–4,41) og kombinerte astmarelaterede dødsfall eller livstruende hendelser (RR = 1,71, KI 1,01–2,89). I post hoc-analyser fant man at forskjellene i hovedsak skyldtes en undergruppe afroamerikanske pasienter som utgjorde 18 % av det totale antallet deltakere.

I studie 5 (11), 6 (12) og 7 (13) sammenlignet man frekvensen av astmaforverring hos pasienter som fikk langtidsvirkende β_2 -agonister i kombinasjon med inhalasjonssteroider med de som kun fikk inhalasjonssteroider. I studie 5 (11) ble det observert en statistisk signifikant økt forekomst av forverret astma hos de som brukte langtidsvirkende β_2 -agonister kombinert med inhalasjonssteroider sammenlignet med de som bare brukte inhalasjonssteroider (RR = 1,33, KI 1,12–1,57). I studie 6 (12) var forskjellen også signifikant, men da i favør av langtidsvirkende β_2 -agonister kombinert med inhalasjonssteroider (hasardratio (HR) = 0,80, KI 0,64–0,99). I studie 7 (13) var forskjellene ikke statistisk signifikante og konfidensintervallet var stort (HR = 0,31, KI 0,06–1,54). Antall astmaforverringer uansett terapiarm var langt høyere i studie 6 (12) enn i de to øvrige studiene. Pasientene i studie 5 (11) hadde mild astma, mens pasientene i studie 6 (12) og 7 (13) hadde astma av både mild, moderat og alvorlig grad.

Studie 8 (14), 9 (15) og 10 (16), som alle ble publisert i 2016, ble gjennomført etter ytterligere krav fra FDA på bakgrunn av resultatene i SMART (7). Studiene skiller seg fra de øvrige syv ved at hovedhensikten var å evaluere sikkerheten av langtidsvirkende β_2 -agonister, og alle hadde dødelighet, hospitalisering og endotrakeal intubering som endepunkter. Alle de tre studiene rapporterte at langtidsvirkende β_2 -agonister kombinert med inhalasjonssteroider ikke førte til økt forekomst av disse hendelsene sammenlignet med inhalasjonssteroider alene.

I studie 8 (14) ble det sett en signifikant risikoreduksjon for å få en alvorlig astmaforverring i kombinasjonsgruppen sammenlignet med gruppen som fikk inhalasjonssteroider (HR = 0,79, KI 0,70–0,89). Studien fant ikke støtte for tidligere hypoteser om økt risiko for astmakomplikasjoner hos spesielle etniske grupper, slik som afroamerikanere (14). I studie 9 (15) var tid til første alvorlige astmaforverring ikke statistisk signifikant forskjellig mellom gruppen som fikk langtidsvirkende β_2 -agonister kombinert med inhalasjonssteroider og gruppen som kun fikk inhalasjonssteroider (HR = 0,86, KI 0,73–1,01). I studie 10 (16) var heller ikke forskjellen i tid til første astmarelaterede hendelse signifikant forskjellig mellom gruppene (HR = 1,07, KI 0,70–1,65). Sistnevnte studie var den eneste av de tre hvor det forekom astmarelaterede dødsfall. De to dødsfallene var begge i kombinasjonsgruppen. Forfatterne anga at pasienter av afrikansk avstamning hadde økt risiko for alvorlige astmarelaterede hendelser, men uten at risikoøkningen kunne knyttes til bruk av langtidsvirkende β_2 -agonister (16).

I alle de tre nyeste studiene (14–16) konkluderte man med at langtidsvirkende β_2 -agonister i kombinasjon med inhalasjonssteroider ikke førte til økt risiko for død, hospitalisering eller intubasjon sammenlignet med inhalasjonssteroider alene. Imidlertid hadde ingen av studiene tilstrekkelig statistisk styrke til å analysere forskjeller i dødsrater mellom behandlingsgruppene. Samlet var antallet pasienter i de tre studiene omtrent det samme som i SMART.

Diskusjon

De ti studiene som ligger til grunn for vår gjennomgang, omfattet totalt 66 664 pasienter (tabell 1). Det forekom 16 astmarelaterede dødsfall i gruppene som fikk langtidsvirkende β_2 -agonister (totalt 33 043 pasienter) og fire i kontrollgruppene (totalt 33 621 pasienter). Det var altså numerisk sett fire ganger så høy dødelighet i gruppene som fikk langtidsvirkende β_2 -agonister sammenlignet med gruppene som fikk placebo, inhalasjonssteroider eller leukotrienreseptorantagonist. Mesteparten av dødsfallene ses i SMART-studien. Hvis vi ekskluderer denne, var det tre dødsfall i gruppene som fikk langtidsvirkende β_2 -agonister (totalt 19 867 pasienter) og ett dødsfall i gruppene som fikk placebo, inhalasjonssteroider eller leukotrienreseptorantagonist (totalt 20 442 pasienter). Av de inkluderte studiene er SMART den eneste som ikke hadde behandling med inhalasjonssteroider som et inklusjonskriterium i noen av behandlingsarmene. En omtale av SMART hevder at «no record of such therapy (altså inhalasjonssteroider) was kept during the trial» (17), og post hoc-analyser tyder på at rundt halvparten av SMART-deltakerne ikke brukte inhalasjonssteroider samt at disse hadde økt risiko for astmarelaterede dødsfall (7).

De eventuelle dødsmechanismene etter eksponering for β -agonister omfatter hjertearytmier sekundært til adrenerg stimulering (som også kan gi hypokalemi), økt allergeneksponering sekundært til bronkiedilatasjon og redusert basal lungefunksjon på grunn av takyfylaksifenomener (2). Ut over SMART var det kun to av de inkluderte studiene (14, 16) som forsøkte å evaluere sikkerheten hos pasienter av afrikansk herkomst. Studie 8 (14) fant ikke økt risiko for astmakompikasjoner hos disse pasientene. I studie 10 (16) fant man at afroamerikanske pasienter hadde en økt risiko for å få alvorlige astmarelaterede hendelser, men at dette ikke kunne knyttes til bruk av langtidsvirkende β_2 -agonister.

Konseptet om at tillegg av inhalasjonssteroider til langtidsvirkende β_2 -agonister gir en risikoreduksjon i forhold til langtidsvirkende β_2 -agonister i monoterapi uten helt å oppheve risikoøkningen, understøttes av majoriteten av andre analyser (17–21). Årsaken kan være at langvarig bruk av β_2 -agonister nedregulerer β_2 -reseptorer, noe som kan føre til toleranseutvikling med manglende astmakontroll og doseøkning (22). Samtidig terapi med inhalasjonssteroider ser ut til å motvirke denne nedreguleringen slik at antallet β_2 -reseptorer forblir nærmest uendret. Manglende toleranseutvikling innebærer lavere forbruk av β_2 -agonister og påfølgende redusert forekomst av assosierte bivirkninger. Dagens nasjonale og internasjonale behandlingsanbefalinger ved astma gjenspeiler dette og er tydelige i sin tilråding om at langtidsvirkende β_2 -agonister alltid skal brukes i kombinasjon med inhalasjonssteroider (23).

Det er i mer enn 50 år blitt reist spørsmål ved sikkerheten til sympatomimetika i behandling av astma (ramme 1). Diskusjonen om sikkerheten til langtidsvirkende β_2 -agonister går omtrent halvparten så langt tilbake i tid. I de to store studiene som i første rekke utløste uroen rundt langtidsvirkende β_2 -agonister (6, 7) var bruk av inhalasjonssteroider trolig relativt utbredt, og også i disse gruppene forekom det astmarelaterede dødsfall. I de FDA-initierte sikkerhetsstudiene publisert de siste årene (14–16) (tabell 1), som er metodologisk mer rigide og som trolig også er utført i friskere populasjoner, var dødsfallene få eller helt fraværende. Noe av forskjellen skyldes sambruk med inhalasjonssteroider blant de som fikk langtidsvirkende β_2 -agonister, men vi vet ikke om slik sambruk fullt ut opphever en eventuell risikoøkning. Nøkkelen til et svar på dette vil være en stor og pragmatisk studie ad modum SMART der man sammenligner inhalasjonssteroider alene med kombinasjonspreparater med steroider og langtidsvirkende β_2 -agonister. Et slikt initiativ foreligger ikke per i dag. En alternativ tilnærming kan være bruk av registerstudier, hvor de metodologiske utfordringene og feilkildene er langt mer omfattende. Det er derfor mulig at denne problemstillingen aldri vil bli avklart.

Historisk er bruk av β -agonister til inhalasjon assosiert med økt dødelighet.

Nyere sikkerhetsstudier har vist en liten overdødelighet hos astmatikere som bruker langtidsvirkende β_2 -selektive agonister.

Overdødeligheten reduseres når midlene brukes sammen med inhalasjonssteroider.

LITTERATUR:

1. Legemiddelforbruket i Norge 2014–2018. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2019. <http://www.legemiddelforbruk.no/> Lest 3.8.2019.
2. Tattersfield AE. Current issues with β_2 -adrenoceptor agonists: historical background. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 31: 107–18. [PubMed][CrossRef]
3. Speizer FE, Doll R, Heaf P et al. Investigation into use of drugs preceding death from asthma. *BMJ* 1968; 1: 339–43. [PubMed][CrossRef]
4. Inman WH, Adelstein AM. Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosols. *Lancet* 1969; 2: 279–85. [PubMed][CrossRef]
5. Jackson RT, Beaglehole R, Rea HH et al. Mortality from asthma: a new epidemic in New Zealand. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 771–4. [PubMed][CrossRef]
6. Castle W, Fuller R, Hall J et al. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993; 306: 1034–7. [PubMed][CrossRef]
7. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15–26. [PubMed][CrossRef]
8. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392–7. [PubMed][CrossRef]
9. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003; 327: 891. [PubMed][CrossRef]
10. Ilowite J, Webb R, Friedman B et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 641–8. [PubMed][CrossRef]
11. Chuchalin A, Jacques L, Frith L. Salmeterol/fluticasone propionate via Diskus once daily versus fluticasone propionate twice daily in patients with mild asthma not previously receiving maintenance corticosteroids. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 169–81. [PubMed][CrossRef]
12. Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax* 2014; 69: 312–9. [PubMed][CrossRef]
13. Beasley RW, Donohue JF, Mehta R et al. Effect of once-daily indacaterol maleate/mometasone furoate on exacerbation risk in adolescent and adult asthma: a double-blind randomised controlled trial. *BMJ Open* 2015; 5: e006131. [PubMed][CrossRef]
14. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone. *N Engl J Med* 2016; 374: 1822–30. [PubMed][CrossRef]
15. Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S et al. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. *N Engl J Med* 2016; 375: 840–9. [PubMed][CrossRef]
16. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. *N Engl J Med* 2016; 375: 850–60. [PubMed][CrossRef]
17. Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists—an urgent need to clear the air. *N Engl J Med* 2005; 353: 2637–9. [PubMed][CrossRef]

18. Busse WW, Bateman ED, Caplan AL et al. Combined analysis of asthma safety trials of long-acting β_2 -agonists. *N Engl J Med* 2018; 378: 2497–505. [PubMed][CrossRef]
19. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM et al. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144: 904–12. [PubMed][CrossRef]
20. Seymour SM, Lim R, Xia C et al. Inhaled corticosteroids and LABAs — removal of the FDA’s boxed warning. *N Engl J Med* 2018; 378: 2461–3. [PubMed][CrossRef]
21. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 2010; 65: 39–43. [PubMed][CrossRef]
22. Tamm M, Richards DH, Beghé B et al. Inhaled corticosteroid and long-acting β_2 -agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice. *Respir Med* 2012; 106 (suppl 1): S9–19. [PubMed][CrossRef]
23. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. Global Initiative For Asthma, 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf> Lest 3.8.2019.

Publisert: 18. november 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0032

Mottatt 10.1.2019, første revisjon innsendt 21.8.2019, godkjent 4.10.2019.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no