

Temperaturreglerat laminärt luftflöde som tilläggsbehandling vid allergisk astma

[Temperature-controlled laminar airflow as an add-on therapy in patients with allergic asthma]

- Katarina Sztaniszláv, Elisabeth Westerdahl, Rolf Ahlzén, Petros Nousios

HTA-enheten, Camtö

Följande personer har bidragit till rapporten

Liz Holmgren, Medicinska biblioteket, Örebro universitet (litteratursökning)

Katarina Sztanislav (projektplanering, selektion, granskning och text)

Elisabeth Westerdahl (artikel selektion och granskning)

Rolf Ahlzén (etik)

Petros Nousios (hälsoekonomi)

Camilla Mortyr (layout)

Intern granskning

Louise Olsson, HTA-enheten Camtö

Extern granskning

Réka Ivancsó, specialistläkare, Hjärt-Lung-Fysiologiska Kliniken, USÖ, Örebro

Samtliga författare och granskare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

För vidare kontakt och frågor: katarina.sztanislav@regionorebrolan.se

Översikt HTA-metod

- ✓ PICO
- ✓ Systematisk litteratursökning
- ✓ Sökmall redovisas
- ✓ Flödesschema
- Relevansgranskning SÖ
- ✓ Relevansgranskning primärstudier
- ✓ Redovisning av studier exkluderade på fulltextnivå
- Kvalitetsgranskning SÖ
- ✓ Kvalitetsgranskning primärstudier
- ✓ Tabellering av extraherade data
- ✓ Narrativ analys
- Metaanalys
- GRADE
- Kunskapsluckor idetifierade
- ✓ Etik
- ✓ Hälsoekonomi
- ✓ Pågående studier
- Expertmedverkan
- ✓ Intern granskning
- ✓ Extern granskning

Innehåll

Abstract.....	5
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	6
Summary of Findings.....	7
Bakgrund.....	8
Metoder.....	10
Resultat.....	11
Pågående studier.....	17
Diskussion.....	18
Etik.....	20
Hälsoekonomi.....	21
Referenser.....	24
Appendix 1 Litteratursökning.....	25
Appendix 2 Exkluderade artiklar.....	27

Förkortningar

ACT: asthma control test

AQLQ(s) Standardized Asthma Quality of Life questionnaire: Ett sjukdomsspecifikt hälsorelaterat livskvalitetsinstrument som mäter både fysisk och emotionell påverkan av sjukdomen hos patienter mellan 17 – 70 år; utgår från 32 frågor inom områden som symptom, aktivitetsbegränsning, känslomässig funktion och miljöstimuli. Poäng mellan 1-7, högre poäng indikerar bättre livskvalitet (7 poäng betyder ingen försämring alls, 1 poäng betyder allvarlig försämring). En poängförändring som är större än 0,5 betraktas som kliniskt signifikant.

FEF50: forced expiratory flow at 50 % of vital capacity

FEV1: forced expiratory volume in 1 second

GINA: Global Initiative for Asthma

IgE: immunoglobulin E

IL-5: interleukin 5

KOL: kronisk obstruktiv lungsjukdom

TLA: temperature-controlled laminar airflow

MiniAQLQ Mini Asthma Quality of Life Questionnaire: Ett kortare sjukdomsspecifikt frågeformulär som mäter livskvalitet hos astmapatienter i åldern 17–70 år; utgår från 15 frågor inom områden som symptom, aktivitetsbegränsning, känslomässig funktion och miljöstimuli. Poäng mellan 1-7, högre poäng indikerar bättre livskvalitet (7 poäng betyder ingen försämring, 1 poäng betyder allvarlig försämring). En poängförändring som är större än 0,5 betraktas som kliniskt signifikant.

PEF: peak expiratory flow

RCT: randomized control trial

PAQLQ Pediatric asthma quality of life questionnaire: Ett sjukdomsspecifikt frågeformulär som mäter livskvalitet hos astmapatienter i åldern mellan 7 – 17 år; utgår från 23 frågor som symptom, aktivitetsbegränsning, känslomässig funktion). Poäng mellan 1-7, högre poäng indikerar bättre livskvalitet (7 poäng betyder ingen försämring, 1 poäng betyder allvarlig försämring). En poängförändring som är större än 0,5 betraktas som kliniskt signifikant.

QoL: quality of life

Abstract

Background

Asthma is a common and potentially serious chronic disease causing symptoms associated with airway obstruction. Treatment to prevent asthma exacerbations and control the symptoms includes the additional use of non-pharmacological strategies. It has been proposed that temperature-controlled laminar airflow (TLA) as an add-on to standard treatment reduces the levels of inhalatory allergens in the inhaled air during the night and thus possibly decreases symptoms in patients with severe uncontrolled allergic asthma.

Purpose

The purpose was to investigate the scientific evidence for TLA treatment in asthma patients.

Method

A systematic search was performed by a librarian in PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and Embase on 1st October 2019. Titles and abstracts were screened by two independent reviewers, and articles for full-text reading were selected. Relevant clinical data were extracted and tabulated.

A narrative analysis was performed.

Results

Out of 36 unique initial hits, 31 articles were selected for full-text reading and finally 3 RCTs were found relevant. The first RCT was a pilot crossover study on 22 patients evaluating QoL. The risk of bias was high in this study. The other RCT enrolled 282 patients and showed a statistically significant improvement in QoL after 1 year of TLA treatment. However, in patients older than 12 years (for whom the study was powered), this difference was not significant. The effect of TLA treatment on QoL was most pronounced in patients with severe, poorly controlled asthma at baseline. The results of this study are not easily generalizable.

A recent RCT investigated the frequency of asthma exacerbations in 240 patients with severe, poorly controlled allergic asthma and no significant difference was found between the TLA and placebo group within 12 months. No significant differences in secondary outcomes on QoL or lung function between the groups were found either, except for a reduction in mean daily PEF and better QoL at 6 months in favor of the active device. Health economic analysis showed that the TLA was not cost-effective as the QoL gains observed at 6 months were not sustained and did not compensate for the increased cost of the device.

Conclusion

Only one RCT with low risk of bias investigated the number of severe asthma exacerbations and found no difference between TLA treatment and placebo. A transient improvement in QoL was reported in this study, but it was not enough to compensate for the cost of the device.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Astma är en vanlig och potentiellt allvarlig kronisk sjukdom som orsakar förträngning i luftvägarna. Sjukdomen medför en stor börda för både individer och samhälle.

Det finns flera olika typer av astma. En av dem är allergisk astma som orsakas av kroppens reaktion på t ex pollen, husdamm, kvalster eller djurpäl. Behandling av astma går ut på att förhindra perioder med försämring av sjukdomen och att minska symtomen. Det innefattar både läkemedel och andra åtgärder. Temperaturkontrollerat laminärt luftflöde (TLA) kan användas som tilläggsbehandling vid framför allt svår allergisk astma. Det är en luftrenare som skapar TLA och som placeras över huvudändan av sängen nattetid och som minskar mängden allergiframkallande ämnen i luften. Det är däremot inte helt klarlagt vilken effekt TLA har på patientens symtom. Syftet var därför att kartlägga det vetenskapliga underlaget för TLA-behandling hos astmapatienter.

Metod

En systematisk sökning gjordes i databaser med vetenskaplig litteratur via Medicinska biblioteket, Örebro 1/10 2019. Två oberoende forskare valde ut och granskade artiklar enligt en särskild mall för att bedöma kvaliteten. Slutligen sammanställdes resultatet.

Resultat

Av 36 träffar lästes 31 artiklar i sin helhet och slutligen bedömdes tre som relevanta. Samtliga var så kallade randomiserade studier där patienterna lottats till TLA-behandling eller inte.

En studie publicerad 2009 var av låg kvalitet och lämnades därhän.

En andra studie från 2011 undersökte 282 patienter med allergisk astma och för patienter över 12 år påvisades ingen statistiskt säker effekt på livskvalitet. Patienter med svårbehandlad astma med mycket symtom och läkemedel i början av studien hade en förbättring av astmarelaterad livskvalitet efter 1 års TLA-behandling. Det finns begränsningar i generaliserbarheten av resultaten från denna studie.

Den tredje studien publicerad 2019 undersökte 240 patienter med svår och okontrollerad astma. Kvaliteten på studien var god. Det är också den enda studie som undersökt antalet perioder med försämring av astma och de var lika vanliga oavsett om man fått TLA-behandling eller inte. Studien var dimensionerad för att påvisa en sådan skillnad (om den skulle finnas). Lungfunktionen var också lika mellan grupperna. Efter ett år sågs ingen skillnad vad gäller livskvalitet. Hälsoekonomisk analys i denna studie påvisade ingen kostnadseffektivitet för TLA behandling pga. att vinsterna i livskvalitet som observerades vid 6 månader inte upprätthölls och inte komparerades för behandlingens högre kostnader.

Slutsats

Endast en studie har undersökt antalet perioder med försämring av astma och ingen signifikant skillnad påvisades mellan TLA-behandling och placebo. En övergående förbättring i livskvalitet sågs vid 6 månader, men det var inte tillräckligt för att kompensera för kostnaderna för TLA.

Summary of Findings

Outcome	Number and type of studies (participants)	Effect estimates
Asthma exacerbations	1 RCT (n=240)	No difference in the rate of severe exacerbations TLA vs placebo
Quality of Life	1 RCT (n=22) 1 RCT (n=282) 1 RCT (n=240)	Inconsistent results concerning QoL
Lung function	1 RCT (n=22) 1 RCT (n=282) 1 RCT (n=240)	No significant changes in lung function parameters

Bakgrund

Astma är en kronisk sjukdom karakteriserad av kronisk luftvägsinflammation med varierande grad av luftvägsobstruktion. Astma drabbar i dagsläget uppskattningsvis 300 miljoner individer över hela världen men har en generellt ökande prevalens, ökande behandlingskostnader och är en börda för patienten [1]. Den uppskattade prevalensen av astma hos vuxna i Sverige är cirka 10 %. Det årliga insjuknandet i astma är högre hos barn och ungdomar, cirka 1/100/år jämfört med hos vuxna vilket är cirka 2/1000/år [2,3]. Prevalensen av svår astma i Sverige är låg och uppskattas att vara ca. 5 % av de med diagnosticerad astma [2,3].

Astma är en heterogen sjukdom med olika fenotyper. En av de vanligaste formerna är allergisk astma som ofta debuterar i barndomen. Astma hos vuxna kan också ha ett allergiskt inslag i samma utsträckning som hos barn. Skillnaden är att allergisk astma som debuterar i barndomen kan förbättras och bli mindre symtomatisk i vuxen ålder. Faktorer som oftast utlöser eller förvärrar astmasymtom hos patienter med okontrollerad astma inkluderar allergener hemma (t.ex. husdamm kvalster, pollen, damm, pälsdjursallergener) [1].

De långsiktiga målen för astmabehandling är att minska astmarelaterad morbiditet, genom att minska dagliga och nattliga besvär, uppnå en bra symptomkontroll och minska begränsningar avseende daglig aktivitet, samt reducerad mortalitet. Den farmakologiska behandlingen av astma följer fem behandlingssteg beroende på patientens symptom. Patienter med svår astma på behandlingstrappan motsvarande GINA (Global Initiative for Asthma) steg 4 behandlas med en kombination av inhalatoriska läkemedel (hög/ medelhög dos inhalationskortikosteroider, långverkande beta-2-stimulerare, leukotrienantagonister och tiotropium) [1,2]. Denna behandling kan utökas ytterligare med anti-IgE omalizumab, anti-IL-, teofyllin eller underhållsdos med orala kortikosteroider i steg 5 enligt GINA [1,2].

Enligt rekommendationer från Läkemedelsverket [2] och Socialstyrelsens nationella riktlinjer [4] för vård vid astma och KOL kan vuxna och barn ≥ 6 år med svår, okontrollerad allergisk astma vid behandling motsvarande steg 4 rekommenderas tillägg med temperaturreglerat laminärt luftflöde (TLA) för en viss positiv effekt på livskvalitet vid ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Svensk barnläkarförening rekommenderar att TLA kan prövas som en tilläggsbehandling vid svåra terapiresistenta besvär hos patienter med verifierad perenn luftvägsallergi och en okontrollerad astma trots läkemedelsbehandling steg 4 [5].

TLA-behandling är en icke-invasiv, icke-farmakologisk behandling med syfte att skapa en minskning av allergener och andra luftburna partiklar i patientens andningszon under nattsömn. TLA-behandling har visat sig vara effektivt för att minska mängden luftburna allergen och andra irriterande partiklar (diameter $\geq 0,5\mu\text{m}$) i andningszonen med $\geq 99,5\%$ under hela natten [6,7]. Patientens exponering

för allergen och andra luftburna partiklar reduceras betydligt vilket kan vara viktigt hos patienter med allergisk astma som är överkänsliga för exponering för sådana allergener. Tidigare data visar nämligen att under natten ökar koncentrationen av allergen i andningszonen genererad från bland annat madrass och sängkläder [8]. Bidragande orsaken till detta kan vara så kallad kroppskonvektion. Kroppskonvektionen orsakas av att luften närmast kroppen värms upp av kroppsvärmen och allergener transporteras mot andningszonen [8].

Det finns uppgifter som tyder på att behandling av astmapatienter med TLA i tillägg till sedvanlig behandling kan förbättra astmarelaterad livskvalitet och minska luftvägsinflammation.

En tidigare analys av TLA-behandling gjordes av Metodrådet i Stockholms läns landsting 2012 [9], TLV publicerade en klinisk och hälsoekonomisk utvärdering år 2013 [10] och ett utlåtande kom från HTA Skåne år 2013 [11].

Medicinsk-teknisk utrustning för TLA-behandling till patienter med astma inom Region Örebro län används redan för både barn och vuxna med astma. Indikationen är svår, okontrollerad allergisk astma och effekten utvärderas inom 3 till 6 månader. Lungkliniken har haft 7-8 patienter som har behandlats med TLA, 2-3 patienter har fått en rekommendation för TLA behandling på barnkliniken.

Hos patienter med dåligt kontrollerad allergisk astma trots maximal farmakologisk behandling kan man överväga anti-IgE behandling (i form av injektion varannan eller var fjärde vecka, beroende på patientens kroppsvikt och IgE nivå). Patienterna med relativt låg IgE nivå och komorbiditet i form av eksem, eller allergisk rinit kan däremot vara kandidater för TLA behandling. Denna population är dock relativt begränsad.

Syfte

Projektet syftar till att kartlägga det vetenskapliga underlaget för användning av TLA hos patienter (vuxna och barn ≥ 6 år) med allergisk astma.

Frågeställning

Kan behandling med medicinsk-teknisk utrustning som åstadkommer ett temperaturreglerat vertikalt laminärt luftflöde (TLA) nattetid minska antalet astmaexacerbationer, öka livskvalitet och förbättra lungfunktion hos patienter med allergisk astma?

Metoder

Följande PICO ställdes upp inför projektstart:

PICO

- **Population** Vuxna och barn (≥ 6 år) med allergisk astma
- **Intervention** Tilläggsbehandling med TLA-utrustning placerad över patientens huvud under natten
- **Comparison** Sedvanlig astma behandling + TLA-placebo
- **Outcome** Exacerbationer
Livskvalitet (QoL)
Förändring i lungfunktion

Inklusionskriterier

Studier avseende vuxna och barn över 6 år med allergisk astma som utvärderar effekten av TLA som tilläggsbehandling. Randomiserade kontrollerade studier (RCT).

Exklusionskriterier

Studier angående TLA-behandling vid allergisk rinit och allergisk/ atopiskt eksem. Studier avseende patienter < 6 år. Översikter, systematiska översikter, observationella studier, brev, kommentarer, fallrapporter, och konferensrapporter. Studier på annat språk än engelska.

Databaser

Pubmed, Web of Science, Cochrane och Embase.

Litteratursökning

Litteratursökningen har gjorts med hjälp av informatiker vid Medicinska biblioteket, Örebro i 01/10/19. Det söktes publikationer från databaserna PubMed, Web of Science, Cochrane och Embase. Ingen tidsmässig begränsning av sökperioden bakåt gjordes. Söksträngar redovisas i Appendix 1.

Selektion

Samtliga träffar granskades av två oberoende granskare (KSz, EW). Den påträffade litteraturen selekterades först på titel- och abstraktnivå. Samtliga studier som en av granskarna fann relevant gick vidare till läsning på fulltextnivå (Figur 1). På fulltextnivå gjordes först en oberoende bedömning av granskarna. Eventuella oenigheter avseende slutlig relevansbedömning löstes i konsensus.

Bedömning av metodologisk kvalitet

Studiernas kvalitet och risk för bias bedömdes utifrån nya granskningsmallar från SBU vilka i sin tur är baserade på Cochrane's rekommendationer för bedömning av risk of bias i randomiserade studier.

Pågående studier

Pågående studier söktes i databasen Clinicaltrials.gov och systematiska översikter i databasen PROSPERO.

Resultat

Den systematiska litteratursökningen genererade totalt 88 initiala träffar, men 36 artiklar kvarstod efter dubblettkontroll. Av dessa lästes 31 artiklar i fulltext. Tre artiklar bedömdes vara relevanta för frågeställningen (enligt PICO). Urvalsprocessen redovisas i Figur 1. Artiklar som exkluderades på grund av olika skäl är redovisade i Appendix 2.

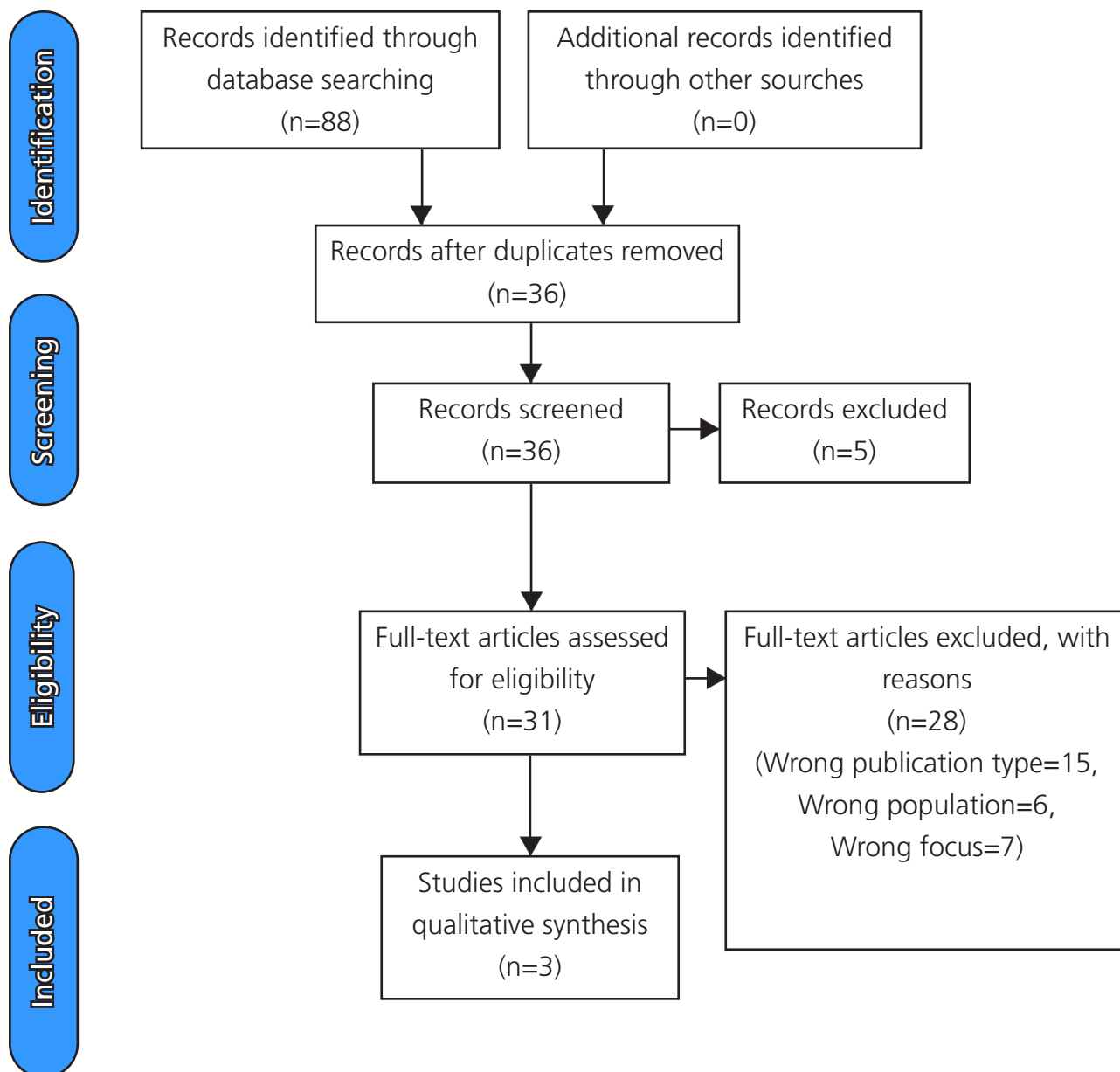


Figure 1 Study Flow Diagram

Upplägget för de tre studierna som inkluderats sammanfattas i Tabell 1. Resultatet sammanfattas i Tabell 2. Nedan följer en mer detaljerad beskrivning av de tre studierna.

Studien av Pedroletti et al. (2009) [12] var en två-center, dubbelblind, placebokontrollerad cross-over, 22-veckors pilotstudie som inkluderade 28 yngre patienter med mild – måttlig allergisk astma i åldern 12 till 33 år. Alla deltagare hade en känd överkänslighet mot husdjursallergener. Patienterna behandlades med antingen TLA eller placebo under tio veckor, därefter följde en washout-period på två veckor och därefter bytte patienterna intervention under de följande tio veckorna. Inga läkemedelsförändringar gjordes under studien, användning av kortverkande beta-2 agonister var dock tillåten. Patienterna följdes upp efter 5,10,12,17 och 22 veckor. Det primära effektmåttet i studien var ändring i upplevd livskvalitet bedömd via mini-AQLQ efter varje 10-veckors period, där skillnaden måste vara minst 0,5 poäng för att anses som signifikant. Sekundära effektmått var resultatet av lungfunktionstester (PEF och FEV1).

Totalt inkluderades 28 patienter i studien, varav 22 patienter slutförde mätningarna både vid studiestart och studieslut för båda behandlingsperioderna. Den upplevda livskvaliteten (bedömd via genomsnittliga förbättringen i mini-AQLQ poäng) var signifikant högre i TLA-gruppen jämfört med placebogrupperna ($p < 0,05$). Inga signifikanta skillnader avseende lungfunktionsparametrar mellan grupperna kunde påvisas.

Studien av Boyle et al. (2012) [13] var en multicenter, randomiserad, placebokontrollerad, parallellgruppsstudie hos patienter med symptomatisk allergisk astma i åldern 7-70 år. Syftet var att undersöka effekten av TLA kontra placebo som tillägg till vanlig astmabehandling under 1 år. Patienter med frekventa exacerbationer och/eller läkemedelsbehandling i de lägsta eller högsta dosintervallen exkluderades. Frekvensen av svåra astmaexacerbationer var inte ett planerat utfall i studien.

Det primära effektmåttet var livskvalitet bedömd genom antal så kallade "responders", dvs astmapatienter med signifikant förbättrat AQLQ score (bedömd via mini-AQLQ/ eller PAQLQ-testet efter 1 års TLA behandling. En poängförändring i AQLQ score som var större än 0,5 betraktades som kliniskt signifikant. Patienterna följdes upp kliniskt efter 1, 3, 6, 9 och 12 månader. Deltagarnas medicinering fick inte ändras under de första tre månaderna men kunde justeras därefter för att uppnå optimal astmakontroll.

Totalt randomiserades 312 patienter varav 90 % ($n=282$ patienter) ingick i den primära analysen. Bortfallet i behandlingsgruppen var 7 procent ($n=14$) vid tre månader och 12 procent ($n=23$) vid 12 månader. I placebogrupperna var bortfallet 11 procent ($n=10$) vid tre månader och 15 procent ($n=14$) vid 12 månader. Patienter med TLA behandling hade en signifikant bättre livskvalitet efter 1 år jämfört med placebo ($p = 0,02$). Skillnaden var störst hos dem med dåligt/ofullständigt kontrollerad astma med intensiv astma behandling vid baslinjen. Däremot, för astmapatienter i åldern ≥ 12 år (för vilka studiens

”power” var beräknad) påträffades ingen signifikant skillnad mellan TLA-gruppen och placebo ($p = 0,059$). Det fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende lungfunktionstester (FEV1, FEF50 eller PEF) efter 12 månader.

Studien av Kapoor et al. (2019) [14] var en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgruppstudie som undersökte sjuklighet hos patienter med allergisk astma under 1 års TLA-behandling. Deltagarna var i åldern 16–75 år med svår, dåligt/ ofullständigt kontrollerad allergisk astma trots högintensiv behandling.

Det primära utfallet var frekvensen av svåra/allvarliga astmaexacerbationer som inträffade under 12 månaders uppföljningsperiod. Svåra/allvarliga astmaexacerbationer definierades som en förvärring av astma som krävde systemiska kortikosteroider i ≥ 3 dagar. Steroidkurer med ≥ 7 dagars intervall bedömdes som enskilda episoder av svår astmaexacerbation. Sekundära utfall var bland annat QoL och lungfunktionsparametrar.

Totalt screenades 489 patienter mellan maj 2014 och januari 2016, varav 240 patienter randomiserades till studien vilket inkluderade 185 patienter från sjukvården och 50 patienter från andra källor (social media, radioannonser, annat). I behandlingsgruppen ingick 119 deltagare och 121 fick placebo. Totalt rapporterade 202 deltagare (84,0%) användning av TLA under minst 9–12 månader och 30 deltagare (12,5%) rapporterade användning av TLA under mindre än ett 6-månadersintervall efter randomisering.

Det påvisades en signifikant minskning avseende allvarliga astmaexacerbationer i bägge grupperna. Ingen skillnad påträffades dock när det gäller allvarliga astmaexacerbationer mellan behandlingsgruppen och placebo ($p=0,616$). Det fanns inga signifikanta skillnader i sekundära utfall relaterade till lungfunktion (FEV1) förutom att det genomsnittliga dagliga PEF-värdet minskades signifikant ($p = 0,045$) (detta baserat på av 150 patienter). Analyserna visade höga nivåer av acceptans för TLA-behandling och inga betänkligheter kring patientsäkerhet (”safety concern”) uppkom i samband med användningen av TLA.

En ingående hälsoekonomisk analys visade att livskvaliteten förbättrades signifikant både i TLA-gruppen och placebo. Ingen skillnad kunde påvisas mellan grupperna efter 1 år. TLA-behandling var associerad med signifikant högre nivåer av livskvalitet (uppmätt via AQLQs) vid 6 månaders uppföljning, men däremot var den inte förknippad med någon minskning av sjukvårdskonsumtionen. Ökningen av livskvalitet var därför inte tillräcklig för att kompensera för de årliga kostnaderna. Sammanfattningsvis påvisade den här studien ingen fördel med användning av TLA-behandling jämfört med placebo i frekvensen av svåra astmaexacerbationer hos patienter med svår och ofullständigt kontrollerad allergisk astma.

Table 1 Basic study characteristics of the included RCT

Author, Year, Country	Study design, study period	Patients (n), inclusion criteria	Intervention	Outcome
Pedroletti et al. 2009 [12] Sweden	Two -center, double- blind, placebo-controlled, crossover trial Enrollment: no information	28 patients with allergic asthma, age 12 - 33 years, sensitivity to pet allergens, on a daily maintenance dose of at least ≥ 400 mg/day of budesonide or 200 mg/day of fluticasone and short acting beta 2-agonist	Randomization 1:1 into one of two arms, starting with either TLA or placebo treatment of 10 weeks, followed by a washout period of 2 weeks with no use of the device and ending with a second period of either TLA or placebo 10 weeks treatment	Primary outcome: Change in quality of life (assessed by the miniAQLQ) Secondary outcome: Lung function (FEV1, PEF) Medical assessments at weeks 0, 5, 10, 12, 17 and 22
Boyle et al. 2012 [13] 19 European centres (from 6 countries)	Phase III, multicenter, randomised, placebo-controlled, parallel – group trial Enrollment: April 2008 – Febr 2009	312 patients with allergic asthma and AQLQ score ≤ 5 , age 7 -70 years, sensitivity to pet allergens, on a daily inhaled corticosteroid ≥ 200 $\mu\text{g/day}$ budesonide/beclomethasone or ≥ 100 $\mu\text{g/day}$ fluticasone; features of partly controlled asthma according GINA classification A history of frequent severe asthma exacerbations was not an inclusion criterion for the study. Inhaled corticosteroid dose more than 1200 $\mu\text{g/day}$ budesonid/beclomethasone or more than 1000 $\mu\text{g/day}$ fluticasone was an exclusion criterion for the study	Randomization 2:1 to TLA or placebo device for 1 year	Primary outcome: Quality of life (assessed by the proportion of patients with a significant increase in mini-AQLQ or PAQLQ score (so called ‘responders’) after 1 year of TLA treatment Secondary outcome: Lungfunction (FEV1,PEF) Medical assessments at months 1, 3, 6, 9 and 12
Kapoor et al. 2019 [14] UK (14 hospitals)	Pragmatic, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, superiority trial with qualitative interviews Enrollment: May 2014 – January 2016	240 patients with severe, poorly controlled allergic asthma*, age 16–75 years *high-dose ICSs (≥ 1000 $\mu\text{g/day}$ of beclomethasone or equivalent) plus a second controller and/or systemic corticosteroids; two or more severe asthma exacerbations requiring systemic corticosteroids of ≥ 30 mg of prednisolone or equivalent daily for ≥ 3 days during the previous 12 months	TLA vs. placebo device for 1 year	Primary outcome: Frequency of severe asthma exacerbations occurring within 1 year of treatment Secondary outcome: Quality of life Lung function Cost effectivity Medical assessment at screening, randomisation, and at 3, 6, 9 and 12 months, telephone call at 1 month

Table 2 Results of the included RCTs per outcome (exacerbations, quality of life and lung function)

Study	Exacerbations	Quality of life	Lung function
Pedroletti, 2009 [12]		Greater improvement in QoL in the TLA group vs. placebo (the overall miniAQLQ score mean difference 0.54; SEM = 0.28, $p < 0.05$)	No significant difference in FEV1 and PEF values between the TLA and placebo
Boyle, 2012 [13]		<p>Better QoL in the TLA group vs placebo after 1 year (difference in AQLQ treatment response rate between TLA (143 of 189, 76%) and placebo (56 of 92, 61%) – absolute difference 14.8% (95% CI 3.1 to 26.5, $p=0.02$))</p> <p>The difference in responder rate was greatest in those with both high-treatment intensity (GINA 4) and poor symptom control at baseline</p> <p>No significant differences in QoL in participants aged ≥ 12 years, on whom the study was powered (responder rate of 106 of 143 (74%) in the TLA group and 42 of 70 (60%) in the placebo – absolute difference 14.1% (95% CI 0.6 to 27.7, $p=0.059$))</p>	No significant difference between groups in FEV1, FEF50 or PEF
Kapoor, 2019 [14]	<p>Significant reduction in severe exacerbations in both groups from baseline to completion of the trial: from 4.3 (SD 3.7) to 1.48 (SD 2.03) per year in the placebo group and from 3.5 (SD 1.8) to 1.39 (SD 1.57) per year in the active group</p> <p>No statistical difference in the rates of severe exacerbations between the two groups ($p = 0.62$)</p>	<p>Significantly better quality of life in both groups at 12 months (improvement in the overall AQLQ(S) score of 0.57 ($p < 0.001$) in placebo and 0.68 ($p < 0.001$) in TLA group)</p> <p>No significant difference in quality of life between the groups ($p=0.546$), except at 6 months, when patients on TLA treatment had a significantly higher quality of life (improvement in the overall AQLQ(S) score) ($p=0.02$)</p>	Significant differences in daily maximum peak flow – PEF ($p = 0.045$) between the groups, based on data from 150 of 240 participants reporting at 12 months

Risk för bias

Endast studien av Kapoor et al bedömdes ha låg risk för bias (Figure 2). En domän bedömdes dock att ha medium risk för bias, detta bedöms på relativt stort bortfall gällande livskvalitet. Studierna av Boyle et al. och Pedroletti et al. bedömdes ha måttlig eller hög risk för bias. För studien av Pedroletti orsakas detta av randomiseringsbias (ingen information avseende randomiseringsmetoden), bristande information avseende blindning, stort bortfall och även intressekonflikt (huvudförfattaren samt den sista författaren i studien uppgav en intressekonflikt med TLA – utrustning tillverkare). För Boyles studie är huvudorsaken bristande information avseende bortfall (bortfall definierat som ”oklar orsak”) och även intressekonflikt (två av studiens författare uppgav intressekonflikt i Pedroletti studie).

Studie	Randomiserings-bias	Bias från avvikelser från planerade interventioner	Bias från bortfallet	Bias från mätning av utfallet	Bias från rapportering	Jäv/intressekonflikt	Övergripande risk för bias
Pedroletti et al. 2009	●	●	●	●	●	●	●
Boyle et al. 2011	●	●	●	●	●	●	●
Kapoor et al. 2019	●	●	●	●	●	●	●

Figure 2 Risk of bias in included studies

Low ● Medium ● High ●

Pågående studier

Vid sökning i ClinicalTrials.gov påträffades tre pågående studier som utvärderar effekten av TLA-behandling. En prospektiv observationell kohortstudie – LASER-48 (Laminar Airflow in Severe Asthma for Exacerbation Reduction - 48 Month Follow-up) – planerar att kartlägga antalet allvarliga astma-exacerbationer hos 200 patienter med astma under 48-månaders TLA behandling. Preliminärt avslut för studien beräknas till juli 2020.

En annan pågående studie är en open label RCT som inkluderar patienter via invitation. Studien undersöker den kliniska effekten av 48-veckors behandling med TLA hos patienter med svår allergisk astma som avslutat behandlingen med Omalizumab. Primärt effektmått är tidsperiod till första astma-exacerbation under 48 veckors behandlingsperiod, men sjukhusinläggningar och akutbesök per år undersöks också. Avslut för studien är inte känt.

MISSION ABC studie är en prospektiv kohortstudie som skulle undersöka om moderna innovativa diagnostiska eller terapeutiska lösningar kan förbättra det kliniska resultatet hos patienter med astma och KOL. I studien har det bland annat kartlagts antal patienter som kan vara lämpliga för TLA-behandling och antalet exacerbationer 6 månader före och efter TLA behandlingen. Rekryteringstatus av denna studie är okänd.

Vid sökning i PROSPERO hittades inga planerade systematiska översikter om TLA.

Diskussion

I denna HTA-rapport redovisas det vetenskapliga underlaget för TLA-behandling hos patienter med allergisk astma. Endast tre randomiserade kontrollerade studier identifierades varav en hade hög risk för bias (ref. Pedroletti).

Två studier undersökte ett subjektivt effektmått - livskvalitet - som primärt effektmått hos patienter med allergisk astma. De visade att TLA – behandling förbättrade patienternas livskvalitet signifikant. Den första studien av Pedroletti et al. hade dock ett antal begränsningar - undersökte en liten och relativt ung population med mild till måttlig astma under relativt kort, 22 – veckors period. Studiens kvalitet var också låg - ingen information avseende randomiseringsmetoden var redovisad och det uppstod oklarheter kring blindningen. Studien hade också ett stort bortfall som kunde påverka resultaten.

Studien av Boyle et al. undersökte en större och bredare patient population, dvs. patienter mellan 7-70 års ålder, med måttlig till svår, symptomatisk allergisk astma. Den utvärderade livskvalitet som primärt utfallsmått under längre tidsperiod av 1 år. Studien visade att en signifikant större andel patienter hade förbättrad livskvalitet jämfört med placebogruppen. Skillnaden i livskvaliteten var dock inte signifikant för patienter ≥ 12 år för vilka powerberäkningen var gjord. Inga säkra slutsatser kan därför dras avseende livskvaliteten. Statistiskt signifikant förbättring påvisades i olika subgrupper, den största förbättringen kunde noteras hos de med högintensitetsbehandling och otillräckligt kontrollerad astma vid studiestart. Samtidigt exkluderades patienter med mycket höga dagliga steroiddoser, och frekventa astmaexacerbationer var inte ett inklusionskriterium heller, vilket innebär att de sjukaste patienterna kunde ha missats från analysen. Det utfördes en analys avseende antal astmaexacerbationer som inte visade någon skillnad mellan grupperna men studien var inte designad för att kunna fastställa sådan effekt.

Den tredje studien av Kapoor et al inkluderade en homogen patientpopulation med svår, dåligt/ ofullständigt kontrollerad allergisk astma trots högentensiv behandling. Effekten av TLA har påvisats att vara störst i denna patientgrupp i den tidigare studien av Boyle et al. Studien undersökte ett objektivt primär effektmått, nämligen antal svåra astmaexacerbationer. Studien kunde inte påvisa någon signifikant skillnad mellan TLA och placebo avseende antal exacerbationer, inte heller vad gäller livskvaliteten (i kontrast till studien av Boyle et al), eller lungfunktionsparametrar efter 12 månader. Det påvisades dock att både antal astma exacerbationer och livskvalitet har blivit signifikant bättre i båda grupperna. Förklaringen till detta kan vara att det kunde uppstå en viss placeboeffekt. Samtliga studier använde sig av placebo i form av att utrustningen installerades hos patienten men det laminära luftflödet med 0.7 grader lägre temperatur var inte aktiverat. Det är förtjänstfullt. Troligen har patienterna inte kunnat ana vilken grupp de tillhör. Även faktum att patienter som inkluderades till studien uppföljdes mer regelbundet vilket kunde leda till bättre sjukvård och i sin tur minskat antal exacerbationer. Betydligt högre livskvalitet noterades i 6 månader hos de patienterna som behandlades med TLA. Den hälsoekonomiska analysen visade emellertid att ökningen i livskvaliteten inte var tillräckligt för att kompensera årliga kostnader i samband med användning av TLA.

Effekten av TLA behandling hos astma patienter har redan utvärderats i tidigare rapporter från Metodrådet i Stockholms läns landsting 2012 [9] och TLV 2013 [10] och ett utlåtande från HTA Skåne 2013 [11]. Det vetenskapliga underlaget i de här rapporterna baserades på artiklar av Pedroletti et al och Boyle et al. TLV instämde med Metodrådets slutsats att den vetenskapliga evidensen var för svag för att TLA utrustning skulle kunna ordinerats rutinmässigt av läkare utan specialistkompetens och/eller utan systematisk uppföljning. Det rekommenderades dock att TLA kan användas hos viss begränsad patientpopulation med motsvarande problematik och förutsättningar, som de patienter hos vilka tillgängliga studier kunnat visa en effekt. Aktuell patient remitteras då med fördel till specialistläkare/allergolog för individuell bedömning. Sedan dess har dock en ny artikel av Kapoor et al publicerats år 2019, studieresultaten har diskuterats ovan.

Sammanfattningsvis, resultaten avseende livskvaliteten är inte entydiga. Medan en tidigare studie som visade att astmapatienter med mycket symptom och dålig astmakontroll hade signifikant bättre livskvalitet efter 1 års TLA behandling, visade en nyligen publicerad studie ingen skillnad mellan TLA och placebo efter 1 år hos patienter med svår ofullständigt kontrollerad astma. Den nyligen publicerade studien som undersökte antal svåra astma exacerbationer påvisade ingen signifikant skillnad mellan TLA grupp och placebo. Under 2020 väntas resultat från en ytterligare studie (LASER-48).

Etiska aspekter

Astma är en allvarlig sjukdom, förenad med sänkt livskvalitet och i svåra fall även för tidig död. I riksdagens prioriteringsetiska beslut från 1997 återfinns många patienter med astmadiagnos i prioriteringsgrupp 1A, ”Vård av sjukdomar som utan behandling leder till invaliditet eller för tidig död”. Spännvidden inom gruppen personer med astmadiagnos är dock mycket stor och den höga prevalenssiffran som anges ovan betingas till betydande del av mycket milda fall.

I föreliggande studie bedöms evidens för en tilläggsbehandling av allergiskt utlöst astma med Temperaturkontrollerat Laminärt Luftflöde (TLA), att användas nattetid över sängens huvudända. Även en hälsoekonomisk bedömning har gjorts. Rapporten visar att få studier av god kvalitet gjorts och att av de tre som kvarstår efter selektionen har endast en hög kvalitet. Denna studie påvisar inte någon skillnad mellan användande av apparaten och placebo. Inte heller den hälsoekonomiska bedömningen ger entydigt stöd för användning av TLA, snarare tvärtom.

Kostnaden för TLA anges i den hälsoekonomiska studien till knappt 30 000 kr/år och därmed ca 300 000 kr under en tioårsperiod. Detta kan te sig som en relativt marginell kostnad, men liksom alltid när sjukvårdsresurser allokeras finns en alternativ användning av dessa pengar, och det torde inte vara svårt att hitta en sådan med både högre patientnytta och bättre evidens. Sammanvägningen av evidens, patientnytta och kostnad utgör enligt Nationella modellen för öppna prioriteringar grunden för prioritering av metoder inom sjukvården (1). Det är således i nuvarande evidensläge ur prioriteringssynpunkt oetiskt att använda TLA, även om den, liksom placebo, visat sig kunna minska antalet akuta exacerbationer av astma hos användarna.

Ur etisk synpunkt väger den prioriteringsetiska aspekten tungt. Kostnadseffektivitet är etiskt relevant (2). Till denna kan fogas att det ter sig oetiskt att föreslå behandlingar till patienter vilka väcker deras förhoppningar om förbättring, när inte evidens för sådan effekt finns. Sjukvården är etiskt bunden att vila på vetenskap och beprövad erfarenhet och ingendera tycks i detta fall kunna stödja användning av TLA. Möjligen kan denna bedömning komma att ändras när resultatet av studien LASER-48 kommer under 2020.

Referenser

1. Nationell modell för öppna prioriteringar inom hälso- och sjukvård: Ett verktyg för rangordning. Linköping: Prioriteringscentrum, 2017.
2. Williams, Allan: ”Cost-effectiveness analysis: Is it ethical?” *J of Med Ethics*, 1992, 18, 7-11.

Hälsoekonomi

Det hälsoekonomiska evidensunderlaget för temperatur-reglerat laminärt luftflöde (Temperature-controlled laminar airflow, TLA) består av tre publicerade utvärderingar som undersöker TLAs kostnadseffektivitet i Sverige [1] respektive Storbritannien [2, 3]. Två ytterligare analyser har identifierats i en rapport av Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) [4-6], men en mer omfattande analys av de studierna är begränsad på grund av kommersiell sekretess. Kostnadsrelevanta variabler som rapporteras i följande analys har konverterats till 2020 års priser (SEK) [7].

Utvärderingen av Brodtkorb et al. [1] baseras på studien av Pedroletti et al [8]. Analysen använder ett svenskt sjukvårdssystemperspektiv och jämför TLA mot placebo med en tidshorisont på 5 år och en modellcykellängd på 1 år. Mätningen av effekten baserades på miniversionen av Asthma Quality of Life Questionnaire (mini-AQLQ). Den genomsnittliga skillnaden i nyttovikter mellan de jämförda behandlingsstrategierna var 0,054 och som ökade ytterligare till 0,26 för patienterna med ett AQLQ värde lika med eller under 5, dvs. patienter med allvarligare astma. Kostnaderna som beaktades var endast TLA och scenarionalyser genomfördes för att testa påverkan av olika produktprinsnivåer. Base-case analysen visade vinster av 0,25 QALYs över 5 år och TLA kostnadseffektivitet för TLA med ICER under 350 000 SEK/QALY, så länge kostnaden för tekniken var under 82 000 SEK. Resultaten var känsliga för produktens pris, tidshorisonten och tillståndets svårighetsgrad. En förlängning av tidshorisonten till 13 år som motsvarade apparatens uppskattade livslängd, förknippades med vinster på 0,59 QALYs och fortsatt likaså kostnadseffektivitet så länge kostnaden för TLA var under 187 600 SEK. Analysen med användning av en fast kostnad om SEK 50 000 för TLA gav en inkrementell kostnadseffektivitetskvot (ICER) om 224 180 SEK/QALY, som ökades till 626 440 SEK/QALY när kostnaden sattes till SEK 150 000.

Utvärderingen av Brasier et al. [2] baseras på studierna av Boyle et al [9] och Schauer et al [10]. Analysen använder ett brittiskt sjukvårdsperspektiv för att jämföra TLA mot placebo med en tidshorisont på 1 år. Resursanvändning baserades på tysk klinisk data för 30 patienter med måttlig/svår icke-kontrollerade astma som följs innan och efter installationen av TLA [10]. Analysen antog att det tyska kliniska förloppet för astma motsvarar det brittiska systemet på ett lämpligt/kompatibelt sätt, samt att alla sjukvårdsbesök skedde under en period med förvärrade astmasymtom och att patienterna endast fick en sjukhusinläggning på 12 månader. Kostnaderna (2013) som beaktades var TLA (SEK 29 974 per år) och vilken sjukvård som krävdes dvs. akuten (A&E), ambulans, intensivvård (ICU) och dagvård. Författarna antog att majoriteten av patienterna från akuten (75 %) läggs in och alla patienter som blev inlagda via ICU fick stanna på sjukhus med längre vårdtid. Mätningen av TLA-effekten baseras på en analys av en patientsubgrupp från Boyle et al. [9] med klinisk profil/egenskaper som motsvarar deltagarna i Schauer et al. [10] och användning av algoritmen av Yang et al [11]. Base-case analysen visade inkrementella kostnader om SEK 7 939, en 0,0615 QALY-vinst under ett år och en kostnadseffektiv ICER på 129 168 SEK/QALY. Resultaten var robusta för ändringar i antaganden kring tillståndets

svårighetsgrad, behandlingarkostnader, vårdtid samt incidensen av inlagda patienter utan rapporterad förvärring.

Utvärderingen av Kapoor et al. baseras på LASER studien [3]. Analysen rapporterar resultat ur ett brittiskt hälso- och sjukvårdssystemperspektiv och jämförde TLA mot placebo. Kostnaderna (2016) som beaktades var TLA, hälso- och sjukvård, produktionsbortfall och kostnader för exacerbationer av astma. Hälsorelaterad livskvalitet mäts med AQLQ och EQ5D-5L. Sekundära analyser genomfördes ur ett samhällsligt perspektiv inklusive produktionsbortfall och andra privata kostnader. Analysen antog att apparatens livslängd var 10 år med en årlig kostnad på SEK 29 465. Effekterna extrapolerades över en tidshorisont på 40 år med Markov modellering bestående av 4 hälsotillstånd och modellcykellängd på 3 månader. Analysen rapporterade ingen statistiskt signifikant skillnad i hälsorelaterad livskvalitet mellan grupperna under 1 år, även om högre livskvalitet observerades vid 6 månader efter randomisering. Analysen visade kostnader om SEK 397 036, vinster på 0,76 QALYs och en ICER på SEK 524 920 per QALY. Ur ett samhällsligt perspektiv förknippas TLA med inkrementella kostnader om SEK 396 388 och en ICER på SEK 524 066 per QALY. Resultaten från den probabilistiska känslighetsanalysen indikerade att TLA skulle ha 0,05 och 0,06 sannolikhet för att vara kostnadseffektiv vid det konventionella brittiska tröskelvärdet ur båda analysperspektiven. Det betyder i sin tur att ökad HRQoL som observerades bland patienter i TLA-gruppen inte var tillräckliga för att kompensera för de ökade kostnaderna som ingår med TLA användning.

De utvalda studierna använder variabla metoder samt olika antaganden kring kostnader, resursanvändning, tidshorisont, diskonteringsräntor och känslighetsanalys. Det bör noteras att de tre identifierade ekonomiska utvärderingarna inte kvalitetsgranskades på grund av brister i deras underliggande kliniska studier, därför kan inte några fasta eller allmänna slutsatser dras angående de relativa kostnaderna eller effektiviteten för TLA. Evidensen som har samlats in från dessa ekonomiska utvärderingar indikerar dock att ur ett ekonomiskt perspektiv är användning av TLA, i bästa fall, tvetydig.

Referenser

1. Brodtkorb, T.H., O. Zetterstrom, and G. Tinghog, Cost-effectiveness of clean air administered to the breathing zone in allergic asthma. *Clin Respir J*, 2010. 4(2): p. 104-10.
2. Brazier, P., et al., Economic analysis of temperature-controlled laminar airflow (TLA) for the treatment of patients with severe persistent allergic asthma. *BMJ Open Respir Res*, 2016. 3(1): p. e000117.
3. Kapoor, M., et al., Nocturnal temperature-controlled laminar airflow device for adults with severe allergic asthma: the LASER RCT. *Health Technol Assess*, 2019. 23(29): p. 1-140.
4. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV), Kunskapsunderlag: Temperaturreglerat laminärt luftflöde (TLA) vid allergisk astma. 2013, TLV: Stockholm.
5. Adams Business Associates ABA, Economic assessment impact of Airsonett device for Atopic Asth-

- ma Treatment Product Description, Economic Model & Analysis for Airsonett UK Limited. 2013, ABA: High Wycombe.
6. Institute for Health Economics IHE, Cost-effectiveness analysis of Airsonett. 2012, IHE: Stockholm.
 7. Campbell and Cochrane Economics Methods Group, CCEMG - EPPI-Center Cost Converter v.1.6 last update: 2019-04-29. 2020, CCEMG.
 8. Pedroletti, C., et al., Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: A double-blind randomized cross-over trial. *Respir Med*, 2009. 103(9): p. 1313-9.
 9. Boyle, R.J., et al., Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*, 2012. 67(3): p. 215-21.
 10. Schauer, U., et al., Improved asthma control in patients with severe, persistent allergic asthma after 12 months of nightly temperature-controlled laminar airflow: an observational study with retrospective comparisons. *Eur Clin Respir J*, 2015. 2.
 11. Yang, Y., et al., Estimating a preference-based index for a 5-dimensional health state classification for asthma derived from the asthma quality of life questionnaire. *Med Decis Making*, 2011. 31(2): p. 281-91.

Referenser

1. Global Initiative for Asthma. Asthma management and prevention. A pocket guide for Health professionals. Updated 2019.
2. Läkemedelsbehandling vid astma – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2015; 3:26–43.
3. Lundbäck B, Backman H, Rönmark E. Svår astma – definition och förekomst. *Allergi i praxis* 2016; 2:6-10.
4. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL 2015. Vetenskapligt underlag.
5. BLF Allergisektionen. Behandling av svår astma, steg 5. 2015.
6. Gore RB, Boyle RJ, and Gore C et al. Effect of a novel temperature-controlled laminar airflow device on personal breathing zone aeroallergen exposure. *Indoor Air* 2015; 25: 36-44. doi:10.1111/ina.12122
7. Spilak MP, Sigsgaard T, Takai H, Zhang G. A Comparison between Temperature-Controlled Laminar Airflow Device and a Room Air-Cleaner in Reducing Exposure to Particles While Asleep. *PLoS One* 2016; 11(11):e0166882. doi: 10.1371/journal.pone.0166882
8. Warner JO. Use of temperature-controlled laminar airflow in the management of atopic asthma: clinical evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis* 2017;11(4): 181-188. doi:10.1177/1753465817690505
9. Laminärt luftflöde för behandling av astma. HTA-utlåtande 2012:2. Metodrådet Stockholms läns landsting - Gotland, 2012:2.
10. Kunskapsunderlag: Temperaturreglerat laminärt luftflöde (TLA) vid allergisk astma TLV 2013.
11. HTA Skåne. Utlåtande Protexo (Airsonett) TLA temperaturreglerat laminärt luftflöde vid allergisk astma 2013.
12. Pedroletti C, Millinger E, Dahlen B, Soderman P, Zetterstrom O. Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: A double-blind randomized cross-over trial. *Respir Med* 2009; 103:1313-9. doi:10.1016/j.rmed.2009.03.020
13. Boyle RJ, Pedroletti C, Wickman M, Bjermer L, Valovirta E, Dahl R, et al. Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012; 67: 215-21. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200665
14. Kapoor M, Storrar W, Balls L. Nocturnal temperature-controlled laminar airflow device for adults with severe allergic asthma: the LASER RCT. *Health Technol Assess.* 2019 Jun; 23(29):1-140. doi: 10.3310/hta23290.

Appendix 1 Litteratursökning

Pubmed 191001

Söktermer		Antal träffar
Patienter med astma		
1.	("Asthma"[Mesh]) OR "asthma"[Title/Abstract]	169,599
Temperature Controlled Laminar Airflow		
2.	Temperature-Controlled Laminar Airflow OR Temperature Controlled Laminar Airflow OR Temperature Controlled Laminated Airflow OR temperature generated laminated airflow OR Airsonett OR TLA	744
3.	1. AND 2.	13
Limits: Engelska		
4.		13

Embase 191001

Söktermer		Antal träffar
Patienter med astma		
1.	'asthma'/exp OR asthma:ti,ab	287,827
Temperature Controlled Laminar Airflow		
2.	'temperature-controlled laminar airflow':ti,ab OR 'temperature controlled laminated airflow':ti,ab OR 'temperature generated laminated airflow' OR airsonett:ti,ab OR tla:ti,ab	1,068
3.	1. AND 2.	28
Limits: Engelska		
Exkluderat: Conference abstracts		
		Efter dubblettkontroll 2

Cochrane191001

Söktermer		Antal träffar
Patienter med astma		
1.	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees OR Asthma:ti,ab,kw	30,479
Temperature Controlled Laminar Airflow		
2.	(Temperature-Controlled Laminar Airflow OR Temperature Controlled Laminar Airflow OR temperature generated laminated airflow OR TLA OR Airsonett):ti,ab,kw	78
3.	1. AND 2.	22
Limits: Engelska		
		Efter dubblettkontroll 11

Web of Science 191001

Söktermer			Antal träffar
Patienter med astma			
1.	Asthma:Topic		175,746
Temperature Controlled Laminar Airflow			
2.	Temperature-Controlled Laminar Airflow OR Temperature Controlled Laminar Airflow OR temperature generated laminated airflow OR TLA OR Airsonett):Topic		1,460
3.	1. AND 2.		19
Limits: Engelska			
4.			19
		Efter dubblettkontroll	3

Primo samsök ORU 191001

Söktermer			Antal träffar
Patienter med astma			
1.	Asthma AND Temperature Controlled Laminar Airflow		22
Limits: Engelska			
2.			22
		Efter dubblettkontroll	7

Appendix 2 Exkluderade artiklar

Reference	Reason for exclusion
Pike, K. C., et al. (2018). "Managing problematic severe asthma: beyond the guidelines." <i>Archives of Disease in Childhood</i> 103(4): 392.	Wrong publication type (review)
Pedroletti, C., et al. (2007). "Clinical effect of clean air administered directly to the breathing zone (airsonett airshower®) on perennial allergic asthma." <i>European respiratory journal</i> 30(Suppl 51): 353s [P2133].	Wrong publication type (conference abstract)
Papi, A., et al. (2018). "Asthma." <i>The Lancet</i> 391(10122): 783-800.	Wrong publication type (review)
Nct (2019). "TLA in Children With Moderate to Severe Atopic Eczema (TLA4AE)." https://clinicaltrials.gov/show/NCT03795506 .	Wrong population
Nct (2017). "Laminar Airflow in Severe Asthma for Exacerbation Reduction." https://clinicaltrials.gov/show/NCT03058497 .	Wrong publication type (study protocol)
Nct (2009). "Clinical Effects of Temperature Controlled Laminar Airflow (TLA)." https://clinicaltrials.gov/show/NCT00987064 .	Wrong publication type (study protocol)
Mustafa, S. and D. Cowan (2018). "The effectiveness of the Airsonett device in treating severe asthma patients." <i>Scottish Medical Journal</i> 63(1): 58-58.	Wrong publication type (conference abstract)
Mohan, L., et al. (2011). "Effects of temperature-controlled laminar airflow on sleep quality in children with perennial allergic asthma and rhinitis." <i>Allergy: european journal of allergy and clinical immunology</i> . Conference: 30th congress of the european academy of allergy and clinical immunology istanbul turkey. Conference start: 2011-06-11 conference end: 2011-06-15. Conference publication: (var.pagings) 66(S94): 74 75.	Wrong population, Wrong publication, type (conference abstract)
Moffatt, J., et al. (2011). "Effects of temperature-controlled laminar airflow on rhinitis related quality of life in children with perennial allergic asthma." <i>Allergy: european journal of allergy and clinical immunology</i> . Conference: 30th congress of the european academy of allergy and clinical immunology istanbul turkey. Conference start: 2011-06-11 conference end: 2011-06-15. Conference publication: (var.pagings) 66(S94): 360.	Wrong population, Wrong publication type (conference abstract)
Katwa, U. and S. Kabra (2018). "Advances in Management of Asthma." <i>The Indian Journal of Pediatrics</i> 85(9): 746-747.	Wrong publication type (review)
Hossny, E., et al. (2017). "Severe asthma and quality of life." <i>World Allergy Organization Journal</i> 10(1).	Wrong publication type (review)
Ho, A., et al. (2012). "Effect of temperature-controlled laminar airflow on symptoms and sleep quality in perennial allergic rhinitis." <i>Clinical and experimental allergy</i> . 42(12): 1839 1840.	Wrong population
Gupta, A., et al. (2018). "What is New in the Management of Childhood Asthma?" <i>Indian J Pediatr</i> 85(9): 773-781.	Wrong publication type (review)
Gore, C., et al. (2018). "Temperature-controlled laminar airflow (TLA) device in the treatment of children with severe atopic eczema: Open-label, proof-of-concept study." <i>Clinical and Experimental Allergy</i> 48(5): 594-603.	Wrong population
Gore, C., et al. (2017). "The overnight use of a temperaturecontrolled laminar airflow (TLA) device has sustained benefit for children with severe eczema." <i>Allergy</i> 72: 312 313.	Wrong population
Cipriani, F., et al. (2017). "Allergen Avoidance in Allergic Asthma." <i>Frontiers in Pediatrics</i> 5.	Wrong publication type (review)
Brodtkorb, T. H., et al. (2010). "Cost-effectiveness of clean air administered to the breathing zone in allergic asthma." <i>Clin Respir J</i> 4(2): 104-110.	Wrong focus
Brazier, P., et al. (2016). "Economic analysis of temperature-controlled laminar airflow (TLA) for the treatment of patients with severe persistent allergic asthma." <i>BMJ Open Respir Res</i> 3(1): e000117.	Wrong focus

Reference	Reason for exclusion
Boor, B. E., et al. (2017). "Human exposure to indoor air pollutants in sleep microenvironments: A literature review." <i>Building and Environment</i> 125(C): 528-555.	Wrong publication type (review)
Storrar, W., et al. (2016). "Temperature-controlled laminar airflow in severe asthma for exacerbation reduction (The LASER Trial): study protocol for a randomised controlled trial." <i>Trials</i> 17: 15.	Wrong publication type (study protocol)
Spilak, M. P., et al. (2016). "A Comparison between Temperature-Controlled Laminar Airflow Device and a Room Air-Cleaner in Reducing Exposure to Particles While Asleep." <i>PLoS One</i> 11(11): e0166882.	Wrong focus
Schauer, U., et al. (2015). "Improved asthma control in patients with severe, persistent allergic asthma after 12 months of nightly temperature-controlled laminar airflow: an observational study with retrospective comparisons." <i>Eur Clin Respir J</i> 2.	Wrong publication type
Bjermer, L., et al. (2019). "Time to onset of improvements in Quality of Life from Temperature-controlled Laminar Airflow (TLA) in severe allergic asthma." <i>Respir Med</i> 147: 19-25.	Wrong focus (post – hoc analysis of trial involved in the report evaluation)
Nct (2018). "Nocturnal TLA for Severe Allergic Asthma After Withdrawal of Omalizumab Therapy." https://clinicaltrials.gov/show/NCT03480815 .	Wrong focus, wrong publication type (study protocol)
Gore, R. B., et al. (2015). "Effect of a novel temperature-controlled laminar airflow device on personal breathing zone aeroallergen exposure." <i>Indoor Air</i> 25(1): 36-44.	Wrong focus
Wang, C. H., et al. (2018). "A nocturnal temperature controlled laminar flow device (TLA) maintains good control of severe allergic asthma (SAA) after withdrawal of Omalizumab therapy." <i>European Respiratory Journal</i> 52.	Wrong publication type (conference abstract)
Eisenbach, G. (2019). "Modern Innovative Solutions to Improve Outcomes in Asthma, Breathlessness, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (MISSION ABC): Protocol for a Mixed-Methods Study." <i>JMIR Research Protocols</i> 8(3).	Wrong focus, Wrong publication type (study protocol)
Warner, J. O. (2017). "Use of temperature-controlled laminar airflow in the management of atopic asthma: clinical evidence and experience." <i>Ther Adv Respir Dis</i> 11(4): 181-188.	Wrong publication type (review)

