

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

VETENSKAPLIGA UNDERLAG | MARS 2023



LÄKEMEDELSVERKET
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Vetenskapliga underlag Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Innehåll

KOL – Epidemiologi, diagnostik och komorbiditet	3
Icke-farmakologiska interventioner vid KOL	12
Inhalationsbehandling vid KOL	19
Underhållsbehandling med inhalationssteroid	24
Exacerbationsbehandling	29
Glukokortikoider vid exacerbation	30
Antibiotika vid exacerbation	31
Annan farmakologisk behandling vid KOL	33
Syrgas, non-invasiv ventilation och palliation vid KOL	39
Kartläggning av uthämtade läkemedel mot astma och KOL	48
Val av inhalator vid astma och KOL	59

KOL – Epidemiologi, diagnostik och komorbiditet

FÖRFATTAT AV

ANNE LINDBERG, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, SPECIALIST I LUNGMEDICIN
SUNDERBY SJUKHUS, LULEÅ

HANNA SANDELOWSKY, MED. DR, SPECIALIST I ALLMÄN MEDICIN
HEDDA CARE SAMT AKADEMISKT PRIMÄRVÅRDSCENTRUM, STOCKHOLM

Sammanfattning

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) förekommer hos cirka 8–10 % av befolkningen, varav 65 % har lindrig och cirka 5 % svår sjukdom. Det är en inflammatorisk luftvägs- och lungsjukdom, oftast orsakad av långvarig tobaksrökning. KOL går att förebygga och behandla så att symtombördan minskar och prognosen förbättras. Cirka 20 % av dem med KOL har aldrig rökt och bland dem kan bland annat yrkesexponering, faktorer under barn- och uppväxtåren som förhindrat normal lungutveckling samt ärftliga faktorer bidragit till sjukdom. Det finns en betydande underdiagnostik då mer än hälften av dem med KOL är odiagnostiserade. Samsjuklighet med andra vanligt förekommande kroniska sjukdomstillstånd, framför allt hjärt-kärlsjukdomar, astma och depression/ångestsjukdomar, men även lungcancer, är vanligt hos dem med KOL. Primärvården ansvarar för den allra största delen av diagnostik och behandling av patienter med KOL, och den höga samsjukligheten kan bidra till underdiagnostiken av KOL.

I klinisk praxis är det viktigt att avgöra om patienten med obstruktiva besvär har astma eller KOL, eller möjligen båda sjukdomarna samtidigt. KOL-diagnosen baseras på en triad av 1) riskfaktorer (exponering, ärftlighet), 2) symtombild och 3) kronisk luftvägsobstruktion, sänkt FEV₁/FVC-kvot efter bronkdilatation, verifierad med dynamisk spirometri. Luftvägsobstruktionen är bestående och svårighetsgrad av lungfunktionsnedsättning baseras på FEV₁ % av förväntat värde (GOLD 1–4). Sjukdomen är vanligen progressiv, och monitorering och behandling utgår från grad av lungfunktionsnedsättning samt utvecklingen av symtom och försämringsperioder (tidigare GOLD A–D som uppdaterats till GOLD A, B och E i GOLD 2023).

Denna skrift är en uppdatering av Läkemedelverkets bakgrundsmaterial 2015.

Epidemiologi

Historik

En historisk tillbakablick för den sjukdom som vi idag benämner kroniskt obstruktiv lungsjukdom, KOL, finns beskriven i en review publicerad 2006 (1). En av de tidigaste beskrivningarna av emfysem härrör från den schweiziske läkaren Bonet som 1679 beskrev "voluminösa lungor" vid en obduktion. Drygt 100 år senare, 1789, illustrerade den brittiske patologen Baillie emfysematösa lungor och beskrev dess destruktiva natur. Termen bronkit, "katarr", användes första gången av den brittiske läkaren Badham i början av 1800-talet och fransmannen Laennec, som uppfann stetoskopet, hade några år tidigare beskrivit emfysem. I samband med "the Great Smog of London" december 1952 dog flera tusen fler än förväntat under en vecka och det visade sig att en stor andel av dem hade kronisk bronkit. The British Medical Research Council (BMRC) tillsatte då en expertgrupp

för att forska om kronisk bronkit. Detta bidrog bland annat till ett validerat frågeformulär för screening, med målsättning att identifiera personer med luftvägssymtom, framför allt kronisk bronkit (2). Vid Ciba Guest Symposium 1959 definierades kronisk bronkit och emfysem på det sätt som används än idag (3). Fortsatt forskning under 1950- och 60-talet lade grunden till dagens epidemiologiska kunskaper om kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) och att rökning är en viktig riskfaktor för KOL. Dr William Briscoe anses vara den förste som använde termen "COPD", *chronic obstructive pulmonary disease*, under en diskussion vid den nionde Emfysem-konferensen i Aspen 1965. Charles Fletcher visade senare ett tydligt samband mellan rökning och KOL och den klassiska "Fletcher-kurvan" som visar lungfunktionsutveckling i förhållande till rökvanor refereras till än idag (4). Under 1980-talet uppmärksammades KOL alltmer, framför allt i hög/medelinkomstländer, och sedan 1990-talet är KOL en väletablerad term för obstruktiv lungfunktionsnedsättning

där kronisk bronkit och/eller emfysem ingår i sjukdomsbilden. Det internationella strategidokumentet *The Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (GOLD) publicerades första gången före millennieskiftet och har sedan dess uppdaterats regelbundet (goldcopd.org).

Prevalens och riskfaktorer

Den globala prevalensen av KOL har beräknats till cirka 10 % (5). Prevalensen är framför allt beroende av vilka spirometriska kriterier och referensmaterial som används, åldersdistribution i den studerade befolkningen samt rökvanor och förekomst av andra skadliga luftvägs-exponeringar. Prevalensen kan variera mellan 11 och 27 % i olika länder även om man använder samma spirometriska kriterier bland personer från 40 års ålder och uppåt (6). Det finns dock en lika stor variation i prevalens om man använder olika spirometriska kriterier i en och samma population (7).

I hög- och medelinkomstländer är stigande ålder och rökning de främsta riskfaktorerna för KOL: man har uppskattat att närmare 50 % av äldre rökare har KOL (8). Upp till 20–25 % av alla med KOL har dock aldrig rökt. Exponering för omgivningstobak ("passiv rökning") är en riskfaktor för KOL bland aldrig-rökare (9). Globalt är exponering vid förbränning av biobränslen en viktig riskfaktor (10) och även yrkesexponering kan bidra till KOL (11). I Sverige har andelen dagligrökare successivt minskat sedan andra hälften av 1900-talet. Enligt Folkhälsomyndigheten var andelen dagligrökare år 2021 cirka 6 % bland både män och kvinnor jämfört med cirka 20 % vid millennieskiftet (12). Det finns dock fortfarande ett samband mellan socioekonomisk status (SES) och rökvanor: rökning är vanligare bland dem med låg inkomst och lägre utbildningsnivå (13). Enligt den senaste undersökningen från Folkhälsomyndigheten var andelen dagligrökare bland dem med endast förgymnasial utbildning, 13 %, jämfört med 3 % bland dem med eftergymnasial utbildning. Låg SES har betydelse för såväl prevalens som sjukdomsburden och livskvalitet vid KOL (14–16).

I mitten av 90-talet hade 8–10 % av medelålders och äldre personer KOL i Sverige. En majoritet, cirka 65 % hade lindrig KOL medan < 5 % hade svår eller mycket svår KOL (17). Studier cirka 15 år senare visade en lägre prevalens, 7 %, och andelen med svårare sjukdom hade minskat (18). Det förefaller således som om den successivt minskade andelen dagligrökare har haft en gynnsam påverkan på luftvägshälsan med minskad förekomst av KOL i Sverige. Man har även beskrivit en liknande trend med minskad KOL-prevalens i Spanien mellan 1997 och 2007 (19). KOL förekommer dock även bland dem som aldrig har rökt och KOL-prevalensen bland icke-rökare har rapporterats inom området 3,5–8,9 % i olika länder (20) medan den var 6,9 % i en svensk studie (11). I en nyligen publicerad review summerades ett flertal riskfaktorer för KOL bland icke-rökare, exempelvis yrkesexponering, luftföroreningar, dåligt kontrollerad astma, exponering för omgivningstobak, infektionssjukdomar och låg SES samt faktorer under barn- och uppväxtåren som förhindrat normal lungutveckling (21). I tidigare refererade studier fann man samband med KOL och yrkesexponering för gas, damm och rök (11) samt exponering för omgivnings-tobak, "passiv rökning" (9).

Underdiagnostik

Epidemiologiska studier har visat en betydande underdiagnostik av KOL samt att underdiagnostiken är relaterad till svårighetsgrad av sjukdom (17). Underdiagnostik innebär att individer med KOL inte är identifierade och diagnostiserade inom hälso- och sjukvården. Detta beror huvudsakligen på två faktorer: dels att de som har symtom inte söker vård (patient's delay) och att när de söker, får de inte alltid en korrekt diagnos (doctor's delay). En multinationell studie med enhetlig metodologi visade att underdiagnostiken var 80 % bland personer som var 40 år och äldre. Det varierade dock mellan olika länder, från som lägst 50 % i Lexington USA till som högst 98 % i Pune, Indien (22). I ett svenskt center (Uppsala) var underdiagnostiken 71 % år 2006–07 (23). Underdiagnostiken vid medelsvår/svår KOL har visserligen minskat i Sverige: 1994 var 87 % av personer med KOL inte diagnostiserade, och 2009 var fortfarande cirka 60 % odiagnostiserade (18).

Utöver att personer med KOL inte får korrekt information och behandling medför underdiagnostiken en underskattning av sjukdomsburden vid KOL ur flera aspekter så som morbiditet, mortalitet och hälso-ekonomiska kostnader. Det medför även en underskattning av behovet av hälso- och sjukvårdsresurser för dem med KOL, således en nedprioritering av resurser till KOL-vården. Underdiagnostiken medför dessutom en betydande diskrepans mellan registerdata och epidemiologiska data. Registerdata kan endast visa personer med läkardiagnostiserad KOL, det vill säga de som är identifierade inom hälso- och sjukvården, vilket man måste ta hänsyn till vid tolkning av resultat från

exempelvis sjukvårdsregistret och dödsorsaksregistret. I en tidigare stor dansk befolkningsstudie fann man exempelvis att KOL var underrapporterat som dödsorsak bland avlidna med KOL (24). En senare publicerad svensk studie visade ett liknande mönster – även bland personer med svår/mycket svår KOL som avlidit var KOL underrapporterat och nämndes endast på 57 % av dödsorsaksintygen (25).

Även om underdiagnostiken av KOL är betydande, bör det också nämnas att såväl internationella som nationella studier har visat att även felklassificering av KOL förekommer, det vill säga att individer får KOL-diagnos utan att uppfylla diagnostiska (spirometriska) kriterier för KOL (26,27).

Exacerbationer

Försämringsperioder, exacerbationer, är vanliga vid KOL och bidrar till sämre prognos (28). Definitionen av exacerbation men även underdiagnostiken vid KOL påverkar uppgifter om hur vanligt förekommande de är, men alla personer med KOL har inte exacerbationer. I en populationsbaserad svensk studie där exacerbation definierades som kontakt med sjukvården på grund av luftvägsbesvär, hade lite drygt 20 % av alla med KOL haft en exacerbation under de senaste 12 månaderna medan 9 % hade haft två eller fler exacerbationer (29). Bland KOL-patienter har man dock tidigare visat att en exacerbation är en stark riskfaktor för framtida exacerbationer, det vill säga det finns patienter med KOL som är "exacerbationsbenägna" och får upprepade exacerbationer (30). Det är vidare visat att patienter med kronisk produktiv hosta/kronisk bronkit har en ökad risk för exacerbationer (31).

Samsjuklighet (komorbiditet)

Samsjuklighet i hjärt-kärlsjukdomar, diabetes, osteoporos, muskeldysfunktion, depression/ångest och gastroesofageal reflux är vanligt vid KOL (32, 33). Förekomst av lungcancer förefaller också vara högre bland dem med KOL än vad den gemensamma riskfaktorn tobaksrökning kan förklara och förmodligen bidrar systemisk inflammation till samsjuklighet vid KOL (33). Dock medför underdiagnostiken att samsjuklighetens betydelse vid KOL generellt underskattas.

Kardiovaskulär sjukdom är den vanligaste komorbiditeten vid KOL och bidrar sannolikt till ökad mortalitet bland dem som har KOL (33), särskilt bland dem med lindrig och måttlig sjukdom. I en populationsbaserad KOL-kohort i Norrbotten hade varannan individ kardiovaskulär sjukdom när hypertoni inkluderades, och prevalensen av hjärtsjukdom var signifikant högre hos dem med KOL, 18,5 %, jämfört med hos dem med normal lungfunktion, 13,7 % (34). I en svensk registerbaserad studie fann man en nära fem gånger ökad prevalens av hjärtinfarkt och fyra gånger högre prevalens av stroke hos individer med KOL jämfört med befolkningen (35).



I mitten av 90-talet blev det ett trendbrott: större andel kvinnor än män var rökare.

I en omfattande review publicerad år 2015 fann man att kardiovaskulära sjukdomar var två till fem gånger vanligare bland dem med KOL än dem utan KOL och även hypertoni var vanligare bland dem med KOL (36). Underdiagnostiken vid KOL medför dock att kunskap om komorbiditet och mortalitet som baseras på sjukvårdsregister högst sannolikt underskattar den reella samsjukligheten och mortaliteten bland dem med KOL. Å andra sidan bidrar sannolikt samsjuklighet till att KOL ofta nedprioriteras i primärvården, vilket bidrar till underdiagnostiken. Ökad kunskap om den heterogena sjukdomsbilden och mekanismer bakom samsjuklighet vid KOL kan bidra till tidigare diagnostik och följaktligen minskad underdiagnostik.

Könsskillnader

Under början av 1900-talet rökte betydligt högre andel män än kvinnor vilket bidrog till att prevalensen av KOL var högre bland män. I mitten av 90-talet blev det ett trendbrott: större andel kvinnor än män var rökare. Senare studier har inte kunnat påvisa någon egentlig skillnad i KOL-prevalens mellan könen. Under senare år har andelen dagligrökare varit tämligen lika bland män och kvinnor vilket kvarstod även i den senaste rapporten från Folkhälsomyndigheten år 2021. Det finns dock studier som talar för att kvinnor är mer sårbara för tobaksrökningens skadeverkningar (37) vilket kan bidra till ökad risk för tobaksrelaterade lungskador bland kvinnor. Även om luftvägssymtom förefaller vara lika vanliga bland män och kvinnor med KOL så finns könsskillnader: dyspné är vanligare bland kvinnor medan produktiv hosta är vanligare bland män (29, 38, 39). I den tidigare refererade populationsbaserade svenska studien kunde man dock ej påvisa några könsskillnader med avseende på förekomst av exacerbationer (29).

Samsjuklighet är således vanligt vid KOL, men profilen skiljer sig mellan män och kvinnor. Män har en högre andel med hjärt-kärlsjukdomar, cancer och diabetes medan osteoporos, ångest/depression och refluxsjukdom är vanligare bland kvinnor (40, 41). Samsjuklighet försämrar prognosen, och hjärt-kärlsjukdom, diabetes och ångest/depression ökar, oberoende av varandra, risken för död vid KOL. I en populationsbaserad svensk studie (41) hade dock män och kvinnor olika mönster. Även om hjärt-kärlsjukdomar var vanligare bland män så var de av större betydelse för mortalitet bland kvinnor. Det var däremot ingen könsskillnad avseende risk för död associerat

med ångest/depression trots att ångest/depression var dubbelt så vanligt bland kvinnor som bland män.

Enligt Socialstyrelsens dödsorsaksregister (socialstyrelsen.se) dog betydligt fler män än kvinnor av KOL år 1997; 823 respektive 565, motsvarande 18,83 respektive 12,63 per 100 000. Fem år senare, 2002, hade könsskillnaderna i det närmaste utjämnats med 1 085 dödsfall bland män och 1 026 bland kvinnor. Det senast redovisade året, 2020, avled totalt 2 655 personer av KOL; 1148 män och 1507 kvinnor vilket motsvarar 22,04 respektive 29,30 per 100 000. Det har således skett en närmast dramatisk ökning av antalet dödsfall bland kvinnor under 23 års tid, från 565 till 1 507 dödsfall per år, och antalet kvinnor som dör av KOL i Sverige är alltsedan år 2005 högre än antalet män. Dock medför underdiagnostiken att uppgifterna från dödsorsaksregistret underskattar KOL-relaterad mortalitet.



Primärvården ansvarar för 90 % av diagnostiken av KOL i Sverige.

Diagnostik

Primärvården ansvarar för 90 % av diagnostiken av KOL i Sverige. Trots att spirometri kan bekräfta en misstänkt KOL-diagnos kan diagnostiken vara utmanande i de fall där det råder kliniska oklarheter om patienten har astma eller KOL. Skillnaden mellan dessa sjukdomar går inte alltid enkelt att avläsa ur spirometriresultaten. Ny evidens har suddat ut de tidigare, strikt spirometribaserade definitionerna av astma och KOL. Den nya evidensen tyder på att sjukdomarna i själva verket består av ett antal kliniska och inflammatoriska varianter (fenotyper och endotyper). Eftersom metoder för en precis fenotyper eller endotypning ännu inte finns i klinisk praxis, har vikten av grundlig anamneshistoria blivit allt viktigare i diagnostiken av både astma och KOL. Detta bidrar sannolikt till att många allmänläkare ofta upplever diagnostiken av KOL som svår och komplex i den tidspressade kliniska vardagen (42).

Varför blir man obstruktiv vid KOL?

KOL är en vanlig, kronisk, inflammatorisk lung- och luftvägssjukdom som är förebyggbar och behandlingsbar. Till skillnad från astma är luftvägsobstruktionen och därmed den nedsatta lungfunktionen vid KOL kronisk. Uttryckt i spirometriska termer, uppnår kvoten av forcerad expiratorisk enskundsvolym/forcerad vitalkapacitet (FEV_1/FVC) aldrig det för ålder, längd och kön förväntade normalvärdet, vare sig spontant, eller efter behandling.

Graden av luftvägsobstruktion kan dock variera något från dag till dag, eller mellan en stabil fas och en tillfällig försämringsperiod (exacerbation). Med exacerbation menas en accentuering av de symtom som patienten ofta har till vardags, det vill säga mer hosta, mer upphostningar, mer missfärgat sputum och mer dyspné än vanligt (43). Exacerbationer utlöses ofta av infektioner och försämrar långtidsprognosen högst avsevärt (44). Vanligtvis progredierar dock luftvägsobstruktionen och sjukdomsutvecklingen långsamt över tid.

Obstruktionen vid KOL har flera orsaker. Den är förknippad med inflammation i luftvägarna som uppkommit till följd av exponering för luftburna skadliga partiklar eller gaser, vanligast är tobaksrökning. Den glatta muskulaturen i luftvägarna kontraherar sig, slem och inflammatoriska celler ansamlas i luftvägsrummen och luftvägsslemhinnan svullnar. De inflammatoriska förändringarna vid KOL drabbar stora luftvägar, bronker (bronkit), små luftvägar eller bronkioler (bronkiolit) och lungparenkym i form av destruktion av lungblåsor (alveoler) som ersätts med hålrum (emfysem). Bronkiten, som drabbar luftvägarna mer proximalt, bidrar inte särskilt mycket till obstruktionen, men dock till slembildning och hosta.

I den friska lungan finns det en balans mellan in- och utandning (ventilationsförmåga) och transporten av syrgas och koldioxid mellan luft och kapillärblod i lungvävnaden (diffusionsförmåga). Denna balans är rubbad vid KOL på grund av den kroniska luftvägsobstruktionen. De strukturella förändringarna perifert, i bronkiolerna, bidrar mest till luftvägsobstruktionen vid KOL. Tidigt i sjukdomsförloppet destruerar inflammationen de terminala bronkiolerna, vilket leder till att även alveolerna destrueras. Konsekvensen är färre och större lungblåsor (emfysemlåsor) och därmed parenkymförlust. Den totala lungytan och därmed den alveolära ytan för gasutbytet (syre och koldioxid) mellan luft och blod minskar. Parenkymförlust leder till att bronkernas och bronkiolernas upphängningssystem inuti lungan förstörs vilket medför minskad stabilitet i bronkväggarna och därmed ökad luftvägsresistans. Lungans normala elasticitet och återfjädringsfunktion vid utandning minskar. Vid forcerad utandning trycks de perifera luftvägarna ihop (dynamisk kompression) vilket gör att den andfådde patienten har svårt att tömma lungan på luft. Med kvarstående luft i lungan höjs andningsmedelläget och det blir allt svårare att ta djupa andetag och fylla lungan med ny, syrerik luft. Patienten upplever allt svårare dyspné och orkeslöshet vid minsta lilla ansträngning. Vid sjukdomens vidare progress är ventilations- och gasutbytesbalansen svårt rubbad och en kronisk andningssvikt och respiratorisk insufficiens kan uppstå.

Diagnostik av KOL i praktiken

Astma, KOL eller både och?

I dagens kliniska praxis är det i första hand viktigt att avgöra om patienten med obstruktiva besvär har astma eller KOL, eller möjligen båda sjukdomarna samtidigt. Det rör sig inte om två väl avgränsade sjukdomar, utan både astma och KOL har flera undergrupper (feno- och endotyper). En del feno- och endotyper uppvisar dessutom inslag av både astma och KOL. Det saknas dock idag enkla, pålitliga och kliniskt användbara metoder för att precisera diagnostiken utifrån olika undergrupper. Tidigare har man försökt att gruppera patienter med inslag från bägge sjukdomarna under ett och samma begrepp, *Asthma-COPD Overlap* (ACO). Numera anser man dock att ACO utgör en mycket heterogen grupp med många olika subgrupper med olika karakteristika och bör därför inte handläggas som en enhetlig grupp.

Diagnostisk triad

Tidigare baserade man KOL-diagnostiken på lungfunktionsmätningar med dynamisk spirometri. Numera betonas att KOL-diagnosen baseras på en triad av 1) *riskfaktorer* (exponering, ärftlighet), 2) *symtombild* och 3) *kronisk luftvägsobstruktion verifierad med dynamisk spirometri* (43).

1) Riskfaktorer

Riskfaktorer för att utveckla KOL är beskrivna tidigare under rubrik "Prevalens och riskfaktorer" (sidan 2).

2) Symtombild

De allra flesta personer med KOL beskriver varierande grad av luftvägssymtom, men vid tidig sjukdom kan symtom vara mycket lindriga. Utöver luftvägssymtom är även fatigue vanligt, vilket också har betydelse för livskvalitet och prognos (45). Vanliga tidiga symtom är pip i bröstet, långvarig produktiv hosta ("rökhosta") och långvariga och besvärande luftvägssymtom i samband med luftvägsinfektioner (43, 46). Dyspné vid ansträngning blir allt tydligare när sjukdomen progredierar, särskilt hos de individer som har mycket inslag av emfysem. Symtom som långvarig produktiv hosta och kronisk bronkit kan bidra till exacerbationer (31, 47), snabbare lungfunktionsförlust (48) och sämre prognos med ökad mortalitet (49, 50). Vid progredierande KOL uppkommer även tilltagande samsjuklighet i andra kroniska tillstånd (51). I själva verket är det ofta andra, vanligt förekommande sjukdomar (komorbiditeter) som upptäcks före KOL. KOL-diagnosen ställs vanligtvis vid en ålder mellan 60 och 70 år (51) och när cirka hälften av lungfunktionen redan kan ha gått förlorad (52). Den mycket höga förekomsten av annan sjuklighet vid KOL gör att man redan vid definition av sjukdomen nämner samsjuklighet med andra sjukdomar, i synnerhet hjärt-kärlsjukdomar (43).

3) Spirometriundersökning

Först när klinisk misstanke om KOL finns och triadens två första kriterier (riskfaktorer och symtombild) är uppfyllda, kan KOL-diagnosen bekräftas med dynamisk spirometri. Spirometri går idag att genomföra på praktiskt taget alla vårdcentraler i Sverige enligt den 2020 genomförda utvärderingen av Socialstyrelsens riktlinjer (2015). Tre spirometriska värden behövs: Den forcerade expiratoriska enskundsvolymen (FEV_1), den forcerade vitalkapaciteten (FVC) och kvoten av desamma (FEV_1/FVC). Kriterierna för KOL uppfylls endast om kvoten FEV_1/FVC är mindre än 0,70. Detta innebär att patienten blåser ut mindre än 70 % av sin FVC under den första sekunden av en forcerad utblåsning efter bronkdilatation (bronkdilatationstest vilket tidigare kallats för reversibilitetstest).

I enlighet med GOLD guidelines (43), används i Sverige en fast kvot som kvarstår efter bronkdilatation, $FEV_1/FVC < 0,70$, som ett spirometriskt kriterium för luftvägsobstruktion vid KOL. Vid diagnostik av KOL bör man dock beakta att kvoten FEV_1/FVC sjunker normalt vid fysiologiskt åldrande. Det medför att en fast kvot på 0,70 kan leda till överdiagnostik av KOL bland äldre (53) och underdiagnostik av KOL bland yngre. Ett annat mått, *lower limit of normal* (LLN), beskriver kvoten, FEV_1/FVC , i relation till förväntat normalvärde och är därför ett mer fysiologiskt sätt att definiera obstruktiv lungfunktionsnedsättning. Det finns idag länder där LLN rekommenderas i stället för fast kvot vid diagnostik av KOL (54), och det finns en rekommendation att inom epidemiologisk forskning använda LLN för att minska den åldersberoende risk för under- respektive överdiagnostik av KOL som en fast kvot medför (55). Man kan räkna med att KOL-prevalensen kan bli nära 30 % lägre om man använder LLN istället för en fast kvot (56). Värdet av LLN är dock helt beroende av att valda referensvärden är representativa för den studerade populationen. Referenssystem har sina svagheter: till exempel används olika referensvärden i olika delar av världen och referensvärden för äldre är ofta extrapolerade utifrån mätningar hos yngre personer då befolkningsundersökningar hos äldre saknas. På grund av komplexiteten med LLN i ett globalt perspektiv, föreslår GOLD således fortfarande den enklare metoden med fast kvot $FEV_1/FVC < 0,70$ efter bronkdilatation som ett kriterium som måste uppfyllas vid KOL.

Patienter med KOL kan uppvisa en förbättring av FEV_1 efter bronkdilatationstest. Mer än hälften av alla KOL-patienter har en signifikant, det vill säga mer än 12 % och 200 ml, ökning av FEV_1 efter bronkdilatation (57). Då en sådan signifikant FEV_1 -ökning är central i astmadiagnostiken, är det viktigt att beakta att en stor procentuell ökning av FEV_1 inte behöver betyda att patienten för den skull har astma istället för KOL. Det bör istället betonas att kvoten FEV_1/FVC inte normaliseras

vid KOL, det vill säga den överstiger aldrig 0,70. För att undvika feldiagnostiken i samband med signifikant bronkdilatationstest är det viktigt att påminna sig om att alla tre delar av den diagnostiska triaden måste vara förenliga med KOL och att spirometriundersökningen måste sättas i patientens kontext.

Notera att astma som under längre tid varit underbehandlad/utvecklat kronisk obstruktivitet kan kvoten FEV_1/FVC också vara $< 0,70$. Vid differentialdiagnostik mot KOL kan det vara av värde att efterfråga om det finns särskilda faktorer som utlöser symtomen ("triggers", vanligare för astma än för KOL), om patienten har haft symtom av astma, fått astmamediciner/inhalatorer utskrivna eller haft allergier och/eller eksem som barn eller ungdom. PEF-kurva kan då i en del av fallen visa en tydligt variabel luftvägsobstruktion som indikerar astmainslag. Långvarig underbehandlad astma kan leda till persisterande (kroniskt) obstruktiv astma. Patienter med astma som har rökt kan även utveckla KOL. Högupplösande datortomografi (HRCT) kan klargöra grad av emfyseminslag och visa förtjockade bronker som är typiska vid långvarigt underbehandlad astma.

Ökad diagnostik med FEV_1/FEV_6 mätare, "minispirometer"

För att öka och tidigarelägga diagnostiken av KOL rekommenderar Socialstyrelsen att sjukvården erbjuder FEV_1/FEV_6 -mätning som inledande undersökning i utredning av personer med misstänkt KOL som röker eller har rökt (58). Patientens FEV_1 mäts då i förhållande till den forcerade expiratoriska volymen på sex sekunder (FEV_6). Om kvoten FEV_1/FEV_6 är lägre än 0,73 och FEV_1 är ≤ 80 % av förväntat värde bör man gå vidare med dynamisk spirometri för att bekräfta luftvägsobstruktionen. Undersökningen är lätt att genomföra och är mindre resurskrävande än dynamisk spirometri och kan därför lätt användas på alla vårdcentraler. Även en "minispirometer", vanligen en prestandagranskad spirometer kopplad till mobiltelefon, kan i primärvården enkelt användas för screening utan de förberedelser och bronkdilatationstest som en vanlig dynamisk spirometri kräver. Gränsen för vidare utredning med komplett dynamisk spirometri är då $FEV_1/FVC < 0,70$.

Stadieindelningar och klassifikationer av svårighetsgrad vid KOL

Tidigare har stadieindelningar av KOL baserats på graden av patientens lungfunktionsnedsättning, mätt i FEV_1 (procent av förväntat). För att beskriva sjukdomens svårighetsgrad, bedöma risken för försämring och därmed kunna välja adekvat behandling, använder man idag en kombinerad bedömning av 1) lungfunktionsnedsättning (GOLD-stadium 1–4) och 2) symtombild och exacerbationsfrekvens (GOLD-grupper A, B och E).

1) Stadieindelning av KOL enligt lungfunktion (GOLD 1–4)

Det är viktigt att framhålla att diagnosen vid KOL baseras på kvoten FEV_1/FVC , men att både FEV_1 och FVC sjunker då sjukdomen successivt progredierar. Detta innebär att både täljare och nämnare i den beskrivna kvoten rör sig åt samma håll vid försämring (och förbättring) och att kvoten FEV_1/FVC därför inte är ett bra mått för att bedöma förändringar eller sjukdomens svårighetsgrad. Istället baseras stadieindelningen vid KOL på FEV_1 -värdet i procent av förväntat värde, GOLD 1–4. Indelningen beskriver sjukdomens svårighetsgrad utifrån lungfunktionsmätningen: stadium 1 (GOLD 1) står för lindrig och stadium 4 (GOLD 4) för en mycket svår lungfunktionsnedsättning (Tabell I).

Tabell I. Stadieindelning av KOL enligt lungfunktion (GOLD 1–4).

Stadium	FEV_1 (% av förväntat normalvärde)
Stadium 1 (lindrig)	$FEV_1 \geq 80$ %
Stadium 2 (måttlig)	$50 \% \leq FEV_1 < 80$ %
Stadium 3 (svår)	$30 \% \leq FEV_1 < 50$ %
Stadium 4 (mycket svår)	$FEV_1 < 30$ %
Alla värden ska vara uppmätta efter bronkdilatation. Kvoten FEV_1/FVC ska alltid vara $< 0,70$.	

2) Klassifikation av KOL enligt symtom och risk (exacerbationer) (GOLD-grupper A, B och E)

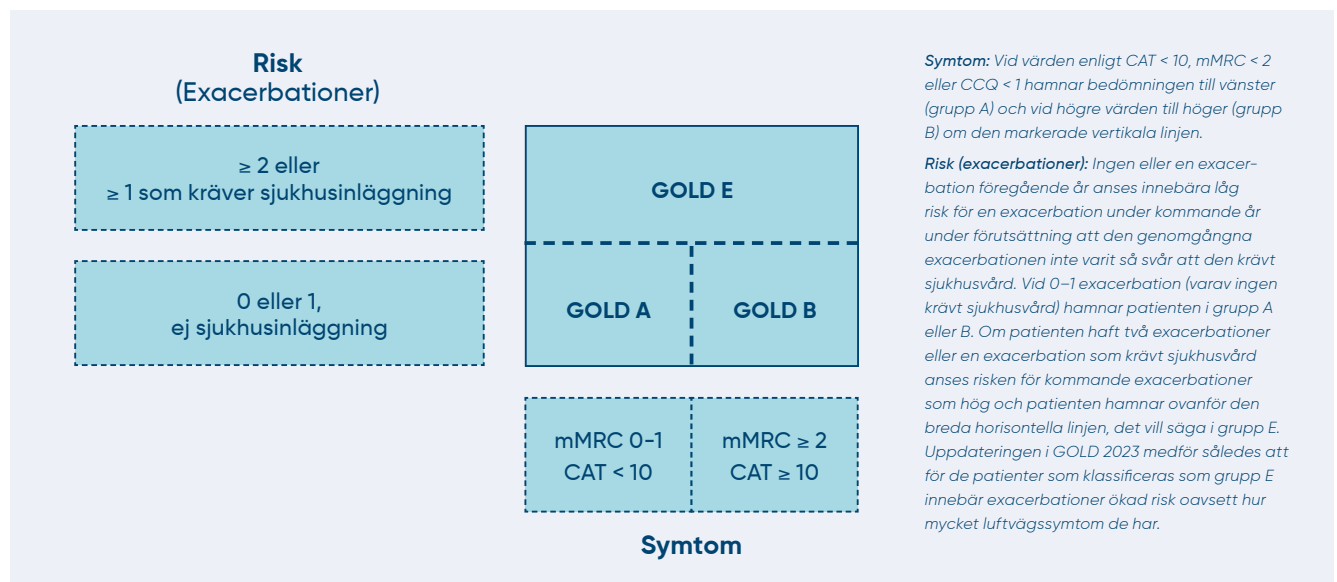
Mellan 2011 och 2022 har KOL även klassificerats i fyra sjukdomsstadier enligt GOLD A–D-systemet, vilket syftar till att hjälpa vårdgivaren att välja rätt behandling så att patientens symtom minskar och den framtida prognosen förbättras. Till en början baserades GOLD A–D-klassifikationen på en algoritm av tre komponenter: symtom, förekomst av exacerbationer och lungfunktion. Sedermera togs lungfunktionen (FEV_1 i % av förväntat värde) bort i GOLD A–D-algoritmen. Genom bedömning av symtomförekomst och exacerbationsanamnes delades således patienterna in i fyra olika grupper benämnda A, B, C och D. I GOLD 2023 har grupperna C och D slagits ihop till en ny grupp, E. Således är de nya grupperna benämnda GOLD A, B och E (se Figur 1).

a. Symtom:

- I GOLD A–E-klassifikationen bedöms symtom med validerade frågeformulär. GOLD rekommenderar antingen skattning av symtom/hälsostatus med COPD Assessment Test (CAT) eller Clinical COPD Questionnaire (CCQ), eller användning av en modifierad dyspnéskala enligt

- brittiska Medical Research Council (mMRC). CAT ger en bild av symtomförekomst vid tiden för formulärets ifyllande och innehåller åtta frågor som värderas från 0 (inga symtom) till 5 (svåra symtom). Summan av de olika delfrågorna beräknas (vilket blir ett tal från 0 till 40). Frågeformuläret CCQ uppskattar symtom under den senaste veckan med hjälp av tio frågor som graderas från 0 till 6. mMRC-skalan är femgradig (0–4) och tar enbart hänsyn till dyspné. Enligt GOLD bedöms att patienten har lite symtom om CAT < 10, om CCQ är 0–1 eller om mMRC är 0 eller 1. Vid värden som överstiger dessa anses således patienten ha påtagliga symtom.
- ii. I klinisk praxis är det viktigt att beakta att symtombedömning med validerade frågeformulär kan behöva kompletteras med en mer noggrann anamnes då det ibland föreligger symtom som inte ger utslag i frågeformulären. Dessutom finns det evidens för att CAT > 17 (måttliga symtom av KOL) är kopplad till dålig prognos, vilket bör föranleda ett särskilt aktivt omhändertagande av en KOL-patient med en måttlig symtombörda (59).
- b. Risk för exacerbationer:
- i. Förutom symtomskattningen tar GOLD A–E-klassifikationen även hänsyn till antalet genomgångna försämringsperioder, exacerbationer, under de föregående 12 månaderna. Det finns ett starkt samband mellan exacerbationer och sjukdomsprogress med accelererad lungfunktionsförlust (60) och försämrad prognos (44). Vissa KOL-patienter har en ökad exacerbationsbenägenhet (30). Hos dessa patienter är det exacerbationsanamnes under de senaste 12 månaderna som bäst förutsäger risken att få en exacerbation under kommande år. Det finns också ett samband mellan bronkitsymtom som långvarig produktiv hosta, kronisk bronkit och ökad risk för exacerbationer (61) och ökad mortalitet (49, 50). Med den nya indelningen GOLD A, B och E förtydligas att exacerbationer har betydelse oavsett hur mycket luftvägssymtom patienten har.
- ii. Enligt populationsbaserade studier har färre än hälften av patienter med KOL exacerbationer. Att få fram uppgiften om genomgångna exacerbationer under det gångna året kan dock ibland vara svårt i klinisk vardag. Förutom eventuella journalhandlingar är en noggrann anamnestagning viktig. Man bör då beakta att patientrapporterade uppgifter kan vara osäkra på grund av till exempel glömska eller missuppfattningar. Enligt uppskattningar rapporteras cirka 50 % av exacerbationer inte till sjukvården (62, 63). Patienten kan till exempel ha haft exacerbationer hemma med utökad medicinering, eller fått utökad vård mot sin exacerbation på en annan ort. Bedömning av exacerbationsfrekvensen baseras således ibland helt på patientrapporterade uppgifter.
- iii. Då luftvägsbesvär är en vanlig orsak till kontakt med sjukvården, är det ett ypperligt tillfälle att planera för en spiometriundersökning några veckor efter genomgången luftvägsinfektion. Detta kan bidra till att fler individer med KOL identifieras med minskad underdiagnostik som följd (46).

Figur 1. Klassifikation av KOL enligt symtom och exacerbationer (GOLD A–E-klassifikation).



Övrig utredning av KOL

Utöver den diagnostiska triaden (riskfaktorer, symtombild och spirometri), bör den basala utredningen vid misstänkt KOL även utesluta viktiga och vanliga differential-diagnostiska tillstånd, främst lungcancer, hjärtsvikt och anemi. I dokumentet *Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp KOL* (Sveriges Kommuner och Regioner, 2020) anges att redan den initiala utredningen i primärvården bör innefatta lungröntgen och basal provtagning, till exempel blodstatus och vid misstanke om hjärtsvikt NT-ProBNP (64). Även perifer syremättnad i vila (SatO_2) och *Body Mass Index* (BMI) bör registreras, senast när diagnosen KOL är klar. I de fall där det finns indikation för bedömning i den specialiserade vården (lungmedicin) är oftast vidare utredning aktuell men vi har i detta dokument avgränsat utredning till primärvårdssituationen.

Inflammations- och övriga biomarkörer i diagnostiken

I dagsläget är användning av blodbaserade biomarkörer i samband med diagnostik och monitorering av KOL fortfarande begränsad. GOLD 2023 rekommenderar mätning av eosinofila granulocyter i blodet för att guida i valet av läkemedelsbehandlingar, men eosinofilernas roll i diagnostiken är inte fastlagd (43). Mätning av C-reaktivt protein (CRP) och procalcitonin kan ha en roll i handläggning av exacerbationer (65), men saknar betydelse i diagnostiken.

Även om det har gjorts vissa framsteg inom icke-blodbaserade markörer, såsom de från bilddiagnostik och biomarkörer i utandad luft, används dessa metoder fortfarande endast i forskningssammanhang (66).

Referenser

- Petty TL. The history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(1):3-14.
- Medical Research Council's Committee on the aetiology of chronic bronchitis. Standardized questionnaires on respiratory symptoms. *Br Med J* 1960;iii:1665.
- Fletcher CM, Gilson JH, Hugh-Jones P, et al. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. A report of the conclusions of the CIBA guest symposium. *Thorax* 1959;14:286-99.
- Fletcher C, Peto R, Tinker R, et al. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford University Press, Oxford, 1976.
- Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022 May;10(5):447-58.
- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):741-50.
- Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L, Giuntini C. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest*. 2000 May;117(5 Suppl 2):339S-45S.
- Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, et al. Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2003 Feb;97(2):115-22.
- Hagstad S, Bjerg A, Ekerljung L, Backman H, Lindberg A, Rönmark E, Lundbäck B. Passive smoking exposure is associated with increased risk of COPD in never smokers. *Chest*. 2014 Jun;145(6):1298-1304.
- Siddharthan T, Grigsby MR, Goodman D, Chowdhury M, Rubinstein A, Irazola V, et al. Association between Household Air Pollution Exposure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outcomes in 13 Low- and Middle-Income Country Settings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Mar 1;197(5):611-620.
- Hagstad S, Backman H, Bjerg A, Ekerljung L, Ye X, Hedman L, et al. Prevalence and risk factors of COPD among never-smokers in two areas of Sweden - Occupational exposure to gas, dust or fumes is an important risk factor. *Respir Med*. 2015 Nov;109(11):1439-45.
- Folkhälsomyndigheten. Tobaksrökning, daglig. [cited April 23 2022] Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/tolkad-rapportering/folkhalsans-utveckling/resultat/levnadsvanor/tobaksrökning-daglig/>
- Hiscock R, Bauld L, Amos A, Fidler JA, Munafo M. Socioeconomic status and smoking: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1248:107-23.
- Borne Y, Ashraf W, Zaigham S, Frantz S. Socioeconomic circumstances and incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in an urban population in Sweden. *COPD*. 2019;16(1):51-7.
- Kanervisto M, Vasankari T, Laitinen T, Heliovaara M, Jousilahti P, Saarelainen S. Low socioeconomic status is associated with chronic obstructive airway diseases. *Respir Med*. 2011;105(8):1140-6.
- Miravittles M, Naberan K, Cantoni J, Azpeitia A. Socioeconomic status and health-related quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2011;82(5):402-8.
- Lindberg A, Bjerg A, Rönmark E, Larsson LG, Lundbäck B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2006 Feb;100(2):264-72.
- Backman H, Vanfleteren L, Lindberg A, Ekerljung L, Stridsman C, Axelsson M, et al. Decreased COPD prevalence in Sweden after decades of decrease in smoking. *Respir Res*. 2020 Oct 28;21(1):283.
- Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran-Tauleria E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J*. 2010 Oct;36(4):758-65.
- Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. BOLD Collaborative Research Group. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011 Apr;139(4):752-763.

21. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med*. 2022 Apr 12;S2213-2600(21)00506-3.
22. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatuc L, et al. BOLD Collaborative Research Group, the EPI-SCAN Team, the PLATINO Team, and the PREPOCOL Study Group. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015 Oct;148(4):971-985.
23. Danielsson P, Ólafsdóttir IS, Benediktsdóttir B, Gislason T, Janson C. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Uppsala, Sweden--the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study: cross-sectional population-based study. *Clin Respir J*. 2012 Apr;6(2):120-7.
24. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J*. 2006 Oct;28(4):781-5.
25. Lindberg A, Lindberg L, Sawalha S, Nilsson U, Stridsman C, Lundbäck B, Backman H. Large underreporting of COPD as cause of death--results from a population-based cohort study. *Respir Med*. 2021 Sep;186:106518.
26. Arne M, Lisspers K, Stållberg B, Boman G, Hedenström H, Janson C, Emtner M. How often is diagnosis of COPD confirmed with spirometry? *Respir Med*. 2010 Apr;104(4):550-6.
27. Sator L, Horner A, Studnicka M, Lamprecht B, Kaiser B, McBurnie MA, et al. BOLD Collaborative Research Group. Overdiagnosis of COPD in Subjects With Unobstructed Spirometry: A BOLD Analysis. *Chest*. 2019 Aug;156(2):277-288.
28. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925-31.
29. Sawalha S, Hedman L, Rönmark E, Lundbäck B, Lindberg A. Pre- and post-bronchodilator airway obstruction are associated with similar clinical characteristics but different prognosis - report from a population-based study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Apr 24;12:1269-1277.
30. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1128-38.
31. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. COPD Gene Investigators. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest*. 2011 Sep;140(3):626-633.
32. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1165-85.
33. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006 Dec;28(6):1245-57.
34. Lindberg A, Larsson LG, Rönmark E, Lundbäck B. Co-morbidity in mild-to-moderate COPD: comparison to normal and restrictive lung function. *COPD*. 2011 Dec;8(6):421-8.
35. Yin L, Lensmar C, Ingelsson E, et al. Differential association of chronic obstructive pulmonary disease with myocardial infarction and ischemic stroke in a nation-wide cohort. *Int J Cardiol*. 2014;157(3):601-3.
36. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(8): 631-9.
37. Sørheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010 Jun;65(6):480-5.
38. Pierre-Régis Burgel. Chronic cough and sputum production: a clinical COPD phenotype? *Eur Respir J*. 2012 Jul;40(1):4-6.
39. Perez TA, Castillo EG, Ancochea J, Pastor Sanz MT, Almagro P, Martínez-Cambor P, et al. Sex differences between women and men with COPD: A new analysis of the 3CIA study. *Respir Med*. 2020 Sep;171:106105.
40. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino D. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int J Chron Obstr Pulm Disease*. 2014;9:1145-54.
41. Sawalha S, Hedman L, Backman H, Stenfors N, Rönmark E, Lundbäck B, Lindberg A. The impact of comorbidities on mortality among men and women with COPD: report from the OLIN COPD study. *Ther Adv Respir Dis*. 2019 Jan-Dec;13:1753466619860058.
42. Sandelowsky, H., et al., Time pressured deprioritization of COPD in primary care: a qualitative study. *Scand J Prim Health Care*, 2016; p. 1-11.
43. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 [published and cited November 2022]. Available from: <http://www.goldcopd.com/>.
44. Suissa, S., S. Dell'Aniello, and P. Ernst, Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*, 2012. 67(11): p. 957-63.
45. Stridsman, C., et al., Fatigue Affects Health Status and Predicts Mortality Among Subjects with COPD: Report from the Population-Based OLIN COPD Study. *COPD*, 2015. 12(2): p. 199-206.
46. Sandelowsky, H., et al., The prevalence of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a primary care population with respiratory tract infections - a case finding study. *BMC Fam Pract*, 2011. 12: p. 122.
47. Lindberg, A., et al., Subjects with COPD and productive cough have an increased risk for exacerbations and death. *Respir Med*, 2015. 109(1): p. 88-95.
48. Vestbo, J., E. Prescott, and P. Lange, Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 153(5): p. 1530-5.
49. Lundback, B., et al., A 20-year follow-up of a population study-based COPD cohort-report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *COPD*, 2009. 6(4): p. 263-71.
50. Putcha, N., et al., Chronic productive cough is associated with death in smokers with early COPD. *COPD*, 2014. 11(4): p. 451-8.
51. Stallberg, B., et al., Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS). *Prim Care Respir J*, 2014. 23(1): p. 38-45.
52. Mapel, D.W., et al., Severity of COPD at initial spirometry-confirmed diagnosis: data from medical charts and administrative claims. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011. 6: p. 573-81.
53. Hardie, J.A., et al., Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J*, 2002. 20(5): p. 1117-22.
54. Miravittles, M., et al., A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur Respir J*, 2016. 47(2): p. 625-37.
55. Pellegrino, R., et al., Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*, 2005. 26(5): p. 948-68.
56. Vollmer, W.M., et al., Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J*, 2009. 34(3): p. 588-97.
57. Tashkin, D.P., et al., Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*, 2008. 31(4): p. 742-50.
58. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL. Stöd för styrning och ledning. 2020. [cited April 23 2022] Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2020-12-7135.pdf>.
59. Smid, D.E., et al., Redefining Cut-Points for High Symptom Burden of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Classification in 18,577 Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc*, 2017. 18(12): p. 1097 e11-1097 e24.
60. Donaldson, G.C., et al., Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2002. 57(10): p. 847-52.
61. de Oca, M.M., et al., The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J*, 2012. 40(1): p. 28-36.
62. Xu, W., et al., Negative impacts of unreported COPD exacerbations on health-related quality of life at 1 year. *Eur Respir J*, 2010. 35(5): p. 1022-30.
63. Seemungal, T.A., et al., Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 157(5 Pt 1): p. 1418-22.
64. Sveriges Kommuner och Regioner. Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp KOL 1.0. 2020 [cited April 28 2022]. Available from: https://d2flujgs17escs.cloudfront.net/external/varforlopp_KOL_2020-09-25.pdf
65. Ni, W., et al., Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*, 2019. 51(9): p. 639-650.
66. Mannino, D.M., Biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and progression: insights, disappointments and promise. *Curr Opin Pulm Med*, 2019. 25(2): p. 144-149.

Icke-farmakologiska interventioner vid KOL

FÖRFATTAT AV

KARIN WADELL, PROFESSOR, SPECIALISTFYSIOTERAPEUT, LUNGMEDICIN
UMEÅ UNIVERSITET SAMT NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS

MARIA BERGH, SPECIALIST I ALLMÄN MEDICIN
TEGS HÄLSOCENTRAL, REGION VÄSTERBOTTEN

Sammanfattning

KOL är en systemsjukdom där fler system och organ än lungorna är påverkade. Hjärta, skelettmuskulatur, kognition, skelett och kroppssammansättning (nutritionsstatus) är några områden som påverkas negativt. Personer med KOL har ofta även ett antal samsjukligheter som påverkar hälsan negativt. Det finns ett samband mellan minskad fysisk förmåga, skelettmuskeldysfunktion, en fysiskt inaktiv livsstil och symtom på trötthet och dyspné. Många extrapulmonella symtom har påvisats svara mycket bra på behandling med olika icke-farmakologiska interventioner. Interventionerna som inkluderar, men inte är begränsade till, utbildning, egenvårdsstrategier, fysisk träning och beteendeförändring, kan ges av olika professioner vid en astma-KOL-mottagning eller inom KOL-rehabilitering. Det finns vedertagna tester och instrument som ska användas vid utredning och utvärdering. KOL-rehabilitering har påvisats vara kostnadseffektiv (1) och leder till kliniskt relevant

förbättring av fysisk förmåga, symtom, livskvalitet och minskad vårdkonsumtion (2).

Astma och KOL är vanliga sjukdomar där majoriteten av patienterna behandlas inom primärvården. Dessa sjukdomar kräver god kompetens hos samtliga yrkeskategorier i vårdpersonalen och ett interprofessionellt arbetssätt rekommenderas. I kriterierna för en godkänd astma/KOL-mottagning ingår, förutom utbildning inom området, även avsatta resurser till regelbunden och strukturerad uppföljning med målsättningen att uppnå god sjukdomskontroll och därmed minska risken för försämringsperioder. Nationella kriterier för godkänd astma/KOL-mottagning är framtagna för svensk primärvård där även antal timmar/1 000 listade patienter är definierad (3). Behov av ökad kunskap om riktlinjer för behandling av personer med KOL har rapporterats både från läkare och annan sjukvårdspersonal inom primärvården i Sverige (4, 5).

Utredning/utvärdering

För att kunna individanpassa behandlingen bör en noggrann utvärdering av symtom och funktion genomföras. Det finns vedertagna tester och instrument som bör användas vid utredning och utvärdering, till exempel CAT (COPD Assessment Test), mMRC (modifierad Medical Research Council Dyspnea Scale) och sex minuters gångtest (6MWT). Information om utförande av testerna finns på [Luftvägsregistrets webbplats](https://luftvagsregistret.se): luftvagsregistret.se.

Hälsostatus

Bedömning av hälsostatus kan genomföras med det validerade frågeformuläret CAT. Det är ett frågeformulär med åtta frågor som mäter vilken inverkan KOL har på välbefinnande och dagligt liv. Det används för att förbättra bedömningen av patientens aktuella sjukdomstillstånd, bedöma tillfrisknande efter en exacerbation och framtida risk för exacerbation, samt utvärdera effekterna av rehabiliteringsprogram (6).

Dyspné

Grad av dyspné kan bedömas med mMRC dyspnéskalan. Det är en enkel skala där patienten väljer en av fem beskrivningar av hur andfådd patienten är i sitt dagliga liv. Skalan har en moderat korrelation till fysisk funktion och kan inte ersätta den information som ett funktionellt fysiskt test ger (7).

Funktionell fysisk förmåga

För att bedöma funktionell fysisk förmåga rekommenderas 6 minuters gångtest (6MWT). Testet är säkert för patienten, enkelt att utföra och har god förmåga att predicera risk för förtida död och sjukhusinläggningar (ökad risk om sträckan är kortare än 350 m) (8, 9). Testet fungerar även bra för uppföljning av funktionell fysisk förmåga i klinik (10). Kliniskt relevant förbättring (MID) för 6MWT vid KOL är 30 meter (11, 12). Testet ger, förutom information om gångsträcka, även information om saturation och puls under ansträngning, samt subjektiv skattning av andfåddhet och bentrötthet (mätt med Borg

CR10-skala) i vila och efter test. En låg gångsträcka (under 350 meter) kan bero på den ventilatoriska begränsningen, den muskuloskeletala nedsättningen eller en kombination av de båda. Dessa parametrar är därför viktiga att bedöma för att kunna individanpassa behandlingen.

Nutritionstatus

Bedömning av nutritionstatus rekommenderas. Vid KOL är kroppens energibalans ofta rubbad på grund av ökad energiförbrukning och/eller otillräckligt energiintag. Liksom för övriga befolkningen är övervikt och obesitas ett växande problem. En överviktig/obes person kan vid KOL samtidigt vara malnutrierad. Undervikt är en stark prognostisk faktor och för personer med KOL ökar risken för mortalitet vid ett *Body Mass Index* (BMI) < 22.

En optimal energibalans genom protein- och energirik kost, i kombination med fysisk aktivitet/träning, bör säkerställas. Orsak till bristande nutrition kan behöva utredas och faktorer som tandstatus, aptitlöshet, social situation, depression/nedstämdhet, illamående, mag-tarmproblem, inkontinens och åtstörning bör värderas. För att bedöma risk för undernäring och behov av nutritionsutredning kan med fördel ett frågeformulär användas, se *Figur 1*.

Figur 1. Verktyg för bedömning av risk för undernäring.

1. Hur har din viktutveckling sett ut de senaste månaderna?

- a. Jag har gått upp i vikt (0 p)
- b. Oförändrad (0 p)
- c. Jag har gått ned i vikt (1 p)

2. Hur är din aptit?

- a. God (0 p)
- b. Varken god eller dålig (0 p)
- c. Dålig (1 p)

3. BMI (Body Mass Index)

Vikt och längd bör mätas i samband med riskbedömningen.

- a. BMI > 25 kg/m² = 0 p
- b. BMI 22–25 kg/m² = 1 p
- c. BMI < 22 kg/m² = 2 p

Totalpoäng: _____ p

Värdering:

- 0–1 p Ej risk för undernäring
- 2–4 p Risk för undernäring. Patienten är i behov av kontakt med dietist.

Interventioner

Det finns idag god evidens för att icke-farmakologiska interventioner har positiva och kliniskt relevanta effekter hos personer med KOL. Effekt av olika rekommenderade icke-farmakologiska interventioner presenteras i *Tabell 1*.

Rökstopp

Tobaksrökning är den enskilt största riskfaktorn för sjukdom och förtida död. Rökstopp vid KOL hejdar sjukdomsprogressen och har stor betydelse för sjukdomsförloppet. Rökavvänjning är en behandling som minskar lungfunktionsförlusten (FEV₁), förbättrar prognos och livskvalitet, minskar risken för exacerbationer, sjukhusinläggningar, mortalitet och sjukdomsrelaterade kostnader samt ger hållbara resultat (13). Rökstopp minskar dessutom risken att utveckla samsjuklighet i till exempel hjärt-kärlsjukdom och lungcancer. Rökstopp och rökavvänjning är således den enskilt viktigaste åtgärden för en person med KOL (14). Tobaksstatus ska alltid efterfrågas och rökstopp bör återkommande uppmuntras i möten med KOL-patienten.

Olika metoder används för rökavvänjning. Hälso- och sjukvården bör i första hand erbjuda personer som röker *kvalificerat rådgivande samtal* (inklusive metoder för beteendeförändring) vilket har störst effekt och fler slutar röka och i andra hand kortare *rådgivande samtal* om möjligt med tillägg av nikotinläkemedel (15) eller andra läkemedel för rökavvänjning (vareniklin och bupropion). En kombination av beteendeterapi och läkemedelsbehandling är effektiv för att uppnå rökstopp (16). Även ett kort samtal som uppmuntrar till rökstopp ger ökad chans till rökstopp (14). Patientrådgivning med hjälp av strategier för beteendeförändring har i metaanalys av 8 RCT påvisats ha signifikant effekt för rökstopp (17). Tobaksavvänjning på recept (ToR) har studerats i svensk kontext och skulle kunna användas men ytterligare studier behövs.

Energibesparande arbetstekniker och andningsteknik i aktivitet

För personer med KOL som upplever besvär med ADL (aktiviteter i dagligt liv) ger träning i energibesparande tekniker, som tillägg till sedvanlig vård eller lungrehabilitering, ökad funktionell förmåga mätt med 6 MWT, och viss förbättrad förmåga till aktiviteter i dagligt liv (18). Sluten läppandning under aktivitet leder till sänkt minutventilation och andningsfrekvens vilket också kan leda till ökad funktionell fysisk förmåga (19, 20).

Fysisk aktivitet och träning

Fysisk aktivitetsnivå är en av de starkaste prediktorerna för mortalitet vid KOL. Strategier för att öka fysisk aktivitet bör användas. Bäst effekt har en kombination av fysisk träning, patientutbildning, strategier för hälsofrämjande beteende och egenvårdsstrategier (21).

Tabell 1. Rekommenderade icke-farmakologiska interventioner vid KOL. Efter rökstopp anges insatserna i bokstavsordning.

Intervention	Population	Effekt
Rökstopp	Rökare	Förbättrad prognos och livskvalitet, minskad förlust av FEV ₁ , risk för exacerbationer, sjukhusinläggningar, mortalitet och sjukdomsrelaterade kostnader.
Energibesparande arbetstekniker och andningsteknik i aktivitet	KOL med rapporterade besvär i ADL	Ökad funktionell förmåga och viss förbättrad förmåga till ADL.
Fysisk aktivitet och träning i samband med exacerbation Upplägg enligt FYSS	KOL med sjukhusvårdad exacerbation	Ökad livskvalitet, ökad fysisk förmåga* samt minskad risk för sjukhusinläggning.
		Rehabilitering inom 90 dagar efter exacerbation ger minskad risk för mortalitet och sjukdomsrelaterade kostnader.
Fysisk aktivitet och träning vid stabil KOL Upplägg enligt FYSS	Alla grader av KOL, starkast evidens vid måttlig (GOLD 2) till svår (GOLD 3) sjukdom	Förbättrad hälsorelaterad livskvalitet, minskad dyspné, ökad fysisk förmåga*, bättre balans samt minskad ångest och depression.
Nutritionsinsatser	KOL med lågt BMI	Förbättrad kroppsvikt, andningsmuskelstyrka och livskvalitet.
Nutritionsinsatser i kombination med fysisk träning	KOL med låg muskelmassa	Förbättrad kroppsvikt, fysisk aktivitetsnivå och hälsostatus.
Patientutbildning i kombination med fysisk träning	Alla grader av KOL, starkast evidens vid måttlig (GOLD 2) till svår (GOLD 3) sjukdom	Förbättrad livskvalitet, minskad dyspné och ökad fysisk förmåga*.
		Ökad kunskap om KOL, egenvårdsförmåga och förbättrad förmåga till ADL, ett minskat antal sjukhusinläggningar, exacerbationer och mortalitet.
Sekretmobilisering/motståndsandning (PEP)	KOL med hypersekretion och/eller sekretretention	Ökad mängd upphostat sekret, minskad risk för exacerbationer och minskade symtom.
Skriftlig behandlingsplan	Samtliga patienter	Förbättrad livskvalitet och minskad risk för sjukhusinläggning.

*Fysisk förmåga mätt som gångsträcka.

ADL: Aktiviteter i dagligt liv FYSS: Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling

PEP: Positive Expiratory Pressure (motstånd på utandningen)

Vid stabil KOL, oavsett svårighetsgrad, rekommenderas konditions- och styrketräning då det leder till stora hälsovinster jämfört med sedvanlig behandling. Evidensgraden är hög avseende förbättrad hälsorelaterad livskvalitet, minskad dyspné, ökad funktionell fysisk förmåga (längre gångsträcka), bättre balans samt minskad ångest och depression (22–24). Styrketräningen kan med fördel genomföras med övningar för både armar och ben då även träning av övre extremiteter leder till minskad dyspné under dagliga aktiviteter (25).

Funktionell fysisk förmåga innebär förmåga att utföra funktionella tester som till exempel gångtest (antal meter), trapptest (antal steg) eller uppresningstest (antal uppresningar). Detta till skillnad från fysisk förmåga som ofta mäts i laboratoriemiljö (Klinisk fysiologi eller forsk-

ningsstudier) och där utfallsmåttet kan vara syreupptagningsförmåga (VO₂).

För fysisk aktivitet och träning gäller samma rekommendationer som för övriga befolkningen, det vill säga 150 minuter aktivitet med måttlig, alternativt 75 minuter med hög intensitet per vecka. Även samma principer för träning gäller, så som specificitet (att träna det man önskar förbättra), överbelastning (frekvens, intensitet, tid) och reversibilitet (att effekten försvinner om träningen upphör). Träningen ska även innehålla liknande komponenter (uppvärmning, variation, progression, nedvarvning och återhämtning).

Personer med KOL som har sänkt fysisk förmåga (aerob eller muskulär funktion) bör erbjudas individanpassade övningar för ökad kondition, muskulär styrka och uthållig-

het, balans (vid balansnedsättning) och rörlighet. Initialt bör träningen övervakas av en fysioterapeut där kontroll av blodtryck och saturation görs i vila. Under aktivitet görs kontroller av saturation och puls samt subjektiv skattning av andfåddhet och bentrötthet.

Vid viloblodtryck > 180/110 mm Hg måste detta korrigeras innan träningsstart. Vid desaturation < 88 % under träning bör intensiteten sänkas, träningen ske i intervallform eller med mindre samtidig muskelmassa. Det är dock viktigt att komma ihåg att falskt låg saturation kan uppmätas med vissa saturationsmätare, varför en pålitlig mätmetod bör användas (26). Rollator kan med fördel provas ut då det leder till längre gångsträcka och minskade symtom (27). Sluten läppandning i vila och aktivitet ska instrueras till samtliga patienter. Patienter med långtids syrgasbehandling (LTOT) ska träna med syrgas (28).

Konditionsträningen bör genomföras med en intensitet på 60 % av maximal kapacitet, (3–6 på Borgs CR10-skala för dyspné och bentrötthet). Träningen bör genomföras under 20–60 minuter, minst tre gånger per vecka. Styrketräning bör genomföras med 1–3 set om 8–12 repetitioner 2–3 gånger/vecka. Initialbelastningen bör vara 60–70 % av 1 RM (RM = repetitionsmaximum, 1 RM motsvarar den största belastning som kan lyftas genom hela rörelsebanan en gång) (29). Träningen kan bedrivas på sjukhus, inom primärvård, friskvård, i hemmet eller via e-hälsoverktyg.

Patienterna ska minska sitt stillasittande. Otillräckligt fysiskt aktiva patienter bör få remiss till fysioterapeut för att få hjälp att komma igång och Fysisk aktivitet på recept (FaR) kan förskrivas till dem som skulle kunna klara av att träna enligt recept.

KOL-exacerbationer

Vid KOL med akut exacerbation ger konditions- och styrketräning i anslutning till exacerbationen jämfört med sedvanlig behandling ökad livskvalitet, ökad funktionell fysisk förmåga samt minskad risk för sjukhusinläggning (30). Även kortare vårdtid och minskad risk för mortalitet har påvisats efter tidig rehabilitering (31). Genomförs rehabilitering inom 90 dagar efter exacerbation leder det till minskad mortalitet jämfört med ingen eller senare rehabilitering (32). En nylig studie har även visat på kostnadseffektivitet för denna behandling. Träningen kan genomföras genom dagliga aktiviteter, lätt styrketräning och senare konditionsträning (29).

Telerehabilitering och e-hälsa

Det kommer allt fler studier som undersökt möjligheterna med att ge icke-farmakologiska insatser på distans, via digitala verktyg. Det finns lovande resultat beträffande ökad kunskap om egenvårdsstrategier och ökad fysisk aktivitetsnivå, men det behövs ytterligare studier innan rekommendationer kan ges om vilka interventioner som ska ges till vilka patienter (33–35).

” Undervikt är en stark prognostisk faktor och för personer med KOL går gränsen för undervikt vid BMI 22.

Nutritionsinsatser

Bedömning av nutritionsstatus rekommenderas. Vid KOL är kroppens energibalans ofta rubbad på grund av ökad energiförbrukning och/eller otillräckligt energiintag. För att bedöma risk för undernäring och behov av nutritionsutredning, se **Faktaruta 1**.

Undervikt är en stark prognostisk faktor och för personer med KOL går gränsen för undervikt vid BMI 22. Hos ungefär en tredjedel av patienterna med KOL förekommer ett BMI som är lägre än 22. (36) Ju högre svårighetsgrad av sjukdomen patienten har desto allvarigare blir ett lågt BMI. Undernäring är vanligare hos patienter med emfysem än hos de med kronisk bronkit. Det är oklart om undernäringen är en konsekvens av sjukdomens försämring eller om det är en markör för sjukdomens progression. Det finns samband mellan underviktiga patienter med KOL och sämre lungfunktion, lägre träningskapacitet, sänkt nivå av hälsorelaterad livskvalitet och ökad dödlighet jämfört med patienter som är normalviktiga. Det är viktigt att följa personer med KOL över tid med avseende på BMI. En äldre systematisk litteraturstudie visar att nutritionsbehandling med näringsdryck leder till förbättrad vikt, andningsmuskelstyrka och livskvalitet hos personer med BMI under 22 (37).

En ny systematisk litteraturstudie visar att ökat protein och/eller energiintag kan förbättra kroppsvikt och handgreppsstyrka hos malnutrierade patienter, men evidensgraden är låg på grund av begränsad kvalitet på studierna. (38) Nutritionsinsatser i kombination med fysisk träning har i ett par RCT visat sig positivt beträffande kroppsvikt, fysisk aktivitetsnivå och generell hälsostatus jämfört med träning och placebo (39, 40).

Liksom för övriga befolkningen är övervikt och obesitas ett växande problem även för personer med KOL. Man bör dock beakta försiktighet med generella rekommendationer för detta då malnutrition kan samexistera med övervikt och obesitas hos personer med KOL (41).

Patientutbildning och stöd till egenvårdsstrategier

Som stöd till egenvård, men inte som enskild insats, leder patientutbildning till förbättrad livskvalitet, minskad dyspné och ökad fysisk förmåga, jämfört med sedvanlig vård. Den leder även till ökad kunskap om KOL, egenvårdsförmåga och förbättrad förmåga till ADL, ett

minskat antal sjukhusinläggningar och exacerbationer samt minskad mortalitet (42).

Patientutbildning är avgörande för att uppnå bästa effekt av de behandlingsinterventioner som rekommenderas till personer med KOL. Utbildningen bör ges i samband med diagnos och syftar till att öka kunskap om sjukdomen och kännedom om egenvårdsstrategier och hälsofrämjande beteende. Den kan individanpassas efter behov, men rekommenderas alltid bestå av en bas (43), se **Faktaruta 1**.

Faktaruta 1. Rekommenderat innehåll i patientutbildning (43).

Innehåll:

- sjukdomslära, strategier att minska progression
- rökslutarstöd
- egenvårdsstrategier, inklusive hantering/förebyggande av exacerbationer
- läkemedel (effekter, biverkan, inhalationsteknik)
- symtomhantering (hosta, andnöd, andningsteknik)
- energibesparande arbetstekniker
- effekter av fysisk aktivitet och inaktivitet (beteendeförändring)
- stresshantering (optimera psykisk hälsa inklusive ångest, depression, panik)
- nutrition och kostråd
- sekretmobiliseringstekniker.

Utifrån individuella behov kan även följande information ingå i utbildningen:

- fallprevention
- resa med KOL
- sväljproblematik vid KOL
- inkontinens vid KOL
- sexualitet
- samhällsresurser
- familjeroller
- anpassningar i hemmet
- vård i livets slutskede
- syrgasbehandling i hemmet.

Det finns färdigutvecklade patientutbildningar och e-hälsoverktyg, till exempel Aktiv med KOL (Riksförbundet Hjärt-Lung) och [KOLwebben.se](https://kolwebben.se).

Sekretmobilisering/PEP

Vid KOL och sekretproblem ger sekretmobilisering med verktyg såsom PEP (motstånd på utandningen), jämfört med ingen eller annan andningsträning, ökad mängd upphostat sekret, minskad risk för exacerbationer och minskade symtom mätt med CAT (44).

Skriftlig behandlingsplan

För att effekten ska bli så bra som möjligt av de egenvårdsstrategier som beskrivits ovan, bör en skriftlig behandlingsplan utformas (45, 46). I Sverige rapporteras att personer med KOL behöver ökad kunskap om strategier för egenvård (47). Det finns ett samband mellan egenvårdsstöd, i kombination med behandlingsplan för KOL-exacerbationer, och ökad livskvalitet samt minskad risk för sjukhusinläggning (45, 48). Dock behövs det fler studier som undersöker hur detta stöd bäst kan ges i en primärvårdskontext (49). En metaanalys som undersökt effekt av hälsocoaching (patientutbildning, motiverande samtal och målsättningsarbete), visade positiva resultat på livskvalitet, KOL-relaterade sjukvårdskontakter och hälsobeteende (50). I den skriftliga behandlingsplanen sammanfattas målen och interventionerna tillsammans med patienten. Uppföljning av planen bör ske regelbundet.

Referenser

1. Mosher CL, Nanna MG, Jawitz OK, Raman V, Farrow NE, Aleem S, et al. Cost-effectiveness of Pulmonary Rehabilitation Among US Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2218189.
2. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13–64.
3. Kull I, Ståhlberg B. Nya kriterier för astma/KOL-mottagningar i primärvården – Patientutbildning, rökstutstöd och fysisk aktivitet är prioriterat – även fysioterapeut bör inkluderas i teamet. *Lakartidningen*. 2018;115.
4. Sandelowsky H, Natalishvili N, Krakau I, Modin S, Ståhlberg B, Nager A. COPD management by Swedish general practitioners – baseline results of the PRIMAIR study. *Scand J Prim Health Care*. 2018;36(1):5–13.
5. Lundell S, Tistad M, Rehn B, Wiklund M, Holmner A, Wadell K. Building COPD care on shaky ground: a mixed methods study from Swedish primary care professional perspective. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):467.
6. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest*. 2016;149(2):413–25.
7. Boer LM, Asijee GM, van Schayck OC, Schermer TR. How do dyspnoea scales compare with measurement of functional capacity in patients with COPD and at risk of COPD? *Prim Care Respir J*. 2012;21(2):202–7.
8. Camillo CA, Langer D, Osadnik CR, Pancini L, Demeyer H, Burtin C, et al. Survival after pulmonary rehabilitation in patients with COPD: impact of functional exercise capacity and its changes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2671–9.
9. Spruit MA, Polkey MI, Celli B, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, et al. Predicting outcomes from 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(3):291–7.
10. Singh SJ, Puhon MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1447–78.
11. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract*. 2017;23(2):377–81.
12. Puhon MA, Chandra D, Mosenifar Z, Ries A, Make B, Hansel NN, et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J*. 2011;37(4):784–90.
13. Lei S, Li M, Duan W, Peng C, Chen P, Wu S. The long-term outcomes of tobacco control strategies based on the cognitive intervention for smoking cessation in COPD patients. *Respir Med*. 2020;172:106155.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2023 <http://www.goldcopd.com/2022> [22 Nov 2022].
15. Hagens P, Pieterse M, van der Valk P, van der Palen J. Effectiveness of intensive smoking reduction counselling plus combination nicotine replacement therapy in promoting long-term abstinence in patients with chronic obstructive pulmonary disease not ready to quit smoking: Protocol of the REDUQ trial. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017;8:248–57.
16. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):Cd010744.
17. Williams MT, Effing TW, Paquet C, Gibbs CA, Lewthwaite H, Li LSK, et al. Counseling for health behavior change in people with COPD: systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2165–78.
18. Prieur G, Combret Y, Medrinal C, Arnol N, Bonnevie T, Gravier FE, et al. Energy conservation technique improves dyspnoea when patients with severe COPD climb stairs: A randomised crossover study. *Thorax*. 2020;75(6):510–20.
19. Mayer AF, Karloh M, dos Santos K, de Araujo CLP, Gulart AA. Effects of acute use of pursed-lips breathing during exercise in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy (United Kingdom)*. 2018;104(1):9–17.
20. Yang Y, Wei L, Wang S, Ke L, Zhao H, Mao J, et al. The effects of pursed lip breathing combined with diaphragmatic breathing on pulmonary function and exercise capacity in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Physiother Theory Pract*. 2022;38(7):847–57.
21. Troosters T, Blondeel A, Rodrigues FM, Janssens W, Demeyer H. Strategies to Increase Physical Activity in Chronic Respiratory Diseases. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):397–404.
22. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2):Cd003793.
23. Paneroni M, Simonelli C, Vitacca M, Ambrosino N. Aerobic Exercise Training in Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017;96(8):541–8.
24. Delbressine JM, Vaes AW, Goërtz YM, Sillen MJ, Kawagoshi A, Meijer K, et al. Effects of Exercise-Based Interventions on Fall Risk and Balance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A SYSTEMATIC REVIEW. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2020;40(3):152–63.
25. McKeough ZJ, Velloso M, Lima VP, Alison JA. Upper limb exercise training for COPD. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):Cd011434.
26. Morris NR, Hill K, Walsh J, Sabapathy S. Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise and chronic obstructive pulmonary disease. *J Sci Med Sport*. 2021;24(1):52–9.
27. Lee AL, Beauchamp MK, Goldstein RS, Brooks D. Clinical and Physiological Effects of Rollators in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A SYSTEMATIC REVIEW. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(6):366–73.
28. SWEDEVOX. SWEDEVOX behandlingsriktlinjer för LTOT i hemmet. <https://www.ucr.uu.se/swedevox/for-personal/dokument/riktlinjer-foer-behandlingar>; 2021.
29. Emtner M, Wadell K, Larsson K. Fysisk aktivitet vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). In: Dohrn IM, Jansson E, Börjesson M, Hagströmer M, editors. FYSS: Lakartidningens Förlag AB; 2021.
30. Puhon MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):Cd005305.
31. Rysø CK, Godtfredsen NS, Kofod LM, Lavesen M, Mogensen L, Tobberup R, et al. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):154.
32. Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, Mazor KM, Priya A, Spitzer KA, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *Jama*. 2020;323(18):1813–23.
33. Lundell S, Holmner A, Rehn B, Nyberg A, Wadell K. Telehealthcare in COPD: A systematic review and meta-analysis on physical outcomes and dyspnea. *Respir Med*. 2015;109(1):11–26.
34. Rochester CL. Does Telemedicine Promote Physical Activity? *Life (Basel)*. 2022;12(3).
35. Nyberg A, Tistad M, Wadell K. Can the COPD web be used to promote self-management in patients with COPD in Swedish primary care: a controlled pragmatic pilot trial with 3 month- and 12 month follow-up. *Scand J Prim Health Care*. 2019;1–14.
36. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2020 [Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/astma-och-kol/>].
37. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:Cd000998.
38. Bernardes S, Eckert IC, Burgel CF, Teixeira PJ, Silva FM. Increased energy and/or protein intake improves anthropometry and muscle strength in COPD patients: a systematic review with meta-analysis on randomized controlled clinical trials. *Br J Nutr*. 2022;1–55.
39. van Beers M, Rutten-van Mölken M, van de Boel C, Boland M, Kremers SPJ, Franssen FME, et al. Clinical outcome and cost-effectiveness of a 1-year nutritional intervention programme in COPD patients with low muscle mass: The randomized controlled NUTRAIN trial. *Clin Nutr*. 2020;39(2):405–13.
40. van de Boel C, Rutten EPA, van Helvoort A, Franssen FME, Wouters EFM, Schols A. A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(5):748–58.
41. Ter Beek L, van der Vaart H, Wempe JB, Krijnen WP, Roodenburg JLN, van der Schans CP, et al. Coexistence of malnutrition, frailty, physical frailty and disability in patients with COPD starting a pulmonary rehabilitation program. *Clin Nutr*. 2020;39(8):2557–63.

42. Wang T, Tan JY, Xiao LD, Deng R. Effectiveness of disease-specific self-management education on health outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 2017;100(8):1432-46.
43. Lenferink A, Lee A. Education and self-management. In: Holland A, Corso SD, Spruit M, editors. *Pulmonary Rehabilitation [Elektronisk resurs]* 2021. p. 99-116.
44. Daynes E, Jones AW, Greening NJ, Singh SJ. The Use of Airway Clearance Devices in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(2):308-20.
45. Lenferink A, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, Frith PA, Zwerink M, Monnikhof EM, et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):Cd011682.
46. Dineen-Griffin S, Garcia-Cardenas V, Williams K, Benrimoj SI. Helping patients help themselves: A systematic review of self-management support strategies in primary health care practice. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220116.
47. Sandelowsky H, Krakau I, Modin S, Stållberg B, Nager A. COPD patients need more information about self-management: a cross-sectional study in Swedish primary care. *Scand J Prim Health Care*. 2019;37(4):459-67.
48. Schrijver J, Lenferink A, Brusse-Keizer M, Zwerink M, van der Valk PD, van der Palen J, et al. Self-management interventions for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;1(1):Cd002990.
49. Jolly K, Sidhu MS, Bates E, Majothi S, Sitch A, Bayliss S, et al. Systematic review of the effectiveness of community-based self-management interventions among primary care COPD patients. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018;28(1):44.
50. Long H, Howells K, Peters S, Blakemore A. Does health coaching improve health-related quality of life and reduce hospital admissions in people with chronic obstructive pulmonary disease? A systematic review and meta-analysis. *Br J Health Psychol*. 2019;24(3):515-46.

Inhalationsbehandling vid KOL

Underhållsbehandling med långverkande bronkdilaterare

FÖRFATTAT AV

JOSEFIN SUNDH, DOCENT, ÖVERLÄKARE, SPECIALIST I LUNGMEICIN
UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO

Sammanfattning

Underhållsbehandling vid KOL ges i två syften, att lindra symtom/förbättra livskvalitet och att minska risken för progress, exacerbationer och mortalitet. Behandling med långverkande bronkdilaterare i inhalationsform innefattar antikolinergika och selektiva beta-2-receptoragonister. Beta-2-receptoragonister kan i sin tur delas upp i de som

ges två gånger dagligen och de som har extra lång duration och därför kan ges en gång per dygn. På senare år har en rad kombinationsläkemedel introducerats, och ett viktigt fokus i denna genomgång är därför tilläggs effekten av dubbel bronkdilatation på patientrelaterade utfallsmått.

Långverkande antikolinergika

Antikolinerga läkemedel verkar genom att hämma den bronkokonstriktiva effekt som medieras av kolinerga receptorer i glattmuskulatur (1). Kolinerga receptorer delas traditionellt upp i muskarin- och nikotinreceptorer varav fem muskarinreceptorer, där den så kallade M3-receptorn ger kontraktion av glatt muskulatur och sekretion från submukösa körtlar. Eftersom aktuella antikolinerga farmaka verkar på muskarina receptorer används även begreppet antimuskarinika. Dagens långverkande antikolinergika (långverkande muskarinreceptor-antagonist, LAMA) är selektiva såtillvida att de huvudsakligen påverkar M3-receptorn, med dilatation av bronkmuskulatur och minskad slemsekretion som följd (2).

Det långverkande antikolinergikum som funnits längst på marknaden är tiotropium. Systematisk metaanalys har visat övertygande bättre resultat för tiotropium jämfört med äldre tiders underhållsbehandling med kortverkande antikolinergikum i flerdos (3). Numera finns även god dokumentation för de långverkande läkemedlen glykopyrronium, aklidinium och umeklidinium. Tiotropium, glykopyrronium och umeklidinium doseras som enskilda läkemedel en gång per dag, och aklidinium två gånger per dag.

Den första och längsta placebokontrollerade prospektiva studien av tiotropium är Uplift-studien, inkluderande nästan 6 000 patienter (4) där tiotropiumgruppen uppvisade signifikant minskat antal exacerbationer och förbättrad hälsorelaterad livskvalitet skattad med *St Georges Respiratory Questionnaire* (SGRQ) (4). Resultatet överensstämmer väl med en efterföljande stor metaanalys från Cochraneinstitutet som vid senaste uppdateringen 2014 innefattade 22 randomiserade kontrollerade studier med totalt drygt 23 000 personer.

Även här sågs en genomsnittlig förbättring av SGRQ och en minskad årlig exacerbationsrisk (5). Av kliniskt intresse är också att tiotropium ökar träningskapaciteten (6), och att det numera även finns data som indikerar en effekt på sjukdomsprogression vid KOL. I en studie av nästan 850 patienter med KOL stadium 1–2 var den årliga minskningen av FEV₁ signifikant lägre för tiotropium än för placebogruppen (7). Post hoc-analyser av tiotropium från bland annat Upliftstudien antyder även en överlevnadseffekt vid KOL, men här saknas fortfarande randomiserade kontrollerade studier med mortalitet som primär frågeställning (8).

Tiotropium finns tillgängligt både som pulver (Handihaler) och som soft mist spray/spraydimma (Respimat). I en stor studie av drygt 17 000 KOL-patienter med en genomsnittlig uppföljningstid på 2,3 år hade tiotropium i båda beredningsformerna likvärdig säkerhetsprofil och ingen skillnad i risk för exacerbationer (9). En annan metaanalys innefattande 22 studier har också rapporterat att effekten på kliniska utfallsmått är jämförbar, och att valet av inhalator därför bör baseras på patientpreferenser och inhalationsteknik (10).



Glykopyrronium har undersökts i de så kallade GLOW-studierna, som rapporterat signifikant minskad risk för exacerbationer och dyspné mätt med *Transition Dyspnea Index* (TDI), samt förbättrad livskvalitet mätt med SGRQ, jämfört med placebo (11–13).

Aklidinium jämfördes med placebo, tiotropium och/eller formoterol i en metaanalys från 2014 inkluderande tolv randomiserade kontrollerade studier med över 9 500 patienter (14), där aklidinium uppvisade förbättrad livskvalitet (SGRQ), grad av dyspné (TDI) samt minskat antal sjukhuskrävande exacerbationer jämfört med placebo. En uppdaterad metaanalys från 2016 innefattande sju studier med cirka 7 000 patienter kom fram till samma resultat (15).

Långverkande beta-2-receptoragonister

Långverkande beta-2-receptoragonister (LABA) verkar selektivt genom att binda till beta-2-adrenerga receptorer vilket leder till relaxation av glattmuskelkontraktilitet i luftvägarna men även till inhibering av acetylcholinesteras (16).

Långverkande beta-2-receptoragonister doseras en eller två gånger dagligen. De äldre läkemedlen formoterol och salmeterol doseras två gånger dagligen och de nyare läkemedlen indakaterol, olodaterol och vilanterol en gång dagligen. Vilanterol finns dock endast tillgängligt som kombinationsläkemedel med långverkande antikolinergikum och/eller inhalationssteroid.

Salmeterol och formoterol är likvärdiga vid direkt jämförelse, med skillnaden att formoterol har visat snabbare tillslag med bättre inspiratorisk kapacitet under första timmen efter inhalation (17). En äldre Cochrane-rapport innefattande 26 randomiserade kontrollerade studier av totalt nästan 15 000 KOL-patienter har studerat dessa två långverkande beta-2-receptoragonister och rapporterat signifikant förbättrad livskvalitet och minskad risk för exacerbationer (18).

Indakaterol har visat signifikant ökad sannolikhet för kliniskt relevant ökning av TDI jämfört med placebo (19). I en Cochrane-rapport från 2015 av tio studier med totalt drygt 8 500 patienter, gällande undersökningar avseende indakaterol och placebo, fann man signifikant minskad dyspné (mätt med TDI) och förbättrad livskvalitet (SGRQ) (20).

Olodaterol har undersökts i två separata studier med drygt 900 patienter vardera med KOL stadium II–IV, med fynd av signifikant bättre livskvalitet (SGRQ) än placebo (21).

Jämförelser mellan olika långverkande bronkdilaterare

I den ovan nämnda Cochrane-rapport från 2015 jämfördes indakaterol även med långverkande beta-2-receptoragonister som doseras två gånger dagligen. En analys av fem studier med totalt drygt 4 000 patienter rapporterade en antydd signifikant skillnad på TDI till indakaterols fördel (20).

En indirekt metaanalys från 2014 innefattande 18 studier har i stället jämfört indakaterol och olodaterol, med fynd av likvärdig effekt avseende lungfunktion, dyspné, livskvalitet, behov av kortverkande vid behovsmedicinering och andel patienter med exacerbationer (22).

I den så kallade POET-studien jämfördes tiotropium med salmeterol hos drygt 7 000 patienter med KOL stadium II–IV, och fann att tiotropium hade klart bättre exacerbationsförebyggande effekt (23). I studien INVIGORATE med över 3 000 patienter hade tiotropium även bättre effekt än indakaterol på exacerbationer (24). Omvänt har en annan studie där knappt 1 600 patienter randomiserades till indakaterol eller tiotropium under 12 veckor visat något bättre effekt av indakaterol på dyspné och livskvalitet (25). En metaanalys från 2017 inkluderade sexton studier med nästan 23 000 patienter som jämförde långverkande antikolinergika med långverkande beta-2-receptoragonist med dosering både en och två gånger per dag. Här fann man ingen skillnad i dyspné (TDI) eller livskvalitet (SGRQ) men färre exacerbationer efter användande av långverkande antikolinergikum (26).

Kombinationsbehandling av långverkande bronkdilaterare

Långverkande antikolinergika och beta-2-receptoragonister verkar synergiskt genom olika verkningsmekanismer, som vid addering potentiellt kan leda till lägre totaldoser och mindre risk för biverkningar. Utöver detta påverkar antikolinergika mer i det proximala och långverkande beta-2-receptoragonister mer i det centrala luftträdet, vilket också bidrar till att läkemedlen kompletterar varandra (1, 27–28).

I Sverige finns kombinationerna glykopyrronium/indakaterol, tiotropium/olodaterol, umeklidinium/vilanterol, glykopyrronium/formoterol samt aklidinium/formoterol. Det föreligger numera god dokumentation för de flesta kombinationer på lungfunktion, dyspné, hälsorelaterad livskvalitet och exacerbationsfrekvens jämfört med både ingående monokomponenter och med placebo.

I SPARK-studien av drygt 2 200 patienter med KOL stadium 3–4 och minst en exacerbation rapporterades att kombinationen glykopyrronium och indakaterol i fast inhalator reducerade antalet exacerbationer, dyspné (TDI) och livskvalitet (SGRQ) jämfört med enbart glykopyrronium, (29). Kombinationen tiotropium och långverkande beta-2-receptoragonist i form av formoterol, salmeterol, indakaterol eller olodaterol har

undersökts i en Cochranerapport från 2015, inkluderande knapp 11 000 patienter i tio studier. Man fann en liten men signifikant effekt på livskvalitet samt minskad risk för exacerbationer jämfört med bara beta-2-receptoragonist (30). I en senare metaanalys om fem studier med drygt 4 800 patienter avseende indakaterol i tillägg till tiotropium eller glykopyrronium, gav kombinationen signifikant minskat antal exacerbationer, minskad grad av dyspné (TDI) och förbättrad livskvalitet (SGRQ). *Numbers needed to treat* (NNT) för att uppnå kliniskt signifikant förbättring av SGRQ för en patient var 11 och 12 jämfört med tiotropium respektive glykopyrronium, och NNT för att förhindra exacerbation var 19 respektive 25 (31).

I OTEMTO-studierna visades att kombinationen tiotropium och olodaterol förbättrade livskvalitet och lungfunktion jämför med placebo och tiotropium (32). I DYNAGITO-studien randomiserades nästan 8000 patienter till tiotropium/olodaterol eller tiotropium med gränssignifikant minskad risk för exacerbationer med kombinationsbehandlingen (33). En poolad analys av två studier med drygt 5 000 patienter har även visat förbättrad livskvalitet av kombinationen tiotropium/olodaterol jämfört med båda monokomponenterna (34). Det föreligger också en stor metaanalys av cirka 10 000 patienter från elva kliniska prövningar där tiotropium och olodaterol bland annat jämfördes med placebo och ingående monokomponenter. Även här påvisades konstaterat signifikant mindre dyspné och bättre livskvalitet (35).

Umeklidinium/vilanterol har i en studie med cirka 1 500 patienter visats vara bättre än ingående komponenter för lungfunktionsmått och bättre än placebo för såväl dyspné (TDI), grad av vid behovsmedicinering och livskvalitet (SGRQ) (36). I en metaanalys innefattande cirka 9 600 patienter fördelat över 10 studier fann man att kombinationen umeklidinium och vilanterol hade signifikant bättre effekt på dyspné (TDI) och livskvalitet (SGRQ) än båda ingående monokomponenterna, och att NNT för att uppnå kliniskt signifikant effekt på dyspné och livskvalitet var 14 respektive 16. Kombinationen gav även minskad risk för minst en exacerbation jämfört med bara umeklidinium (NNT = 42) (37).

De så kallade PINNACLE-studierna har undersökt effekt och säkerhet för kombinationen glykopyrronium och formoterol vid KOL stadium 2–4. En poolad analys av nästan 5 000 patienter visade att såväl SGRQ som COPD Assessment Test (CAT) scores och exacerbationsrisken minskade signifikant jämfört med ingående monokomponenter, men att skillnaden intressant nog var mer uttalad hos patienter med hög symtombörda vid baseline (38–39).

I en poolad analys av ACLIFORM och AUGMENT-studierna har kombinationen aklidinium och formoterol visat bättre Health related quality of life (HRQL) och mindre morgon/nattsymtom än placebo och monoterapierna (40). I en metaanalys av nästan 5 300

patienter inom sju studier med samma kombination rapporterades även förbättrad dyspné (TDI) jämfört med monokomponenterna och placebo (14).

Jämförelser av olika kombinationsläkemedel

Glykopyrronium/formoterol två gånger dagligen jämfördes med umeklidinium/vilanterol en gång dagligen hos patienter med KOL stadium 2–4 i en randomiserad kontrollerad studie av drygt 1 100 patienter och med primärt utfallsmått FEV₁ och sekundära mått symtom och säkerhet. Den visade att inga skillnader avseende FEV₁, TDI, morgon/nattsymtom eller CAT förelåg (41). Glykopyrronium/formoterol har också jämförts med flera andra kombinationsläkemedel i en stor systematisk review innefattande 29 studier med totalt nästan 35 000 patienter med måttlig till svår KOL. Lungfunktion, HRQL, TDI och exacerbationsrisk var signifikant bättre jämfört med placebo, men inga skillnader mellan kombinationsläkemedlen förelåg. Författarna drog slutsatsen att patientpreferenser bör vara styrande i val av läkemedel (42).

Även kombinationen umeklidinium och vilanterol har jämförts med andra kombinationsläkemedel i en non-inferiority-studie, utan påvisad skillnad i tilläggsseffekt för symtomkontroll och exacerbationer (43).

I en review av Calzetta 2016 presenterades en metaanalys inkluderande 14 studier med olika kombinationsläkemedel, där långverkande beta-2-receptoragonister och långverkande antikolinergika av typerna tiotropium/olodaterol, glykopyrronium/indakaterol och umeklidinium/vilanterol ingick. Samtliga läkemedel uppvisade bättre lungfunktion, SGRQ och TDI jämfört med monokomponenterna (44).

En annan stor metaanalys, av drygt 8 600 patienter med KOL stadium 2–3 från 22 randomiserade kontrollerade studier, har undersökt kombinationen LAMA (långtidsverkande muskarinreceptorantagonist)/LABA (långtidsverkande beta-2-receptoragonist) i singelinhalator på kliniskt meningsfulla utfallsmått. Sex av studierna utvärderade glykopyrronium/indakaterol, sju utvärderade tiotropium/olodaterol och en undersökte umeklidinium/vilanterol. Jämfört med placebo sågs en säker effekt på livskvalitet och dyspné för alla läkemedel, och även minskad exacerbationsfrekvens för umeklidinium/vilanterol (45).

Sammanfattningsvis finns således god evidens för användning av samtliga på svenska marknaden förekommande läkemedel med kombination av långverkande antikolinergikum och långverkande beta-2-receptoragonist.

Referenser

- Matera GM, Page CP, Cazzola M. Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2011 Aug;32(8):495–506.
- Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir Res*. 2006 May 9;7(1):73.
- Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD009552.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1543–54.
- Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 21;2014(7):CD009285.
- Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, Albers F, Deng Q, Iqbal A et al. Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Nov;11(9):1351–61.
- Zhou Y, Zhong N, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 7;377(10):923–935.
- Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 15;180(10):948–55.
- Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013 Oct 17;369(16):1491–501.
- Dahl R, Kaplan A. A systematic review of comparative studies of tiotropium Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Does inhaler choice matter? *BMC Pulm Med*. Oct 11;16(1):135.
- D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*. 2011 Dec 7;12(1):156.
- Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VKT et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J*. 2012 Nov;40(5):1106–14.
- Wang C, Sun T, Huang Y, Humphries M, Bai L, Li L et al. Efficacy and safety of once-daily glycopyrronium in predominantly Chinese patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: the GLOW7 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Jan 5;10:57–68.
- Ni H, Moe S, Soe Z, Myint KT, Viswanathan KN et al. Combined acclidinium bromide and long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 11;12(12):CD011594.
- Zou Y, Xiao J, Yang DH, Li J, Chen Q. Efficacy and Safety of an Acclidinium Bromide Treatment for 12 Weeks of Longer in Patients with Moderate-To-Severe COPD: A Meta-Analysis. *COPD*. 2016 Aug;13(4):499–508.
- Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. β_2 -adrenoceptor agonists: current and future direction. *Br J Pharmacol*. 2011 May;163(1):4–17.
- Bouros D, Kottakis J, Le Gros V, Overend T, Della Cioppa G, Siafakas N. Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV1 reversibility. *Curr Med Res Opin*. 2004 May;20(5):581–6.
- Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 15;10:CD010177.
- Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2012013 Apr 25;13:26.
- Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 10;1(1):CD010139.
- Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Jul 5;9:697–714.
- Roskell NS, Anzueto A, Hamilton A, Disse B, Becker K. Once-daily long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease: an indirect comparison of olodaterol and indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Jul 31;9:813–24.
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011 Mar 24;364(12):1093–1103.
- Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013 Sep;1(7):524–33.
- Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J*. 2011 Oct;38(4):797–803.
- Chen WC, Huang CH, Sheu CC, Chong IW, Chu KA, Chen YC et al. Long-acting beta2-agonists versus long-acting muscarinic antagonists in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Respirology*. 2017 Oct;22(7):1313–1319.
- Meurs H, Dekkers BG, Maarsingh H, Halayko AJ, Zaagsma J, Gosens R. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Feb;26(1):145–55.
- Tashkin DP, Ferguson GT. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2013 May 8;14(1):49.
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013 May;1(3):199–209.
- Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus wither tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 22;10:CD008989.
- Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, Singh D, Altman P, Bader G et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Mar 17;12:907–922.
- Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med*. 2015 Oct;109(10):1312–9.
- Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018 May;6(5):337–344.
- Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjerner L, Derom E, Ferguson G et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J*. 2015 Apr;45(4):969–79.
- Derom E, Brusselle, Joos GF. Efficacy of tiotropium-olodaterol fixed-dose combination in COPD. *Int J Chron Obstruct Dis*. 2016 Dec 13; 1:3163–3177.
- Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized controlled study. *Chest*. 2014 May;145(5):981–991.
- Rodrigo GJ, Neffen H. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD. *Chest*. 2015 Aug;148(2):397–407.
- Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, Oreillo C, Darken P, Martin UJ et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest*. 2017 Dec;152(6):1169–1178.
- Martinez FJ, Lipworth BJ, Rabe KF, Collier DJ, Ferguson GT, Sethi S et al. Benefits of glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler (GFF MDI) in improving lung function and reducing exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: a pooled analysis of the PINNACLE studies. *Respir Res*. 2020 May 25;21(1):128.
- Bateman ED, Chapman KR, Singh D, D'Urzo AD, Molins E, Leselbaum A et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res*. 2015 Aug 2;16(1):92.
- Maltais F, Ferguson GT, Feldman GJ, Deslee G, Bourdin A, Fjällbrant H et al. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Study of Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Relative to Umeclidinium/Vilanterol Dry Powder Inhaler in COPD. *Adv Ther*. 2019 Sep;36(9):2434–2449.

42. Siddiqui MK, Shukla P, Jenkins M, Ouwens M, Guranlioglu D, Darken P et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in comparison with other long-acting muscarinic antagonist/long-acting β_2 -agonist fixed-dose combinations in COPD. *Ther Adv Respir Dis*. Jan-Dec 2019;13:1753466619894502.
43. Albertson TE, Bowman WS, Harper RW, Godbout RM, Murin S. Evidence-based review of data on the combination inhaler umeclidinium/vilanterol in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2019 Jun 6;14:1251-1265.
44. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*. 2016 May;149(5):1181-96.
45. Maqsood U, Ho TN, Palmer K, Eccles FJ, Munavvar M, Wang R et al. Once daily long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists in a combined inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 6;3(3):CD012930.

Underhållsbehandling med inhalationssteroid

FÖRFATTAT AV

HANS LENNART PERSSON, ADJ. BITR. PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, SPECIALIST I LUNGMEDICIN
UNIVERSITETSSJUKHUSET I LINKÖPING

THOMAS SANDSTRÖM, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, SPECIALIST I LUNGMEDICIN
NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ

Sammanfattning

För patienter med måttlig till mycket svår KOL och exacerbationer så ger en rad randomiserade och kontrollerade studier ett starkt stöd för att kombinationen av inhaled (kortiko)steroid (ICS) och långverkande beta-2-receptoragonist (LABA) ger bättre lungfunktion och hälsostatus och färre exacerbationer, än respektive delkomponenter var för sig. För KOL-patienter som fortfarande har exacerbationer trots ICS och LABA, så ger tillägg

av långverkande antikolinergikum (LAMA) förbättring av symtom och minskning av exacerbationer. Det kan noteras att regelbunden behandling med ICS hos KOL-patienter ger en viss riskökning för lunginflammationer. ICS bör därför användas för KOL-patienter när det är motiverat enligt riktlinjerna. Detta skiljer sig från patienter med astma, där ICS är förstahandsmedicinering.

Insättande av inhalationssteroid, som tillägg till långverkande bronkdilaterande inhalationer

Det finns för närvarande ingen separat indikation för behandling med enbart ICS vid KOL. Enbart behandling med ICS påverkar inte förlusten av lungfunktion över tid, mätt som minskning av FEV₁, och inte heller minskar den dödligheten (1).

Behandling med ICS, som tillägg till pågående inhalationsterapi med långverkande bronkdilaterare, styrs, som all annan behandling, av bevisläget för ett positivt nytta- och riskförhållande. För patienter med måttlig till mycket svår KOL och med exacerbationer är effekten av fasta kombinationer av ICS och LABA större än delkomponenterna var för sig (2–3). Effekten gäller såväl förbättring av lungfunktion och hälsa såsom minskning av antalet exacerbationer (2–3), men leder inte till en reduktion av dödligheten (4–5). I dessa studier ingick även patienter med bara en exacerbation under året före behandlingsstart. Tillägg av ICS, till en pågående behandling med långverkande bronkdilaterare, kan således övervägas redan vid den första måttliga exacerbationen av KOL, givet förstås den förväntade nyttan och riskerna med ett sådant tillägg (6). Det är viktigt att pågående behandling med inhaled, långverkande bronkdilaterare bedöms vara optimal innan ett tillägg av ICS sker (6). Det finns således inga randomiserade studier, som jämför effekten av en nystartad behandling med LAMA med behandling med kombinationen LABA och ICS. En observationsstudie ger

dock stöd för att kombinationen av LABA och ICS är en mer effektiv behandling till patienter med exacerbationer och blodeosinofiler ≥ 300 celler/ μ l (7). Effekten av ICS, kombinerad med långverkande bronkdilaterare, har rapporterats vara störst för patienter med frekventa exacerbationer av KOL, det vill säga ≥ 2 måttliga exacerbationer eller 1 svår exacerbation under året innan (8–10).

Behovet av ICS (eller inte) styrs i första hand av antalet och svårighetsgraden hos de exacerbationer, som patienten hade under året innan ett tillägg av en ICS övervägs. Bestämning av antalet eosinofiler i blodet har föreslagits kunna ge ytterligare vägledning om nyttan och risken med ett sådant tillägg. Blodeosinofiler är en förhållandevis ny biomarkör och det finns inga randomiserade kontrollerade studier som prospektivt jämfört behandlingseffekterna i olika grupper av KOL-patienter med olika blodeosinofilnivåer. Detta till skillnad mot andra parametrar som anses kopplade till sjukdomskontroll vid KOL, som lungfunktion, symtom och exacerbationer. Eosinofilnivåer i blodet kan också påverkas av ett flertal faktorer som ännu inte är välutredda i studier, såsom ålder, rökstatus och etnicitet (11). Dessutom har astmainslag visat sig spela roll, vilket inte helt klarlagts i många studier av KOL, vare sig det varit tvärsnitts- eller behandlingsstudier. Vidare är det fortfarande inte helt klarlagt hur variabla värdena är vid KOL och hur det kan påverka tolkning och behandlingseffekter (7, 11–12). Vissa har föreslagit mer än en provtagning av blodeosinofiler på grund av variabilitet,

vilket andra argumenterat mot. GOLD-riktlinjerna (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) föreslår vissa gränser mellan låg, mellan och höga värden, medan andra använt och rekommenderat alternativa gränser (11).

Ett flertal studier har dragit slutsatsen att patienter med KOL-diagnos och ett högt antal blodeosinofiler, ≥ 300 celler/ μl , har störst nytta av ICS för att förhindra exacerbationer (6–7). I vilken grad detta är kopplat till astmainslag, ökat uttryck för typ-2-inflammation i luftvägarna, eller andra faktorer, är inte helt klarlagt (13–14). Medan det förefaller tydligt att höga eosinofilvärden talar för stort behov av ICS, så finns det indikationer på att patienter med låga blodeosinofiler, < 100 celler/ μl , har en liten eller ingen nytta alls (15). Detta under förutsättning av patienterna inte har exacerbationer, och frekventa symtom, eller samtidig astma, som kan medföra att behandling med ICS bör övervägas. Patienter med KOL kan samtidigt också ha en ökad risk för lunginflammation, som följd av behandlingen med ICS (16–17). Risken kan vara större hos patienter med upprepade lunginflammationer i sjukhistorien eller med en känd infektion med mykobakterier (6).

Trippelbehandling

När en ICS adderas till en pågående dubbelbehandling med långverkande bronkdilaterare (det vill säga en kombination av en LABA och en LAMA) för patienter som är symtomatiska med exacerbationer, har trippelinhalationsbehandling (ICS + LABA + LAMA) rapporterats förbättra lungfunktion och symtom av KOL, samt reducera antalet exacerbationer i ett flertal studier (9–10, 18–21). Effekterna förefaller tydligast hos patienter med frekventa och/eller svåra exacerbationer.

Frågan om trippelbehandling vid KOL skulle leda till reducerad mortalitet har tilldragit sig intresse. Det saknas ännu studier som prospektivt och med en randomiserad kontrollerad design utvärderar tillägg av ICS till dubbelbehandling med LAMA och LABA hos KOL-patienter med mortalitet som primär endpoint. Mortalitetsreduktion har studerats retrospektivt i ett poolat material från sex studier på mer än 6 000 patienter med KOL och upp till ett års behandling (22). Studierna, som inkluderade personer med mild till svår KOL och låg exacerbationsrisk, visade ingen mortalitetsreduktion med trippelbehandling jämfört mot LAMA + LABA, och slutsatsen drogs att en eventuell mortalitetseffekt inte bedömdes generaliserbar till en vidare KOL-population som inte är i hög risk. En real-life kohort i brittisk primärvård på över 140 000 patienter med KOL, som antingen startat på trippelbehandling eller dubbel bronkdilatation (LABA + LAMA) och studerades under ett år, kunde inte identifiera någon skillnad i mortalitet mellan behandlingsregimerna (23).

Rekommendationer i tidigare behandlingsrekommendationer (24) har gällt tillägg av ICS till LABA + LAMA

vid KOL med dålig symtomkontroll och exacerbationer. Två uppmärksammade studier, som föreslagit minskad mortalitet vid trippelbehandling av KOL, har däremot studerat effekten av utsättning av ICS på populationer med frekventa och/eller svåra exacerbationer, IMPACT (25–26). Merparten av patienterna (70–80 %) stod före inklusion på ICS, men designen av de båda studierna medförde utsättning av ICS för de patienter som randomiserades till kombination av LAMA och LABA, medan övriga grupper kvarstod på ICS, och randomiserades till ICS och LABA eller trippelbehandling. Följden blev en mycket snabb mortalitetsökning med start redan under de första veckorna efter randomisering och utsättning av ICS, och fortsättningsvis endast LAMA och LABA-behandling. Denna mortalitetsökning var mycket uttalad under den första behandlingstiden, för att under den senare behandlingsperioden, 90–365 dagar, i stort sett upphöra. Detta mönster har väckt många frågor, eftersom det inte är det förväntade för KOL, liksom för många andra kroniska sjukdomar, där skillnader i mortalitet mellan olika terapier vanligen utvecklas gradvis under längre tid och kräver årslångt studieupplägg för att kunna bekräftas. Stora mortalitetsskillnader inom ett fåtal veckor efter utsättning av ICS, som sedan upphör inom 3 månader, indikerar att en del av den exacerbationsbenägna populationen försämrades dramatiskt. En fråga som också har diskuterats är urvalet av patienter, där personer med astmainslag inte exkluderades, vilket skulle kunna ha bidragit till den snabba ökningen av dödsfall utan ICS (27).



För svensk sjukvård är det rekommenderat att behandla personer med astmainslag konsekvent med ICS.

För svensk sjukvård är det rekommenderat att behandla personer med astmainslag konsekvent med ICS. Det är inte rekommenderat att sätta ut ICS för personer med exacerbationer, även om de skulle ha en kronisk obstruktivitet med FEV_1/FVC kvot $< 0,7$. I IMPACT-studien användes inhalationssteroiden flutikasonfuroat, som administrerades i pulverform en gång dagligen, tillsammans med den långverkande beta-2-receptoragonisten vilanterol och det långverkande antikolinerga läkemedlet umeklidinium via en och samma inhalator, Ellipta. Trippelbehandling ökade risken för pneumoni jämfört med dubbelbehandling i IMPACT-studien, men minskade i stället antalet exacerbationer,

så att den sammanlagda effekten på minskning av exacerbationer och riskökning för pneumonier ändå utföll till trippelbehandlingens fördel (20). Trippelbehandling administrerad via en inhalator, jämfört med två eller tre olika inhalatorer för samma behandling, innebär uppenbara fördelar genom en ökad användarvänlighet (28–29). Effekten av trippelbehandling i pulverform administrerad via en inhalator, Ellipta, på lungfunktion, hälsa och risk för lunginflammation synes vara likvärdig med trippelbehandling administrerad via två inhalatorer i form av kombinationen budesonid och formoterol via Turbohaler och tiotropium via Handihaler (30).

I ETHOS-studien användes i stället inhalationssteroiden budesonid, administrerad två gånger dagligen via en Aerosphere-inhalator, tillsammans med den långverkande beta-2-receptoragonisten formoterol och det långverkande antikolinerga läkemedlet glykopyrronium. I en jämförelse mellan trippelbehandling via en inhalator och dubbelbehandling i form av kombinationerna formoterol och budesonid eller formoterol och glykopyrronium, alla behandlingar administrerade via en Aerosphere-inhalator, minskade trippelbehandling med den högre budesoniddosen, jämfört de två dubbelbehandlingarna, signifikant antalet exacerbationer (26) samt förbättrade symtom (31) och lungfunktion (32).

En tredje form av trippelbehandling i fast kombination finns på den svenska marknaden i form av inhalationssteroiden beklometason, tillsammans med formoterol och glykopyrronium. De tre trippelbehandlingsalternativen, administrerade via en inhalator och i en fixerad dos, synes i meta-analyser ha en likvärdig effekt på antalet exacerbationer, lungfunktion och symtom (33–34).

Biverkningar av inhalede glukokortikoider

Randomiserade kontrollerade studier har påvisat ett samband mellan behandling med ICS och en ökad förekomst av oral candidiasis, heshet, blåmärken och lunginflammation (1, 35). Den mest diskuterade biverkan av ICS vid KOL gäller lunginflammationer, som bedöms vara en klasseffekt och enligt en tidigare genomgång av den europeiska läkemedelsmyndigheten (36) finns ingen säkerställd skillnad mellan olika ICS avseende risken för pneumoni vid KOL. Storleken på partiklarna har föreslagits ha betydelse för risken att utveckla lunginflammation under behandling med ICS (37). Extra-små partiklar, < 2,1µm, når längre ut i luftvägarna och en lägre effektiv dos skulle potentiellt sett kunna medföra en mindre risk för lunginflammation (26). Risken för lunginflammation med en ICS gäller särskilt för patienter med svårare KOL (16). I studier av patienter med måttlig KOL har man inte sett samma riskökning för lunginflammation med ICS, ensam eller tillsammans med en långverkande bronkdilaterare (5, 38). ICS-behandling har associerats med en något ökad risk för TBC och infektion med miljömykobakterier (39–40).



Studier som påvisat en försämring efter utsättning av inhalationssteroider har i flera fall funnit ett samband med ett högt antal blodeosinofiler.

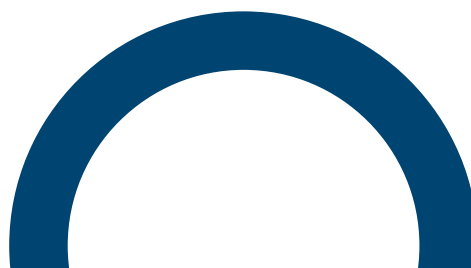
Utsättande av en inhalationssteroid

Effekten av ett behandlingsavslut med inhalationssteroider på FEV₁, symtom och exacerbationer har studerats, men utan någon tydlig konklusion (41–45). Studier som påvisat en försämring efter utsättning av inhalationssteroider har i flera fall funnit ett samband med ett högt antal blodeosinofiler (46–47). Indirekt har de ovan nämnda IMPACT och ETHOS studierna givit indikationer på att i populationer med KOL-diagnos, exacerbationer och tidigare eller aktuellt astmainslag, så kan utsättande av ICS leda till allvarlig försämring eller risk för dödsfall (25–27). För patienter med KOL som behandlas med ICS, som inte har haft exacerbationer, har låga nivåer av blodeosinofiler, och som inte har haft astma tidigare (till exempel i ungdomen) kan utsättning av ICS övervägas. Patienterna bör då informeras om att vid försämring direkt återuppta behandlingen med ICS och kontakta sin vårdcentral.

Referenser

1. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;(7):CD002991.
2. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;2012(9):CD006829.
3. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 30;2013(8):CD006826.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 22;356(8):775–89.
5. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1817–26.
6. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, Vestbo J, Celli B, Franssen FME et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J*. 2018 Dec 13;52(6):1801219.
7. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018 Nov;6(11):855–862.
8. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2222–34.
9. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018 May 3;378(18):1671–1680.
10. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1076–1084.
11. Cai C-S, Wang J. Factors Influencing the Stability of Blood Eosinophils Counts in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Can Respir J*. 2022;2022:8369521.
12. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Soriano JB, García-Río F, de Lucas P, Alfageme I et al. Determinants of blood eosinophil levels in the general population and patients with COPD: a population-based, epidemiological study. *Respir Res*. 2022 Mar 5;23(1):49.
13. George L, Taylor AR, Esteve-Codina A, Soler Artigas M, Thun GA, Bates S et al. Blood eosinophil count and airway epithelial transcriptome relationships in COPD versus asthma. *Allergy*. 2020 Feb;75(2):370–380.
14. Higham A, Beech A, Wolosianka S, Jackson N, Long G, Kolsum U et al. Type 2 inflammation in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy*. 2021 Jun;76(6):1861–1864.
15. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2018 Feb;6(2):117–126.
16. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep;4(9):731–741.
17. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, de la Rosa D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M et al. Inhaled Steroids, Circulating Eosinophils, Chronic Airway Infection, and Pneumonia Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Network Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 1;201(9):1078–1085.
18. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1919–1929.
19. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA et al. Ludwig-Sengpiel A, Mohindra R, Tabberer M, Zhu CQ, Pascoe SJ. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Aug 15;196(4):438–446.
20. Dransfield MT, Crim C, Criner GJ, Day NC, Halpin DMG, Han MK et al. Wise RA, Lange P. Risk of Exacerbation and Pneumonia with Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in IMPACT. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 May;18(5):788–798.
21. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Mar 1;203(5):553–564.
22. Miravittles M, Verhamme K, Calverley PMA, Dreher M, Bayer V, Gardev A et al. A Pooled Analysis of Mortality in Patients with COPD Receiving Dual Bronchodilation with and without Additional Inhaled Corticosteroid. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022 Mar 11;17:545–558.
23. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Triple Inhaler versus Dual Bronchodilator Therapy in COPD: Real-World Effectiveness on Mortality. *COPD*. 2022 Dec;19(1):1–9.
24. Läkemedelsverket. Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) – behandlingsrekommendation (oktober 2015). Hämtad från <https://www.lakemedelsverket.se/48d8f2/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation-behandlingsrekommendation-kroniskt-obstruktiv-lungsjukdom-kol.pdf>
25. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 15;201(12):1508–1516.
26. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020 Jul 2;383(1):35–48.
27. Suissa S. Perplexing mortality data from triple therapy trials in COPD. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul;9(7):684–685.
28. Price D, Keininger DL, Viswanad B, Gasser M, Walda S, Gutzwiller FS. Factors associated with appropriate inhaler use in patients with COPD – lessons from the REAL survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Feb 26;13:695–702.
29. van der Palen J, Moeskops-van Beurden W, Dawson CM, James WY, Preece A, Midwinter D et al. A randomized, open-label, single-visit, crossover study simulating triple-drug delivery with Ellipta compared with dual inhaler combinations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Aug 21;13:2515–2523.
30. Ferguson GT, Brown N, Compton C, Corbridge TC, Dorais K, Fogarty C et al. Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials. *Respir Res*. 2020;1 May 29;21(1):131.
31. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Trivedi R, Jenkins M et al. Benefits of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) on symptoms and quality of life in patients with COPD in the ETHOS trial. *Respir Med*. 2021 Aug-Sep;185:106509.
32. Rabe KF, Martinez FJ, Singh D, Trivedi R, Jenkins M, Darken P et al. Improvements in lung function with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler versus dual therapies in patients with COPD: a sub-study of the ETHOS trial. *Ther Adv Respir Dis*. 2021 Jan-Dec;15:17534666211034329.
33. Ferguson GT, Darken P, Ballal S, Siddiqui MK, Singh B, Attri S et al. Efficacy of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler (BGF MDI) Versus Other Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting β_2 -Agonist (ICS/LAMA/LABA) Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther*. 2020;2 Jun;37(6):2956–2975.
34. Bourdin A, Molinari N, Ferguson GT, Singh B, Siddiqui MK, Holmgren U et al. Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate versus Other Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther*. 2021 Jun;38(6):3089–3112.
35. Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, Vázquez-Niebla JC, Mohammed J, Nuñez A et al. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. *Eur Respir Rev*. 2021 Jun 23;30(160):210075.
36. European Medicines Agency. Inhaled corticosteroids containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (juli 2016). Hämtad från <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/inhaled-corticosteroids-containing-medicinal-products-indicated-treatment-chronic-obstructive>

37. Price DB, Henley W, Cançado JED, Fabbri LM, Kerstjens HAM, Papi A et al. Interclass Difference in Pneumonia Risk in COPD Patients Initiating Fixed Dose Inhaled Treatment Containing Extrafine Particle Beclometasone versus Fine Particle Fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022 Feb 15;17:355–370.
38. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, Holmes AP, Kilbride S, Martinez FJ et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med*. 2017 Oct;131:27–34.
39. Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*. 2013 Mar;68(3):256–62.
40. Castellana G, Castellana M, Castellana C, Castellana G, Resta E, Carone M et al. Inhaled Corticosteroids And Risk Of Tuberculosis In Patients With Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Non-randomized Studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Sep 26;14:2219–2227.
41. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Nov 15;166(10):1358–63.
42. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF et al. COSMIC (COPD and Seretide: a Multi-Center Intervention and Characterization) Study Group. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2005 Jun;60(6):480–7.
43. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD—a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res*. 2011 Aug 12;12(1):107.
44. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014 Oct 2;371(14):1285–94.
45. Kunz LIZ, Postma DS, Klooster K, Lapperre TS, Vonk JM, Sont JK et al. Relapse in FEV₁ Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest*. 2015 Aug;148(2):389–396.
46. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-Roisin R et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016 May;4(5):390–8.
47. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, Larbig M, Fogel R, Guerin T et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Aug 1;198(3):329–339.



Exacerbationsbehandling

FÖRFATTAT AV

JOSEFIN SUNDH, DOCENT, ÖVERLÄKARE, SPECIALIST I LUNGMEICIN
UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO

Sammanfattning

En exacerbation av KOL är en försämringsepisod med ökade luftvägssymtom (dyspné, hosta och slem) som föranleder ökad behandling. Symtomen ska ha försämrats under max två veckor och försämringen ska vara värre än den normala variationen från dag till dag. Grundläggande akutbehandling av exacerbationer innefattar

snabbverkande bronkdilaterare, kortison och antibiotika, vilket grundar sig på en kombination av vetenskap och beprövad erfarenhet. Nedanstående genomgång redovisar några av de sammanställningar som finns, men kunskapen om optimal behandlingslängd, behandlingsformer och typ av läkemedel är fortfarande begränsad.

Akutbehandling med snabbverkande bronkdilatation

Bronkdilatation vid akuta exacerbationer ges oftast i form av kortverkande beta-2-receptoragonister (terbutalin eller salmeterol) och kortverkande antikolinergikum (ipratropium). Att kombinera kortverkande beta-2-receptoragonist och ipratropium vid akutbehandling av bronkokonstriktion är teoretiskt tilltalande, men det finns inget säkert vetenskapligt stöd för detta. I en Cochrane-rapport från 2003 inkluderades 4 studier av totalt 129 patienter, utan säker påvisad skillnad i FEV₁ jämfört med de ingående monokomponenterna (1). Kombinerad inhalation av terbutalin och ipratropium i jämförelse med enbart terbutalin har även undersökts hos drygt 230 patienter med svår KOL-exacerbation i behov av akut noninvasiv ventilation. Man fann ingen skillnad i utfallsmått: sjukhusvård, intubationsbehov eller IVA-vård (2).

Traditionellt har man ofta använt nebulisatorer, men på senare år har akutbehandling med *pressurised metered dose inhalers* (pMDI) via spacer lyfts fram som ett viktigt

alternativ. I den sistnämnda varianten kan även långverkande beta-2-receptoragonister med snabbt tillslag användas. I en metaanalys från Cochraneinstitutet publicerad 2016 jämfördes effekten av olika behandlingsformer av akut bronkdilatation vid akuta exacerbationer av KOL (3). Man fann åtta studier med totalt 250 patienter som jämförde nebulisatorer med pMDI med spacer. Bara två studier jämförde förändring i forcerad expiratorisk volym på en sekund (FEV₁) efter en timme som primärt utfallsmått, och ytterligare några studier undersökte skillnad i FEV₁ upp till en timme efter inhalation. Båda parametrarna visade antytt bättre effekt för nebulisering, men endast signifikant för den sistnämnda parametern. Avseende det sekundära måttet adverse events (incidenter) fanns i stället en antydd men icke signifikant effekt till fördel för pMDI med spacer. Författarnas generella bedömning var att ingående studier var för små och med för dålig vetenskaplig kvalitet för att några egentliga slutsatser skulle kunna dras.

Referenser

1. McCrory DC, Brown CD. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1):CD003900.
2. Beltaif K, Msolli MA, Zorgati A, Sekma A, Fakhfakh M, Marzouk MB et al. Nebulized Terbutaline and Ipratropium Bromide Versus Terbutaline Alone in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Requiring Noninvasive Ventilation: A Randomized Double-blind Controlled Trial. *Acad Emerg Med.* 2019 Apr;26(4):434-442.
3. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 29;2016(8):CD011826.



Glukokortikoider vid exacerbation

FÖRFATTAT AV

HANS LENNART PERSSON, ADJ. BITR. PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, SPECIALIST I LUNGMEDICIN
UNIVERSITETSSJUKHUSET I LINKÖPING

Vid behandling av exacerbation, som leder till vård på sjukhus eller akutbesök, har perorala glukokortikoider visat sig kunna reducera risken för behandlingssvikt och risken för återfall samt förbättra lungfunktion och andfåddhet (1). Det synes som att inhalation av nebuliserat budesonid åtminstone inte är underlägsen behandling med perorala steroider i akutskedet av en exacerbation, men det råder fortfarande oklarhet kring bland annat vad som kan vara den mest optimala dosen (2–3).

Referenser

1. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 1;(9):CD001288.
2. Gu YL, Pang J, Sun ZX, Hu J, Sun Y, Wu XW et al. Comparative efficacies of nebulized budesonide and systemic corticosteroids in the treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Jun;45(3):419–429.
3. Zhang R, Zhu J, Liu Y, Li Y, Liu W, Zhang M et al. Optimization of Nebulized Budesonide in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Feb 26;15:409–415.

Antibiotika vid exacerbation

FÖRFATTAT AV

JOSEFIN SUNDH, DOCENT, ÖVERLÄKARE, SPECIALIST I LUNGMEICIN
UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO

Exacerbationer av KOL beror inte sällan på bakteriella infektioner. Normala infektionsparametrar och normal temperatur utesluter inte exacerbation men talar mot systemisk infektion/pneumoni. Förekomst av ökad mängd sputa och framför allt ökad sputumpurulens innebär klart ökad sannolikhet för bakteriell genes (1–2).

Andelen exacerbationer som beror på bakteriella infektioner brukar skattas till ungefär hälften. Även virusinfektioner följs inte sällan av sekundär bakteriell infektion, eftersom virus kan förändra uttrycket av receptorer på de respiratoriska cellerna och därmed tillåta adhesion och invasion av bakterier (3). En välkänd studie från 2008 har visat att de vanligast förekommande bakterierna vid KOL-exacerbationer är *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* och *Pseudomonas aeruginosa* (4).

En poolad analys av studier där man tagit borstprover vid bronkoskopi av såväl friska personer som patienter i stabil fas och under pågående exacerbation rapporterade kliniskt relevanta bakteriehalter hos 4 % av friska försökspersoner, 29 % av patienter med stabil KOL och cirka 54 % av patienter med pågående KOL-exacerbation (5). En annan studie visade intressant nog att det inte bara verkar vara ökad bakteriehalt utan framför allt förändringar av bakteriestammar som spelar stor roll för insjuknande i exacerbation (6).

Den senast uppdaterade Cochraneanalysen avseende antibiotikabehandling vid exacerbationer av KOL från 2018 innefattar 19 randomiserade kontrollerade studier med totalt drygt 2 600 deltagare. Det primära utfallet var behandlingssvikt inom 7 till 30 dagar jämfört med placebo. Konklusionen var att det finns en liten men signifikant effekt på behandlingssvikt hos polikliniska patienter. Hos intensivvårdade exacerbationer var nyttan mycket större, med signifikant effekt på behandlingssvikt, mortalitet och vårdtid. Författarna efterfrågade studier av kliniska tecken och biomarkörer för att bättre urskilja patienter med nytta av antibiotika (7). En relativt ny metaanalys har undersökt nyttan av att använda procalcitonin (PCT) som vägledning avseende eventuell antibiotikatillägg vid KOL-exacerbationer. Baserat på åtta randomiserade kontrollerade studier inkluderande nästan 1400 patienter konstaterades att detta förfarande var associerat med signifikant reducerad antibiotika-förskrivning men oförändrad mortalitet, reexacerbation och vårdtid vid sjukhusvårdad exacerbation (8).

En helt ny metaanalys av 18 studier har undersökt nyttan av att kombinera antibiotika och kortison jämfört med enbart kortison vid behandling av KOL-exacerbationer, med fyndet att sex minuters gångtest och COPD Assessment Test (CAT) scores signifikant förbättrades vid antibiotikatillägg. Det förelåg ingen skillnad i adverse events eller risk för ny exacerbation (9).

En annan metaanalys av enbart sjukhusvårdade KOL-exacerbationer har dock visat effekt av tillägg av antibiotika till kortison på såväl korttidsmortalitet som risk för återinläggning (10).



Andelen exacerbationer som beror på bakteriella infektioner brukar skattas till ungefär hälften.

Beträffande val av antibiotika har de antibiotikasorter som anses som första linjens behandling (amoxicillin, ampicillin, pivampicillin, trimetoprim/sulfametoxazole och doxycyklin) jämförts med andra linjens behandling (amoxicillin/klavulansyra, makrolider, andra eller tredje generationen cefalosporiner och kinoloner) i en metaanalys av tolv studier. En något bättre behandlingseffekt uppnåddes med andra linjens behandling (11).

Avseende behandlingslängd finns en enda metaanalys inkluderande 21 studier med drygt 10 000 patienter, där man jämförde behandlingstid ≤ 5 dagar och > 5 dagar utan att se någon skillnad i behandlingseffekt (12).

Sammanfattningsvis föreligger även vid uppdaterad vetenskaplig dokumentation stöd för rådande rekommendation att lägga till antibiotika vid behandling av KOL-exacerbation med två av tre kriterier av ökad dyspné, ökad sputumpurulens och ökad sputummängd, samt även vid allvarlig KOL-exacerbation med respiratorisk acidosis, som kräver ventilationsstöd.

Referenser

1. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987 Feb;106(2):196-204.
2. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, Beiko T, Washburn RG, Yu Z et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Sputum Purulence to Predict Bacterial Infection in COPD Exacerbations. *COPD.* 2020 Jun;17(3):311-317.
3. Avadhanula V, Rodriguez CA, Devincenzo JP, Wang Y, Webby RJ, Ulett GC et al. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner. *J Virol.* 2006 Feb;80(4):1629-36.
4. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008 Nov 27;359(22):2355-65.
5. Rosell A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2005 Apr 25;165(8):891-7.
6. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Grant BJ et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Aug 15;176(4):356-61.
7. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 29;10(10):CD010257.
8. Li Z, Yuan X, Yu L, Wang B, Gao F, Ma J. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Aug;98(32):e16775.
9. Mao Y, Fu T, Wang L, Wang C. The efficacy and safety of antibiotics and glucocorticoids in the treatment of elderly patients with chronic obstructive emphysema: systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2022 Mar;10(6):287.
10. Stefan MS, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Lindenauer PK. Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. *Chest.* 2013 Jan;143(1):82-90.
11. Dimopoulos G, Siempos II, Korbila IP, Manta KG, Falagas M et al. Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2007 Aug;132(2):447-55.
12. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PM. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax.* 2008 May;63(5):415-22.

Annan farmakologisk behandling vid KOL

FÖRFATTAT AV

HAMID AKBARSHAHI, DOCENT, SPECIALISTLÄKARE I LUNGMEICIN
SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND

ARNE EGESTEN, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, SPECIALIST I ALLERGOLOGI
SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS SAMT LUNDS UNIVERSITET, LUND

Sammanfattning

Exacerbationer vid KOL är starkt associerade med sjukdomsprogress och mortalitet. Kortikosteroider har en väletablerad roll i den akuta behandlingen och på senare år har man kunnat visa att kortare behandlingstider (färre än sju dagar) har likvärdig effekt med längre behandlingstider. Detta minskar risken för systembiverkningar. Prednisolon är den mest studerade kortikosteroiden, i studierna ofta använd i en daglig dos om 30 mg.

Förutom inhalationsbehandling kan PDE4-hämmare (godkänd substans i Sverige är roflumilast) övervägas som behandling vid frekventa eller svåra exacerbationer (två eller fler exacerbationer alternativt minst en sjukhusinläggning på grund av exacerbation under

föregående år), $FEV_1 < 50\%$ av förväntat värde samt förekomst av kronisk bronkit. Gastrointestinala biverkningar och viktnedgång är tyvärr vanligt förekommande och läkemedlet är därför olämpligt till patienter med lågt BMI. Man bör också ge akt på depression som ibland ses som biverkan.

Långtidsbehandling med makrolider i låg dos har en anti-inflammatorisk och därmed exacerbationsförebyggande effekt. Den mest studerade makroliden i detta sammanhang är azitromycin. Exacerbationsprofylax är dock inte en godkänd indikation för makrolidbehandling och risken för utveckling av bakteriell antibiotikaresistens är hög. Dessutom kan det föreligga risk för hjärtarytmi och hörselnedsättning.

Inledning

De inflammatoriska mekanismer som ligger bakom KOL-exacerbationer är komplexa och flera faktorer kan samverka. Infektioner har sannolikt stor betydelse och bakteriella patogener kan identifieras i drygt hälften av fallen, medan virus orsakar cirka 25 % av exacerbationerna (1). Icke-infektösa orsaker som luftföroreningar och andra miljöförhållanden kan öka luftvägsinflammationen via vävnadsskador och kan stå för 15–20 % av exacerbationerna (1). Exacerbationer vid KOL har klassiskt definierats som ökad andfåddhet, ökade sputumvolym och eventuellt tillkomst av missfärgade sputa (som tecken på infektion) (2). Praktiskt användbara biomarkörer har varit svåra att karakterisera men till exempel procalcitonin har föreslagits (3). Exacerbationer blir ofta vanligare och allvarigare när svårighetsgraden av KOL ökar (4, 5). Frekventa exacerbationer är också associerade med försämrad överlevnad och är därför angelägna att angripa terapeutiskt (6). Vid akutbehandling av exacerbationer har behandling med systemiska kortikosteroider sedan lång tid en etablerad plats i terapiarsenalen men behandlingstidens längd har varit föremål för flera studier i syfte att minska risken

för biverkningar (7). Vid profylaktisk behandling för att förebygga exacerbationer, kan KOL-fenotypen ha betydelse, i synnerhet om det föreligger samtidig kronisk bronkit, där prognosen är mer ogynnsam (5).

Kortikosteroider

Data från flera studier har visat att systemiska glukokortikoider vid KOL-exacerbationer förkortar konvalescensen, förbättrar lungfunktionen (mätt som FEV_1), förbättrar syresättningen, minskar risken för tidigt återinsjuknande och förkortar sjukhusvistelsens längd vid inläggande vård (8–13).

Mekanismer

Glukokortikoider påverkar de flesta celler och vävnader i kroppen och har starka anti-inflammatoriska och immunsuppressiva effekter. Bland annat hämmar de bagercellshyperplasi och mukosproduktion, minskar plasmaläckage, modulerar uttrycket av adhesionsmolekyler vilket ger minskad rekrytering av granulocyter till lungvävnad samt ökar programmerad celledöd hos lymfocytceller (14).

Systemisk kortikosteroidanvändning, i synnerhet vid upprepad och långvarig behandling, är associerad med allvarliga biverkningar som osteoporos, hyperglykemi, muskelsvaghet, utveckling av katarakt och binjurebarksinsufficiens (15–20). Längre kurer med orala kortikosteroider för KOL-exacerbationer är dessutom associerade med ökad risk för pneumoni och ökad mortalitet (21).

I studier har framför allt prednisolon, prednison (som konverteras till prednisolon i levern) eller metylprednisolon använts (7). Eftersom man vill undvika mineralokortikoida effekter används oftast glukokortikoiderna prednisolon (intermediär verkningsstid om 12–36 timmar) eller betametason (längre verkningsstid om 36–72 timmar) i Sverige. Prednisolon 5 mg är ekvipotent med betametason 0,6 mg (FASS). Peroralt tillförda glukokortikoider resorberas snabbt (inom 30 minuter) och peroral administrering är sannolikt lika effektiv som intravenös (22).

Kliniska studier

Kortare behandlingstider kan minska risken för biverkningar, och flera randomiserade kontrollerade studier har gjorts som jämfört olika behandlingstider vid systemisk kortikosteroidbehandling, oftast definierat som kort behandlingstid (sju eller färre dagar) alternativt längre behandlingstid (längre behandlingstid än sju dagar). I en meta-analys inkluderades åtta studier med 582 deltagare, varav fem studier var utförda på sjukhus (519 deltagare) (7). Medelåldern för studiedeltagarna var 65 till 73 år, andelen manliga deltagare varierade (58 % till 84 %) och KOL klassificerades som svår eller mycket svår. Kortikosteroidbehandling gavs i ekvivalenta dagliga doser under tre till sju dagar för kortvarig behandling och i 10 till 15 dagar för längre behandling. I fem studier användes peroralt prednisolon (30 mg i fyra studier och nedtrappande dosering i en studie). I två studier gavs intravenös kortikosteroidbehandling. I fyra av studierna sågs ingen skillnad i risk avseende terapivikt när man jämförde kortvarig och längre behandlingstid ($n = 457$; OR: 0,72; 95 % KI: 0,36–1,46). Man fann inte heller någon skillnad i risk för tidigt återinsjuknande (OR: 1,04; 95 % KI 0,70–1,56). I fem av studierna fann man ingen skillnad avseende biverkningar, längd på sjukhusvistelse eller lungfunktion i slutet av behandlingen vid jämförelse mellan kortvarig och längre behandling. Konklusionen i denna meta-analys är att fem dagars behandling med perorala kortikosteroider sannolikt räcker för behandling av akuta KOL-exacerbationer och att risken är låg att de leder till sämre resultat än vad som ses med längre behandlingstider. Studierna inkluderar huvudsakligen individer med svår KOL och ytterligare studier som inkluderar individer med KOL av måttlig svårighetsgrad behövs. Framtida studier som jämför olika typer av systemiska kortikosteroider är också angelägna.

Fosfodiesteras (PDE)-4-hämmare

Mekanismer

Fosfodiesteraser (PDE) är en grupp enzymer som metaboliserar de intracellulära sekundära budbärarna cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP) och cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). cAMP är en sekundär budbärare involverad i signal-transduktion i en rad cellulära processer, inklusive cellulär tillväxt, sensorisk signalering, neuroplastik och transkription, såväl som inflammation (23). Ökade cAMP-nivåer resulterar i aktivering av proteinkinase A (PKA) och förstärkt proteinfosforylering, vilket i sin tur leder till hämmande effekter på många inflammatoriska och immunmodulerande celler. Dessa effekter inkluderar relaxering av glatt muskulatur i luftvägarna, hämning av kemotaxi, reducerad frisättning av inflammatoriska och cytotoxiska mediatorer samt hämning av proliferation (liksom infiltration) av inflammatoriska celler (24, 25). PDE-superfamiljen består av minst 11 isozymer (PDE1 till PDE11), varav de flesta i sin tur innehåller flera PDE-medlemmar vilka har en varierande vävnadsdistribution (25–28). PDE-hämmare har undersökts intensivt för att kunna användas vid luftvägsinflammation baserat på den kliniska effekten av den icke-selektiva PDE-hämmaren teofyllin (29, 30). Det dominerande isoenzymet i inflammatoriska och immunmodulerande celler, PDE4, uttrycks i många luftvägsceller som är involverade i patogenesen vid KOL, i synnerhet neutrofiler, makrofager, T-celler och endotelceller (24, 25). PDE4-familjen av enzymer består av fyra medlemmar (PDE4A–D) vilka specifikt hydrolyserar 3',5'-fosfodiesterbindningen hos cAMP vilket genererar 5'-adenosinmonofosfat (5'-AMP) (31) som relaxerar luftvägarnas glatta muskulatur och hämmar inflammation (32, 33). Uttryck av PDE4 har visats i många av de inflammatoriska celler som är relevanta vid astma och KOL (34–37).

Roflumilast minskar frisättningen av inflammatoriska mediatorer, både *in vitro* och *in vivo*, från en rad inflammatoriska celler, inklusive neutrofiler, eosinofiler och T-lymfocyter (38–41). Slutligen har roflumilast visats förhindra utvecklingen av rökinducerat emfysem hos möss som exponerats för cigarettrök (42).

Tidiga kliniska studier visade anti-inflammatorisk aktivitet vid behandling med PDE4-hämmare. Fyra veckors behandling med roflumilast minskade antalet neutrofiler och eosinofiler, såväl som lösliga markörer för neutrofil och eosinofil inflammatorisk aktivitet i inducerat sputum från patienter med KOL (43). En placebokontrollerad, dubbelblind, parallellgruppsstudie inkluderade 59 patienter med KOL randomiserade att få PDE4-hämmaren cilomilast eller placebo i 12 veckor. Bronkialbiopsier vid baslinjen och vecka 10 visade en signifikant minskning av CD8 + T-lymfocyter och CD68 + monocyter/makrofager i lungvävnaden i gruppen med cilomilast-behandling (44).

” Tidiga kliniska studier visade anti-inflammatorisk aktivitet vid behandling med PDE4-hämmare.

Kliniska studier

REACT var en dubbelblind, placebokontrollerad, multi-nationell (203 kliniker i 21 länder) studie som inkluderade patienter som var 40 år eller äldre med en rökamnes på minst 20 paketår och en KOL-diagnos med måttlig till uttalad obstruktivitet ($FEV_1 \leq 50\%$ av förväntat), symtom på kronisk bronkit samt minst två exacerbationer under det föregående året. Patienterna randomiserades (1:1) och erhöll antingen roflumilast en gång dagligen (500 µg) eller placebo i 52 veckor, samt adderat ICS/LABA ± LAMA (70 % av patienterna använde samtidigt LAMA). Det primära utfallsmåttet var frekvensen av måttliga (behandlade med systemiska steroider) eller svåra (som ledde till sjukhusvistelse/död) KOL-exacerbationer per patient och år. Vid analys med Poisson-regression var frekvensen av måttliga eller svåra exacerbationer 13,2 % numeriskt lägre i roflumilastgruppen jämfört med placebo, men nådde inte statistisk signifikans (rate ratio (RR) 0,868; 95 % KI: 0,753–1,005), med en statistiskt signifikant minskning på 14,2 % jämfört med placebo (RR 0,858; 95 % KI: 0,740–0,995; $P=0,0424$) vid analys med fördefinierad känslighetsanalys med negativ binomial regression (45, 46).

REACT inkluderade ett stort antal patienter som hade varit inlagda på sjukhus med en allvarlig KOL-exacerbation året före randomiseringen, en population som ofta utesluts från kliniska prövningar. Man genomförde därför en post hoc-analys av REACT för att undersöka effekten av roflumilast hos patienter inlagda på sjukhus för en KOL-exacerbation under föregående år. (46).

Av de 1935 rekryterade patienterna hade 641 (33 %) lagts in på sjukhus med en KOL-exacerbation föregående år (roflumilast $n = 322$; placebo $n = 319$). Det fanns fler nuvarande rökare i undergruppen med en historia av sjukhusvård än i undergruppen utan sjukhusvård (51,6 % respektive 39,6 %). Andra demografiska karaktäristika och sjukdomsfenotyper var likartade mellan de två undergrupperna (45).

Bland patienter med en tidigare sjukhusvistelse var frekvensen av måttliga eller svåra exacerbationer 22,9 % lägre i gruppen med roflumilast jämfört med placebo (RR 0,771, 95 % KI 0,610–0,974; $P=0,029$) och frekvensen av allvarliga exacerbationer var 34,9 % lägre (RR 0,651, 95 % KI 0,477–0,887; $P=0,007$). Hos patienter utan sjukhusvård för exacerbation av KOL under föregående år var minskningen av frekvensen måttliga eller svåra och svåra exacerbationer med roflumilast 8,6 % respektive 7,6 % vilket inte var signifikant jämfört med placebo.

Analys av 42 randomiserade kontrollerade studier (RCT) för roflumilast (28 studier med 18 046 deltagare) eller cilomilast (14 studier med 6 457 deltagare) eller tetomilast (en studie med 84 deltagare), med en varaktighet mellan sex veckor och ett år eller längre visade att behandling med en PDE4-hämmare under i genomsnitt 40 veckor, var associerad med en liten, kliniskt obetydlig förbättring av forcerad utandningsvolym på en sekund (FEV_1) jämfört med placebo. Dessa studier inkluderade patienter med måttlig till mycket svår KOL (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) stadium 2 till 4), med en medelålder på 64 år. Studier rapporterade förbättringar av livskvalitet under i genomsnitt 33 veckor. Behandling med en PDE4-hämmare var associerad med en minskad sannolikhet för KOL-exacerbation under i genomsnitt 40 veckor (oddskvot (OR) 0,78; 95 % KI: 0,73–0,84; deltagare = 20 382; studier = 27) (47).

Roflumilast minskar måttliga och svåra exacerbationer behandlade med systemiska kortikosteroider hos patienter med kronisk bronkit, måttlig till svår KOL, och en sjukhistoria med exacerbationer (48). Effekterna på lungfunktionen ses även när roflumilast läggs till behandling med långverkande luftrörsvidgare (49), och hos patienter som inte kontrolleras på fast kombination med LABA/ICS (46). De gynnsamma effekterna av roflumilast har rapporterats vara större hos patienter med en tidigare sjukhusvistelse för akut exacerbation i anamnesen (45, 50). Initiala prövningar av roflumilast

visade en liten minskning av exacerbationsfrekvensen (51, 52); emellertid fann en efterföljande undergruppsanalys en mycket större minskning av exacerbationsfrekvensen bland patienter med kronisk bronkit (52). Roflumilastbehandling minskade antalet exacerbationer per patientår, en effekt som var särskilt stark vid svåra exacerbationer. Behandlingen minskade också andelen patienter som utvecklade en exacerbation, förlängde tiden till nästa exacerbation och ökade måttligt både FEV₁ och FVC (46, 48, 53). Roflumilastbehandling hade ingen effekt på mortalitet (2,4 % mot 2,4 %; HR 0,99; 95 % KI 0,70–1,42) eller kardiovaskulära händelser (5,4 % mot 4,9 %; HR 1,11; 95 % KI 0,88–1,40)(53). Att utvärdera effekten av roflumilastbehandling hos patienter med lätt eller måttlig KOL är angeläget.

Biverkningar

I REACT-studien rapporterades biverkningar hos 648 (67 %) av 968 patienter som fick roflumilast och hos 572 (59 %) av 967 patienter i placebogruppen; biverkningsrelaterat bortfall från studien var också vanligare i roflumilastgruppen (104/968 [11 %]) än i placebogruppen (52/967 [5 %]). De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna var exacerbationer och lunginflammation, och 17 (1,8%) dödsfall inträffade i roflumilastgruppen jämfört med 18 (1,9 %) i placebogruppen (46).

En systematisk Cochrane-översikt visade att avbrytande av behandlingen i förtid på grund av biverkningar var vanligare med roflumilast än placebo. De vanligaste biverkningarna var diarré, illamående, viktminskning, psykiatriska störningar inklusive ångest och depressiva symtom samt sömnstörningar. Dödsfall var sällsynta, utan signifikant skillnad (< 2 % i både roflumilast- och placebogruppen) mellan grupperna (54).

Biverkningar verkar uppkomma tidigt i behandlingen, är reversibla och minskar med tiden vid fortsatt behandling. I kontrollerade studier har en genomsnittlig viktminskning om 2 kg setts och viktkontroll under behandlingen rekommenderas därför, och man bör undvika roflumilastbehandling hos underviktiga patienter. Roflumilast bör också användas med försiktighet till patienter med depression.

Makrolider

Flera makrolider har, förutom antibakteriell aktivitet, också anti-inflammatoriska egenskaper. Till exempel genom att minska produktionen av fria syrgasradikaler, minska degranulering och främja programmerad celledöd hos neutrofila granulocyter (55). Långtidsbehandling med makrolider används därför för behandling av flera kroniskt inflammatoriska lungsjukdomar inklusive KOL, trots att detta inte är någon formellt godkänd indikation (56). Makrolider utan antibakteriell aktivitet, men med bevarade anti-inflammatoriska egenskaper, har utvecklats men har ännu inte blivit tillgängliga för kliniskt bruk (57).

” Makrolider utan antibakteriell aktivitet, men med bevarade anti-inflammatoriska egenskaper, har utvecklats men har ännu inte blivit tillgängliga för kliniskt bruk.

Flera makrolidantibiotika har studerats i kliniska studier avseende exacerbationsförebyggande effekt vid KOL, inklusive klaritromycin, erytromycin och azitromycin varav den senare är i särklass mest studerad. I en meta-analys inkluderades åtta studier, både från öppen- och slutenvård, där flera antibiotika jämfördes. Observationstiderna varierade mellan 12 och 52 veckor och individerna hade måttlig till svår KOL-sjukdom och var i åldrarna 64–73 år (47). De inkluderade studierna var relativt heterogena avseende läkemedel, dos och behandlingstider. De antibiotika som utvärderades var makrolider (azitromycin och erytromycin), tetracykliner (doxycykliner), kinoloner (moxifloxacin) och makrolider i kombination med tetracykliner (roxitromycin plus doxycyklin). Makrolider hade bäst effekt på att minska risken för exacerbationer jämfört med placebo (HR: 0,67; 95 % KI: 0,60–0,75). Kinoloner hade sämre effekt och effekten av långtidsbehandling med tetracykliner var osäker jämfört med placebo. I flera studier var behandlingen associerad med utveckling av bakteriell antibiotikaresistens. Jämfört med placebo förlängde makrolider tiden till nästa exacerbation och förbättrade livskvaliteten. Ett observandum är att ingen av studierna uteslöt patienter som tidigare varit infekterade med atypiska mykobakterier, vilket skulle kontraindicera profylaktisk behandling med antibiotika, på grund av risken för att utveckla resistens.

I den hittills största studien avseende exacerbationsförebyggande effekt av långtidsbehandling med makrolidantibiotika användes azitromycin i dosen 250 mg dagligen (58). Totalt inkluderades 1 142 personer som

randomiserades till att behandlas med azitromycin (250 mg dagligen) eller placebo i ett års tid. Mediantiden till den första exacerbationen var 266 dagar (95 % KI: 227–313 dagar) bland deltagare som fick azitromycin, jämfört med 174 dagar (95 % KI: 143–215 dagar) bland deltagare som fick placebo ($P < 0,001$). Frekvensen av exacerbationer var 1,48 exacerbationer per patient och år i azitromynggruppen, jämfört med 1,83 exacerbationer per patient och år i placebogruppern (HR 0,73; 95 % KI: 0,63–0,84; $P < 0,001$). Poängen på *St. George's Respiratory Questionnaire* (en skala från 0 till 100, med lägre poäng som tyder på bättre funktion) förbättrades mer i azitromynggruppen än i placebo-gruppen (en genomsnittlig [$\pm$ SD] minskning på $2,8 \pm 12,8$ vs. $0,6 \pm 11,4$; $P = 0,004$). Hörselhedsåttningar var vanligare i azitromynggruppen än i placebogruppern (25 % respektive 20 %; $P = 0,04$).

I mindre studier har azitromycin använts doserat tre gånger i veckan (250 mg eller 500 mg) men direkta jämförelser av dos och administrationsintervall saknas (59–61). En viktig invändning mot långtidsbehandling med makrolidantibiotika är risken för utveckling av bakteriell antibiotikaresistens vilket också noterats i studier (58). En annan biverkan av makrolider, inklusive azitromycin, kan vara förlängd QT-tid och åtföljande svåra hjärtarytmier (62). Särskilt sårbara i detta avseende är individer med medfödd lång QT-tid, individer som behandlas med farmaka som ger förlängd QT-tid (till exempel vissa antiarytmiska läkemedel, antipsykotiska läkemedel och kinoloner), elektrolytstörningar eller kardiell dysfunktion av olika orsaker (exempelvis hjärtsvikt) (62). Makrolider stimulerar tarmmotoriken och diarré är en vanlig biverkning (FASS).

Referenser

1. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2355–65.
2. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196–204.
3. Sivapalan P, Jensen JU. Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Emerging Roles of Eosinophils and Procalcitonin. *J Innate Immun*. 2022;14(2):89–97.
4. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957–63.
5. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128–38.
6. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925–31.
7. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD006897.
8. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354(9177):456–60.
9. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):698–703.
10. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1941–7.
11. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):407–12.
12. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med*. 2011;171(21):1939–46.
13. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2618–25.
14. Boardman C, Chachi L, Gavrilu A, Keenan CR, Perry MM, Xia YC, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;29(2):129–43.
15. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med*. 2009;103(7):975–94.
16. McEvoy CE, Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. A critical review. *Chest*. 1997;111(3):732–43.
17. Renkema TE, Schouten JP, Koëter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest*. 1996;109(5):1156–62.
18. Rice KL, Rubins JB, LeBahn F, Parenti CM, Duane PG, Kuskowski M, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):174–8.
19. Schuetz P, Leuppi JD, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Prospective analysis of adrenal function in patients with acute exacerbations of COPD: the Reduction in the Use of Corticosteroids in Exacerbated COPD (REDUCE) trial. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):19–27.
20. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. *Chest*. 2007;132(5):1599–607.
21. Sivapalan P, Ingebrigtsen TS, Rasmussen DB, Sørensen R, Rasmussen CM, Jensen CB, et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67 000 patients with COPD followed for 12 months. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000407.

22. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*. 2007;132(6):1741–7.
23. Beavo JA, Brunton LL. Cyclic nucleotide research -- still expanding after half a century. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(9):710–8.
24. Torphy TJ. Phosphodiesterase isozymes: molecular targets for novel antiasthma agents. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):351–70.
25. Essayan DM. Cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):671–80.
26. Baillie GS, Tejeda GS, Kelly MP. Therapeutic targeting of 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases: inhibition and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(10):770–96.
27. Houslay MD. Underpinning compartmentalised cAMP signalling through targeted cAMP breakdown. *Trends Biochem Sci*. 2010;35(2):91–100.
28. Keravis T, Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isozymes as targets of the intracellular signalling network: benefits of PDE inhibitors in various diseases and perspectives for future therapeutic developments. *Br J Pharmacol*. 2012;165(5):1288–305.
29. Spina D. PDE4 inhibitors: current status. *Br J Pharmacol*. 2008;155(3):308–15.
30. Krzanowski JJ, Polson JB. Mechanism of action of methylxanthines in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(2):143–5.
31. Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol*. 2018;9:1048.
32. Houslay MD, Schafer P, Zhang KY. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today*. 2005;10(22):1503–19.
33. Mulhall AM, Droege CA, Ernst NE, Panos RJ, Zafar MA. Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of current and developing drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(12):1597–611.
34. Page CP. Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;165(3):152–64.
35. Torphy TJ, Barnette MS, Underwood DC, Griswold DE, Christensen SB, Murdoch RD, et al. Ariflo (SB 207499), a second generation phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of asthma and COPD: from concept to clinic. *Pulm Pharmacol Ther*. 1999;12(2):131–5.
36. Sturton G, Fitzgerald M. Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of COPD. *Chest*. 2002;121(5 Suppl):192S–6S.
37. Vignola AM. PDE4 inhibitors in COPD--a more selective approach to treatment. *Respir Med*. 2004;98(6):495–503.
38. Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, Adnot S, Sanjar S, Beume R, et al. The preclinical pharmacology of roflumilast--a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(4):235–56.
39. Gienbycz MA, Newton R. Harnessing the clinical efficacy of phosphodiesterase 4 inhibitors in inflammatory lung diseases: dual-selective phosphodiesterase inhibitors and novel combination therapies. *Handb Exp Pharmacol*. 2011(204):415–46.
40. Gienbycz MA, Field SK. Roflumilast: first phosphodiesterase 4 inhibitor approved for treatment of COPD. *Drug Des Devel Ther*. 2010;4:147–58.
41. Martorana PA, Lunghi B, Lucattelli M, De Cunto G, Beume R, Lungarella G. Effect of roflumilast on inflammatory cells in the lungs of cigarette smoke-exposed mice. *BMC Pulm Med*. 2008;8:17.
42. Martorana PA, Beume R, Lucattelli M, Wollin L, Lungarella G. Roflumilast fully prevents emphysema in mice chronically exposed to cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(7):848–53.
43. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, Sterk PJ, Houslay MD, Bredenoord D, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax*. 2007;62(12):1081–7.
44. Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, Troy S, Qiu Y, Zhu J, et al. Antiinflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):976–82.
45. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J*. 2017;50(1).
46. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9971):857–66.
47. Janjua S, Fortescue R, Poole P. Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):Cd002309.
48. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685–94.
49. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):695–703.
50. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(12):1503–8.
51. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenoord D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):154–61.
52. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenoord D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res*. 2011;12:18.
53. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Hurst JR, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;50(3).
54. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(11):CD002309.
55. Martinez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(3):331–50.
56. Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2013;42(1):239–51.
57. Kasetty G, Bhongir R, Papareddy P, Herwald H, Egesten A. The Nonantibiotic Macrolide EM703 Improves Survival in a Model of Quinolone-Treated *Pseudomonas aeruginosa* Airway Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9).
58. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(8):689–98.
59. Berkhof FF, Doornwaard-ten Hertog NE, Uil SM, Kerstjens HA, van den Berg JW. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. *Respir Res*. 2013;14:125.
60. Blasi F, Bonardi D, Aliberti S, Tarsia P, Confalonieri M, Amir O, et al. Long-term azithromycin use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and tracheostomy. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(3):200–7.
61. Brill SE, Law M, El-Emir E, Allinson JP, James P, Maddox V, et al. Effects of different antibiotic classes on airway bacteria in stable COPD using culture and molecular techniques: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(10):930–8.
62. Albert RK, Schuller JL, Network CCR. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1173–80.

Syrgas, non-invasiv ventilation och palliation vid KOL

FÖRFATTAT AV

MAGNUS EKSTRÖM, DOCENT, UNIVERSITETSLEKTOR, ÖVERLÄKARE, SPECIALIST I LUNGMEICIN
BLEKINGESJUKHUSET, KARLSKRONA

JENS ELLINGSEN, DOKTORAND, SPECIALIST I LUNGMEICIN
AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA

Sammanfattning

Personer med kronisk svår syrebrist ($\text{PaO}_2 < 7,4 \text{ kPa}$) på grund av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) har hög dödlighet. Långtidsbehandling med oxygen (hemsyrgas) minst 15 timmar/dygn förlänger överlevnaden, och kan eventuellt förbättra sekundära effekter av syrebristen som pulmonell hypertension, polycytemi och kognitiv svikt. Hemsyrgas förbättrar inte överlevnaden vid syrebrist av lindrigare grad, endast nattetid eller endast vid ansträngning. Syrgasutrustningen bör inkludera en portabel del för aktiviteter utanför hemmet.

Non-invasiv ventilation (NIV) minskar dödligheten vid KOL med akut andningssvikt. För motiverade KOL-patienter med *kronisk* andningssvikt ($\text{PaCO}_2 > 7 \text{ kPa}$) kan långtidsbehandling med nattlig NIV minska dödligheten.

Kronisk andfåddhet är vanlig och orsakar stort lidande vid KOL. Grundprincipen för lindring av andfåddhet är optimerad behandling av underliggande sjukdom, psykosocialt stöd och arbetsterapeutiska insatser. För lindring av kvarstående (kronisk) andfåddhet finns bäst

evidens för multidisciplinärt omhändertagande inklusive individualiserad KOL-rehabilitering. Luftflöde mot näsa/mun, exempelvis via handhållen fläkt, kan lindra. Förutom luftrörsvidgande inhalationer saknas läkemedelsbehandling med klart visad nytta mot andfåddhet. Opioider och bensodiazepiner har tveksam eller ringa effekt mot kronisk andfåddhet vid KOL, och ökar risken för biverkningar. Opioider kan testas mot andfåddhet vid palliativ vård i livets slutskede. Syrgas bör i frånvaro av tydlig evidens för lindring av andfåddhet förskrivas restriktivt och testas endast vid samtidig syrebrist, samt avslutas vid utebliven symtomlindring inom någon dag. NIV kan efter noggrant övervägande testas mot svår andfåddhet i livets slutskede.

Hosta är ett mycket vanligt symptom. De effektivaste behandlingarna mot hosta är icke-farmakologiska åtgärder som rökstopp och fysioterapi. Inhalationsläkemedel och opioider kan testas i utvalda fall.

Introduktion

Avancerad KOL kan kompliceras av andningssvikt, det vill säga oförmåga att upprätthålla normala blodgaser, och den förväntade livslängden är då kort. Vid svårare KOL ökar förekomsten och svårighetsgraden av symptom, där andfåddhet och hosta är bland de vanligaste. Ett palliativt (lindrande och stödjande) förhållningssätt är centralt vid svåra sjukdomar som KOL.

I denna text avhandlas syrgasbehandling och non-invasiv ventilation, samt symtomlindring med fokus på andfåddhet och hosta. Texten täcker dock inte in alla behandlingsalternativ vid avancerad KOL. Kirurgiska eller endobronkiella interventioner som lungvolymreducerande kirurgi, endobronkiell ventilbehandling och

lungtransplantation är exempel på ovanliga men viktiga behandlingsmetoder som inte berörs närmare.

Hemsyrgasbehandling

Långtidsbehandling med oxygen (hemsyrgas) var den första intervention som visades förbättra överlevnaden vid KOL, given till patienter med kronisk svår syrebrist trots optimal övrig behandling (1, 2). I Sverige startar cirka 1 000 patienter hemsyrgas varje år. Majoriteten (nära 60 %) är kvinnor, medelåldern vid start är 75 år och förekomsten av andra kroniska sjukdomar (samsjuklighet) är hög (3). Överlevnaden efter start av hemsyrgas för KOL har minskat i takt med att patienterna startat behandling vid allt högre ålder; mer än hälften av patienterna avlider inom två år (3).

Indikationer och kontraindikationer

Kriterierna för hemsyrgas baseras på två randomiserade studier från slutet av 1970-talet (1, 2, 4). Syrebrist värderades med arteriell blodgas (PaO_2) (1, 2). Perifer saturation (SpO_2) är användbart för att screena för eller utesluta svår syrebrist, men inte för att bestämma syrebristens svårighetsgrad eller behovet av hemsyrgas (5). Blodgaskontroll rekommenderas för att identifiera svår syrebrist vid $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ (6).

Indikationer och kontraindikationer för hemsyrgas listas i **Faktaruta 1** (4). Hemsyrgasbehandling kräver att patienten har förmåga att hantera utrustningen korrekt och är

Faktaruta 1. Indikationer och kontraindikationer för behandling med hemsyrgas, baserat på Ref (4).

Indikationer

KOL med kronisk syrebrist i vila dagtid trots minst tre veckors kliniskt stabilt förlopp och optimal övrig behandling, samt

$\text{PaO}_2 < 7,4$ kPa vid luftandning i vila dagtid, eller

PaO_2 7,4–8,0 kPa vid luftandning i vila dagtid med tecken på sekundär polycytemi (erytrocytvolymfraction $> 0,54$) eller högerhjärtsvikt.

Kontraindikationer

Pågående rökning (inklusive e-cigarett)

Annan kontakt med eld (till exempel gasspis, vedeldning)

Bristfällig medverkan eller användning (< 15 timmar per dygn)

motiverad att medverka. Pågående rökning (inklusive e-cigarett, som innehåller glödtråd) eller annan kontakt med eld (exempelvis gasspis och vedeldning) utgör kontraindikationer (4). Oxygen i till exempel textilier, hår och skägg kan göra att brand sprider sig explosionsartat. Alla i hushållet instrueras att inte röka inomhus eller i närheten av utrustningen (4). Behandlingen bör värderas och hanteras av enhet med lungmedicinsk specialistkompetens.

Behandlingseffekter

Hemsyrgas förbättrar överlevnaden vid kronisk svår syrebrist ($\text{PaO}_2 < 7,4$ kPa) och kan stabilisera pulmonell hypertension (1, 7), minska sekundär polycytemi (1) och eventuellt förbättra kognitiv funktion (1), muskelstyrka och livskvalitet (sparsamma data) för patienter med syrebrist (8). Modern syrgasutrustning som är lätt och smidig förbättrar livskvaliteten jämfört med äldre, tyngre utrustning (9). Det saknas vetenskapligt stöd för att hemsyrgas förbättrar överlevnaden vid endast måttlig eller lindrig syrebrist ($\text{PaO}_2 \geq 7,4$ kPa) dagtid, syrebrist endast nattetid eller syrebrist endast i samband med ansträngning (8, 10).

Studier av syrgasbehandling mot andfåddhet har visat tveksamma och motstridiga resultat (8, 11). Hemsyrgasbehandling är därför inte förstahandsbehandling mot andfåddhet (4, 12, 13), vilket diskuteras ytterligare nedan.

Överlevnadsvinst vid kronisk svår syrebrist

Behandling med hemsyrgas minst 15 timmar per dygn fördubblade överlevnaden för patienter med $\text{PaO}_2 < 7,4$ kPa i två randomiserade studier publicerade i början av 1980-talet (1, 2). Detaljer om studierna visas i **Tabell I**.

MRC-studien (*Medical Research Council Working Party Trial*) slumpade patienter till behandling med hemsyrgas minst 15 timmar per dygn eller ingen syrgasbehandling (2).

Tabell I. Studier* av effekt på överlevnad av långtidsbehandling med syrgas vid KOL.

Studie, år	Patienter	Behandling/kontroll	Resultat
NOTT, 1980	Antal 203; kvinnor 21 % $\text{PaO}_2 < 7,4$ kPa eller $\text{PaO}_2 < 7,9$ kPa och polycytemi eller perifer ödem eller tecken på pulmonell hypertension (EKG).	Kontinuerlig oxygen (18–20 tim/dygn) vs. nattlig oxygen (12 tim/dygn).	Fördubblad överlevnad med kontinuerlig behandling efter 1 och 2 år.
MRC, 1981	Antal 87; kvinnor 24 % PaO_2 5,3–8,0 kPa. Har haft perifer ödem.	Oxygen minst 15 tim/dygn vs ingen oxygen.	Fördubblad överlevnad med hemsyrgas.

* Båda studierna var randomiserade, kontrollerade och oblandade.

NOTT (Nocturnal Oxygen Therapy Trial) jämförde effekten av nattlig oxygenbehandling under i genomsnitt 12 timmar per dygn, med kontinuerlig oxygenbehandling 18–20 timmar per dygn (1). Sammantaget visade båda studierna att hemsyrgas (använt minst 15 timmar per dygn) fördubblade överlevnaden jämfört med endast nattlig behandling eller ingen behandling alls. Längre daglig användning var kopplad till längre överlevnad (14).

Inklusionskriterier i båda studierna var stabil KOL-sjukdom och upprepade fynd av syrebrist under en observationstid på minst tre veckor. I MRC-studien hade alla patienter PaO_2 -värden i intervallet 5,3–8,0 kPa och perifer ödem vid minst ett tidigare tillfälle. NOTT-studien inkluderade dels patienter med svår syrebrist ($\text{PaO}_2 < 7,4$ kPa), dels patienter med mer måttlig syrebrist (PaO_2 7,4–7,8 kPa) med tecken på komplikation i form av perifer ödem, polycytemi eller EKG-mässiga tecken på pulmonell hypertension.

Är resultaten giltiga för dagens hemsyrgasbehandling? Patienterna är nu äldre och majoriteten är kvinnor, har mer samsjuklighet och kortare överlevnad än i de ursprungliga studierna. Det bör också noteras att studierna inte var blindade. Med tanke på de dramatiska överlevnadsvinsterna anses dock ytterligare studier ur ett etiskt perspektiv svåra att genomföra och hemsyrgasbehandling är en etablerad behandling vid svår syrebrist.

Hemsyrgas vid endast måttlig eller nattlig syrebrist

Det saknas vetenskapligt stöd för att hemsyrgas-behandling förbättrar överlevnaden för patienter med måttlig syrebrist i vila dagtid (10). En stor randomiserad studie av hemsyrgas för 738 patienter med KOL och måttlig syrebrist (SpO_2 89–93 %) i vila eller endast vid ansträngning visade inga positiva effekter av behandlingen under upp till 6 års uppföljning (10).

Avsaknad av effekt ses även i studier av hemsyrgas för patienter med syrebrist endast på natten (15). Den dubbelblinda studien *International Nocturnal Oxygen Trial* (INOX) randomiserade 243 KOL-patienter med nattlig syrebrist till nattlig behandling med antingen syrgas eller rumsluft. Nattlig syrgas minskade inte risken för död eller utveckling av kronisk syrebrist under upp till tre års uppföljning (16).

Hemsyrgas är inte indicerad för patienter med endast måttlig eller nattlig syrebrist (4).

Syrgasbehandling vid ansträngning

Vid syrebrist endast vid ansträngning saknas tydligt vetenskapligt stöd för positiva effekter av syrgas-behandling (6, 8). Vissa studier rapporterar att syrgas kan ge viss minskning av andfåddhet och ökad fysisk arbetsförmåga, främst i samband med strukturerad fysisk träning (8). En Cochrane-rapport visade en möjlig liten förbättring av andfåddhet, men ingen övertygande effekt

på fysisk arbetsförmåga av syrgasbehandling i samband med ansträngning i hemmet (17). Avsaknad av bevisad effekt är dock inte bevis för avsaknad av effekt. Senaste riktlinjerna från *American Thoracic Society* (ATS) föreslår att syrgas vid ansträngning kan förskrivas till patienter med svår syrebrist vid ansträngning (8). I väntan på bättre vetenskapligt underlag bör syrgas inte förskrivas rutinmässigt, men kan testas för utvalda patienter som är mobila, har svår syrebrist vid ansträngning (≤ 88 % under sexminuters gångtest), har nytta vid användning (såsom förbättrad saturation, gångsträcka och/eller andfåddhet) och som är starkt motiverade att använda behandlingen (4). Det är viktigt att använda en pålitlig mätmetod när syrebrist vid ansträngning undersöks, eftersom klinisk erfarenhet talar för att mätfel är vanligt förekommande. Syrgasbehandling rekommenderas mot syrebrist vid övervakad fysisk träning (4). Indikationen för syrgasbehandling bör bedömas av läkare med relevant lungmedicinsk kompetens.

Start och genomförande av behandling med hemsyrgas

Praktiska behandlingsrekommendationer har tagits fram av Andningssviktsregistret Swedevox (4), som är ett webbaserat nationellt kvalitetsregister för patienter med hemsyrgas respektive hemventilator (3). Behandlingsrekommendationerna finns att läsa på Swedevox webbplats: ucr.uu.se/swedevox. Här sammanfattas de viktigaste aspekterna.

Ställningstagande till hemsyrgas görs vid en specialiserad klinik, liksom utprovning, förskrivning och uppföljning av behandlingen. Underliggande sjukdomar ska optimeras innan behandlingsstart. Innan start bör patienten få information och förhållningsråd gällande hemsyrgas, rökning/eld och att behovet av behandlingen regelbundet omprövas. Kognitivt test genomförs vid behov. Hemsyrgas bör användas så stor del av dygnet som möjligt: minst 15 och helst 24 timmar per dygn. Utprovning kan ske polikliniskt med saturationsmätning om patienten är i ett stabilt skede. Syrgasflödet provas ut med den utrustning patienten ska använda hemma och verifieras med artärblodgas. Minimimål är att nå PaO_2 över 8 kPa, men oftast kan man nå ett för åldern normalt PaO_2 . Mobil utrustning utprovas genom gångtest, eftersom många patienter behöver ett högre syrgasflöde vid ansträngning.

Efter en exacerbation med syrebrist kan syresättningen ofta förbättras under flera månader (18). Vid svår syrebrist ($\text{PaO}_2 < 6,7$ kPa) bör patienten skrivas ut med syrgas-utrustning och följas upp med artärblodgas inom en till tre

månader (4). Behandlingen avslutas om patienten vid uppföljningen inte längre uppfyller indikationerna för hem-syrgas. Patienter med lindrigare syrebrist och acceptabel klinisk status kan skrivas hem utan syrgas med uppföljning inklusive artärblodgas inom en månad (4).

Syrgasutrustning

Som stationär utrustning i hemmet används nästan uteslutande syrgaskoncentratorer, som anrikar syrgas ur luften och ger flöden upp till 8–10 liter/minut (**Figur 1**). Mobil utrustning utgörs främst av portabla syrgaskoncentratorer och lättviktsflaskor med syrgas. Flytande syrgas är resurskrävande och används endast till ett fåtal patienter med speciella behov.

Behandling med högflödesgrimma är en nyare metod för att ge högre syrgaskoncentrationer (21–100 %) med högt flöde (upp till 60 liter/min), befuktning och uppvärmd luft/syrgas. Potentiella fördelar med högflödesgrimma är mindre uttorkning och besvär från näsan och luftvägarna, ökad komfort och acceptans, minskad koldioxidretention på grund av viss "ursköljning" av stora luftvägarna (minskad *dead space*), och att mer intensiv syrgasbehandling kan ges. En nackdel är att utrustningen endast är stationär. Syrgasbehandling med högflödesgrimma under sex veckor till 32 KOL-patienter med stabil lungsvikt och koldioxidretention minskade graden av koldioxidretention och förbättrade hälsorelaterad livskvalitet, jämfört med vanlig hemsyrgas (19). En randomiserad studie av 200 KOL-patienter med pågående hemsyrgas visade att tillägg av behandling med högflödesgrimma (medelanvändningstid 6 timmar/dygn) minskade antalet exacerbationer och sjukhusinläggningar, minskade andfåddhet och förbättrade livskvaliteten (20). Syrgasbehandling med högflödesgrimma i hemmet kan vara ett alternativ för utvalda patienter.

” Vissa patienter med KOL som inte har syrgasbehandling i vanliga fall kan behöva syrgas i samband med längre flygresor.

Syrgas under resor

Behandling med hemsyrgas i samband med resor tas upp i Swedexox behandlingsrekommendationer (4). Patienter med hemsyrgas kan i de flesta fall riskfritt åka bil till och från sjukhus och mellan olika sjukvårdsinrättningar utan syrgasutrustning. Annars används mobil syrgaskoncentrator eller flaskor för syrgasbehandling under bilresan. Inför flygresor ska patienten kontakta flygbolaget/resebyrå för information om vilka villkor

som gäller – dessa skiljer sig åt mellan bolagen – samt ansvarig läkare som utfärdar intyg gällande syrgasbehandlingen. Vanligtvis ökas syrgasflödet med 2 liter/min (eller motsvarande) under flygresan, med individuell värdering vid förekomst av samtidig hyperkapni.

Vissa patienter med KOL som inte har syrgasbehandling i vanliga fall kan behöva syrgas i samband med längre flygresor. Patienter med forcerad expiratorisk volym på en sekund (FEV_1) < 50 % av förväntat, stor symtombörda, frekventa exacerbationer eller som varit sjukhusvårdade för lungsjukdom de senaste sex veckorna bör bedömas med saturationsmätning i vila och under ansträngning (21). De som har saturation ≤ 95 % i vila eller som desaturerar ≤ 84 % under sexminuters gångtest bör remitteras till lungmedicinsk specialist för bedömning innan planerad flygresan (21). Även andra riskfaktorer bör beaktas inför flygning, såsom förekomst av utbredd emfysem, blåsor/bullae, pulmonell hypertension och nyligen genomgången KOL-exacerbation. Obehandlad andningssvikt ($PaO_2 < 7,4$ kPa eller $PaCO_2 > 6,5$ kPa) utgör kontra-indikation mot flygning.

Non-invasiv ventilation vid KOL

Termen *non-invasiv ventilation* (NIV) betecknar mekaniskt andningsstöd med övertryck som ges via någon form av ansiktsmask, till skillnad från invasiv ventilation som ges via en endotrakealtub eller trakealkanyl. Synonyma termer är NPPV (*non-invasive positive pressure ventilation*), Bilevel, Bilevel-PAP (*positive airway pressure*), med flera. De sistnämnda termerna avslöjar principen för NIV, nämligen att med olika nivå på övertrycket under inspiration (IPAP) respektive expiration (EPAP) stötta varje andetag. Med ett IPAP blåses lungorna upp, och bibehållet övertryck under expirationen (positivt EPAP) motverkar kollaps av små luftvägar (dynamisk kompression) och underlättar därigenom tömningen av lungorna. På så sätt kan tidalvolymen ökas och patientens andningsmuskulatur avlastas.

NIV vid akut andningssvikt

NIV har länge använts som behandling av akut andningssvikt vid KOL, till exempel i samband med exacerbation. Flera systematiska översikter har visat positiva effekter såsom minskad vårdtid på sjukhus, minskad risk för intubation och förbättrad överlevnad (22, 23). Indikation enligt europeiska riktlinjer visas i **Faktabara 2** (24).

Figur 1. Schematisk illustration av olika typer av syrgasutrustning.

Reprinted with permission of the American Thoracic Society.

Copyright © 2023 American Thoracic Society. All rights reserved.

Cite: Author(s)/Year/Title/Journal title/Volume/Pages.

The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society.

The authors, editors, and The American Thoracic Society are not responsible for errors or omissions in translations.

Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AYM, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2020;202(10):E121–E41.

Faktaruta 2. Indikation för NIV vid KOL med akut andningssvikt (55).

NIV bör övervägas om följande kriterier är uppfyllda trots optimal läkemedelsbehandling:

- pH < 7,35
- PaCO₂ > 6,5 kPa

NIV vid kronisk andningssvikt

Långtidsbehandling med nattlig NIV i hemmet (hem-NIV) är gynnsamt vid KOL med kronisk hyperkapnisk andningssvikt, åtminstone för utvalda patienter. Effekten av hem-NIV antas huvudsakligen vara bättre fungerande andningsmuskulatur tack vare minskad hyperinflation och/eller en ökad andningsdrive tack vare ökad (normaliserad) känslighet i de kemoreceptorer som reglerar andningen baserat på CO₂.

I en obliad, randomiserad kontrollerad studie (RCT) lottades 195 patienter med stabil KOL i stadium 4, PaCO₂ ≥ 7,0 kPa och pH > 7,35 till optimerad KOL-behandling med eller utan hem-NIV (25). Vid studiens start hade 65 % av patienterna hemsyrgas. Utprovningsen av NIV skedde inlaggande på sjukhus, och målet var att sänka PaCO₂ med minst 20 % eller till < 6,5 kPa. Med ett medel-IPAP på 21,6 cmH₂O och en medel-användningstid på 5,9 timmar/dygn sågs en minskad mortalitet och något förbättrad livskvalitet efter 12 månader.

I en annan RCT lottades 116 patienter med kvarstående PaCO₂ > 7,0 kPa 2–4 veckor efter en svår exacerbation med akut försämrad hyperkapnisk andningssvikt till antingen enbart hemsyrgas eller hemsyrgas i kombination med hem-NIV (26). Vid studiens start hade 69 % av patienterna hemsyrgas. Utprovningsen av NIV skedde inlaggande med målet att sänka transkutan CO₂ med ≥ 0,5 kPa och ett målvärde för IPAP på ≥ 25 cmH₂O. Median-IPAP blev 24 cmH₂O och median-användningstid 7,6 timmar/natt. Gruppen som fick hem-NIV hade efter 12 månader en längre tid till sjukhusinläggning eller död, men det var ingen skillnad i hälsorelaterad livskvalitet.

Systematiska översikter och meta-analyser bekräftar att hem-NIV är associerad med förbättrad överlevnad, men effekten på livskvalitet är mer tveksam (27, 28).

Både europeiska och amerikanska riktlinjer rekommenderar att hem-NIV erbjuds KOL-patienter med kronisk hyperkapnisk andningssvikt (29, 30). Förslag på kriterier från Andningssviktsregistret Swedevox listas i **Faktaruta 3** (31). Det är rimligt att först utesluta signifikant obstruktiv sömnapné, där en enklare behandling kan vara nog (30). För att uppnå en positiv effekt av hem-NIV krävs ett påtagligt högt IPAP, i storleksordningen 20–25 cmH₂O,

med målet att sänka PaCO₂ väsentligt (25, 26). Eftersom detta är mycket krävande måste patienterna vara högt motiverade. Patientgruppen har en kort förväntad överlevnad, och stor vikt ska därför läggas vid patientens egna värderingar och effekten på livskvalitet.

Faktaruta 3. Förslag på kriterier för hem-NIV vid KOL (31).

- PaCO₂ > 7 kPa habituellt eller 4 veckor efter exacerbation.
- Symtom och/eller kliniska fynd på underventilering såsom dagsömnighet, sömnsvårigheter, morgonhuvudvärk, dyspné och tecken på högersvikt.
- Kunskap och stark motivation och förmåga att hantera och sköta utrustningen.

NIV för symtomlindring

Vid akut andningssvikt ger NIV möjligen lindring av andfåddhet (23). Hem-NIV kan möjligen förbättra livskvaliteten för vissa KOL-patienter (25, 28). Att använda NIV som symtomlindring i livets slutskede är kontroversiellt (32). Vid amyotrofisk lateral skleros förbättrar NIV överlevnad och livskvalitet jämfört med standardvård (33). Hos patienter med terminal cancer och andningssvikt minskar NIV andfåddhet och morfinbehov jämfört med syrgasbehandling (34). Europeisk-amerikanska riktlinjer föreslår att NIV ska erbjudas som palliation till andfådda patienter med terminal cancer eller andra terminala sjukdomar (24). Ingen RCT har undersökt nyttan av NIV vid KOL i livets slutskede.

NIV kan erbjudas som symtomlindring för utvalda KOL-patienter med svår andfåddhet i livets slutskede, baserat på studier i andra patientgrupper (33, 34). Förutom minskad andfåddhet kan ett lägre behov av morfin medföra minskade biverkningar som trötthet och konfusion, och därmed möjliggöra mer vaken tid med till exempel närstående. En tydlig kommunikation med patient, närstående och vårdpersonal är central, där alla måste vara införstådda med behandlingens målsättning: att lindra andfåddhet och inte att förlänga livet. Kriterierna för att avbryta NIV-behandlingen måste vara överenskomna i förväg, och föreslås vara: 1) att symtomlindring inte uppnås, 2) att patienten inte tolererar NIV, och 3) att patienten inte längre kan kommunicera (32).

Palliation vid KOL

Socialstyrelsens definition av palliativ vård lyder: "hälso- och sjukvård i syfte att lindra lidande och främja livskvaliteten för patienter med progressiv, obotlig sjukdom eller skada och som innebär beaktande av fysiska, psykiska, sociala och existentiella behov samt organiserat stöd till närstående" (35). Palliativ vård innebär en helhetssyn på personer som drabbas av svår sjukdom, i syfte att förbättra livskvaliteten. Livet bejakas och döden ses som en naturlig process. Vid svåra sjukdomar bör ett palliativt förhållningssätt prägla vården redan från diagnostillfället och under hela sjukdomsförloppet (35). Tidigt i sjukdomsförloppet går den palliativa vården parallellt med specifik, ofta livsförlängande, behandling. När behandling mot grunsjukdomen inte längre är meningsfull att ges och döden nära förestående (timmar till månader) ges efter ett brytpunktssamtal "palliativ vård i livets slutskede" (35).

Vanliga symtom vid avancerad KOL är andfåddhet, hosta, smärta, avmagring, sömnproblem och nedstämdhet (36). I nedanstående stycken berörs mer utförligt andfåddhet och kortfattat hosta. Den symtomlindrande vården ges generellt enligt samma principer som vid andra sjukdomar (35). *Nationellt vårdprogram palliativ vård* innehåller ett kapitel om KOL och återfinns på *Regionala cancercentrum i samverkans webbplats: cancercentrum.se* (35).

Andfåddhet

Andfåddhet är ett kardinalsymtom som orsakar stor begränsning vid lungsjukdom och ofta kvarstår trots optimal behandling för underliggande sjukdom(ar) – kronisk andfåddhet (37). Andfåddhet vid KOL har endast svag koppling till hur patienten syresätter sig och beror främst på dynamisk hyperinflation (abnormt uppblåsta lungor till följd av luftvägsobstruktion), sekretstagnation, försämrad muskelstyrka och sänkt allmän kondition (38). Vid bedömning av andfåddhet är det viktigt att först diagnostisera och behandla underliggande orsaker såsom infektion/inflammation, luftvägsobstruktion, hjärtsvikt, pleuravätska eller lungembolisering (39).

Icke-farmakologisk behandling mot andfåddhet

De åtgärder som har bäst effekt och dessutom gynnsam biverkningsprofil är icke-farmakologiska. Starkast evidens finns för KOL-rehabilitering inklusive anpassad styrke- och konditionsträning (36). Viktigt är även arbetsterapeutiska anpassningar och hjälpmedel. Specialiserade, multidisciplinära mottagningar kan både lindra andfåddheten och förbättra patienternas förmåga att leva med den, vilket ger ökad livskvalitet (40, 41). Behandlingarna har inkluderat strukturerad information om sjukdom och symtom, arbetsterapi, fysioterapi, psykologiskt stöd, lungmedicinsk och palliativmedicinsk bedömning/behandling, inklusive användning av handhållen fläkt vid behov (40, 41). Luftflöde mot näsa, mun och

övre luftvägarna genom handhållen fläkt kan lindra andfåddhet, till exempel i samband med ansträngning och palliativ vård i livets slutskede (42). Effekten beror sannolikt på aktivering av luftflödeskänsliga receptorer i luftvägarna, vilket ger en illusion av ökat andningsarbete och därmed en lindrad andnöd.

NIV för lindring av andfåddhet för utvalda patienter i livets slutskede beskrivs ovan.

” *Luftrörsvidgande inhalationer kan ha god effekt mot dyspné.*

Farmakologisk behandling mot andfåddhet

Luftrörsvidgande inhalationer kan ha god effekt mot dyspné. Utöver inhalationsläkemedel är opioider i lågdos den mest studerade läkemedelsbehandlingen mot andnöd (43–46). Resultaten är varierande och motstridiga. En meta-analys av 16 relativt små studier (totalt 271 patienter, de flesta med KOL) fann att opioider kunde lindra kronisk andnöd (43). Därefter visade en välgjord placebokontrollerad, crossover-studie av 20 KOL-patienter att intravenöst morfin minskade andfåddhet och ökade uthålligheten vid standardiserat cykelprov (47). Den första stora RCT:n av 284 patienter (58 % med KOL) som randomiserades till antingen 20 mg/dygn långverkande morfin eller placebo under en vecka visade att morfinbehandlingen var väl tolererad men inte hade någon tydlig effekt mot andfåddhet (44). En annan placebokontrollerad RCT som inkluderade 111 patienter med KOL och kronisk andfåddhet fann förbättrat hälsostatus men ingen tydlig effekt på andfåddhet av 3 veckors behandling med 10–30 mg/dygn långverkande morfin (46). Ytterligare en placebokontrollerad RCT studerade långverkande morfin i upptitrerade doser mellan 8 och 32 mg/dygn under tre veckor hos KOL-patienter med svår kronisk andfåddhet, och såg ingen klar effekt på andfåddhet, fysisk aktivitet, nedstämdhet, ångest, eller livskvalitet. Däremot sågs en dosberoende ökad risk för biverkningar av morfin (48).

Det saknas vetenskapligt stöd för behandling med opioider mot andnöd vid KOL, men behandlingen kan vara aktuell vid mycket svår sjukdom som del av palliativ vård i livets slutskede (35).

Bensodiazepiner saknar evidens mot andfåddhet och används främst för kortvarig behandling mot oro/ångest (49).

Syrgasbehandling har visat motstridiga och tveksamma effekter mot andfåddhet (11, 17, 50), vilket har diskuterats ovan. En studie randomiserade 239 patienter med högst måttlig syrebrist och kronisk andfåddhet till antingen hemsyrgas eller vanlig luft på gramma i en vecka, utan att påvisa någon skillnad i andfåddhet (12). Inte heller patienter i livets slutskede upplevde någon skillnad i andfåddhet när de slumpades upprepade gånger mellan behandling med syrgas och vanlig luft (50).

I frånvaro av evidens bör syrgas testas mot andfåddhet endast när annan behandling inte gett tillräcklig effekt och endast till patienter med syrebrist (saturation $\leq 92\%$), samt att det bör sättas ut om patienten inte upplever lindring inom några dagar (12, 39).

Hosta

Hosta är ett mycket vanligt symptom vid KOL (36, 51), som har fått relativt lite vetenskaplig uppmärksamhet.

En noggrann anamnes kan hitta behandlingsbara differentialdiagnoser, såsom astma eller gastroesofageal reflux (52). Rökstopp minskar hosta (53), även om den kan bli tillfälligt värre de första veckorna. Fysioterapeutiska interventioner kan ha god effekt, exempelvis sekretmobilisering vid produktiv hosta och hostkontroll-terapi (36, 52, 54). Europeiska riktlinjer rekommenderar behandlingsförsök med inhaleda kortikosteroider och långverkande bronkdilaterare (52). Vid kronisk bronkit kan azitromycin (250 mg 3 gånger per vecka) övervägas, även om det vetenskapliga underlaget är bristfälligt (52). Opioider, gabapentin och pregabalin har inte undersökts systematiskt som hostdämpare vid KOL (36), men det finns viss evidens vid kronisk hosta av annan genes varför behandlingsförsök kan göras (52). Som opioid rekommenderas 5–10 mg långverkande morfin två gånger dagligen, som avbryts om ingen lindring erhållits efter 1–2 veckor (52).

Referenser

1. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391–8.
2. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet.* 1981;1(8222):681–6.
3. Laforest L, Roche N, Devouassoux G, Belhassen M, Chouaid C, Ginoux M, et al. Frequency of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease, and impact on all-cause mortality: A population-based cohort study. *Respir Med.* 2016;117:33–9.
4. Al Ghobain M. The effect of obesity on spirometry tests among healthy non-smoking adults. *BMC Pulm Med.* 2012;12:10.
5. Lacasse Y, Thériault S, St-Pierre B, Bernard S, Sériès F, Bernatchez HJ, et al. Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. *ERJ open research.* 2021;7(4):00272–2021.
6. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax.* 2015;70(Suppl 1):i1–i43.
7. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1985;102(1):29–36.
8. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan A-YM, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(10):e121–e41.
9. Andersson A, Strom K, Brodin H, Alton M, Boman G, Jakobsson P, et al. Domiciliary liquid oxygen versus concentrator treatment in chronic hypoxaemia: a cost-utility analysis. *Eur Respir J.* 1998;12(6):1284–9.
10. The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1617–27.
11. Ekström M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 25;11(11):CD006429.
12. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, Clark K, Herndon JE, 2nd, Marcello J, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9743):784–93.
13. Uronis HE, Ekström MP, Currow DC, Mccrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis: Figure 1. *Thorax.* 2015;70(5):492–4.
14. Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(3 Pt 2):S95–9.
15. Crockett AJ, Moss JR, Cranston JM, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001744.
16. Lacasse Y, Sériès F, Corbeil F, Baltzan M, Paradis B, Simão P, et al. Randomized Trial of Nocturnal Oxygen in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1129–38.
17. Ameer F, Carson KV, Usmani ZA, Smith BJ. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD000238.
18. Spece LJ, Epler EM, Duan K, Donovan LM, Griffith MF, LaBedz S, et al. Reassessment of Home Oxygen Prescription after Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Potential Target for Deimplementation. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Mar;18(3):426–32.
19. Nagata K, Kikuchi T, Horie T, Shiraki A, Kitajima T, Kadowaki T, et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(4):432–9.
20. Storgaard LH, Hockey HU, Laursen BS, Weinreich UM. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1195–205.

21. Coker RK, Armstrong A, Church AC, Holmes S, Naylor J, Pike K, et al. BTS Clinical Statement on air travel for passengers with respiratory disease. *Thorax*. 2022;77(4):329–50.
22. Wedzicha JAEC-C, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1600791.
23. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):CD004104.
24. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602426.
25. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Sep;2(9):698–705.
26. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(21):2177–86.
27. Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS, Beuschel B, Alsawas M, Benkhadra R, et al. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020;323(5):455–65.
28. Raveling T, Vonk J, Struik FM, Goldstein R, Kerstjens HA, Wijkstra PJ, et al. Chronic non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD002878.
29. Ergon B, Oczkowski S, Rochwerg B, Carlucci A, Chatwin M, Clini E, et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J*. 2019 Sep 28;54(3):1901003.
30. Macrea M, Oczkowski S, Rochwerg B, Branson RD, Celli B, Coleman JM, 3rd, et al. Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(4):e74–e87.
31. Andningssviktregistret Swedexox. Riktlinjer LTMV i hemmet hos barn och vuxna [Internet]. [updated 2019–04–18. Available from: <https://www.ucr.uu.se/swedexox/>.
32. Davies JD. Noninvasive Respiratory Support at the End of Life. *Respir Care*. 2019 Jun;64(6):701–11.
33. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006 Feb;5(2):140–7.
34. Nava S, Ferrer M, Esquinas A, Scala R, Groff P, Cosentini R, et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *Lancet Oncol*. 2013 Mar;14(3):219–27.
35. Gauderman WJ, Uman R, Avol E, Berhane K, McConnell R, Rappaport E, et al. Association of Improved Air Quality with Lung Development in Children. *N Engl J Med*. 2015;372(10):905–13.
36. Maddocks M, Lovell N, Booth S, Man WDC, Higginson IJ. Palliative care and management of troublesome symptoms for people with chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2017;390(10098):988–1002.
37. Johnson MJ, Yorke J, Hansen-Flaschen J, Lansing R, Ekström M, Similowski T, et al. Towards an expert consensus to delineate a clinical syndrome of chronic breathlessness. *Eur Respir J*. 2017;49(5).
38. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):435–52.
39. Ekström MP, Abernethy AP, Currow DC. The management of chronic breathlessness in patients with advanced and terminal illness. *BMJ*. 2015;349:g7617.
40. Brighton LJ, Miller S, Farquhar M, Booth S, Yi D, Gao W, et al. Holistic services for people with advanced disease and chronic breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2019;74(3):270.
41. Schunk M, Le L, Syunyaeva Z, Haberland B, Tänzler S, Mansmann U, et al. Effectiveness of a specialised breathlessness service for patients with advanced disease in Germany: a pragmatic fast-track randomised controlled trial (BreathEase). *Eur Respir J*. 2021;58(2):2002139.
42. Swan F, Newey A, Bland M, Allgar V, Booth S, Bausewein C, et al. Airflow relieves chronic breathlessness in people with advanced disease: An exploratory systematic review and meta-analyses. *Palliat Med*. 2019;33(6):618–33.
43. Ekström M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(7):1079–92.
44. Currow D, Louw S, McCloud P, Fazekas B, Plummer J, McDonald CF, et al. Regular, sustained-release morphine for chronic breathlessness: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2020;75(1):50.
45. Ekström M, Bajwah S, Bland JM, Currow DC, Hussain J, Johnson MJ. One evidence base; three stories: do opioids relieve chronic breathlessness? *Thorax*. 2018;73(1):88.
46. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols JMGA, Hameleers N, Wouters EFM, Janssen DJA. Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1306–14.
47. Abdallah SJ, Wilkinson-Maitland C, Saad N, Li PZ, Smith BM, Bourbeau J, et al. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial. *Eur Respir J*. 2017;50(4).
48. Ekström M, Ferreira D, Chang S, Louw S, Johnson MJ, Eckert DJ, et al. Effect of Regular, Low-Dose, Extended-release Morphine on Chronic Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The BEAMS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(20):2022–32.
49. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingärtner V, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 20;10(10):CD007354.
50. Campbell ML, Yarandi H, Dove-Medows E. Oxygen Is Nonbeneficial for Most Patients Who Are Near Death. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(3):517–23.
51. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37(2):264–72.
52. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Burring SS, Dicipinagaitis P, Domingo Ribas C, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136.
53. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the lung health study. *Am J Med*. 1999 Apr;106(4):410–6.
54. Daynes E, Jones AW, Greening NJ, Singh SJ. The Use of Airway Clearance Devices in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Feb;18(2):308–20.
55. Davidson AC, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, Glossop A, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax*. 2016;71(Suppl 2):ii1–ii35.

Kartläggning av uthämtade läkemedel mot astma och KOL

FÖRFATTAT AV

ELIN DAHLÉN, MED. DR, APOTEKARE, UTREDARE
LÄKEMEDELSVERKET, UPPSALA

EVA WIKSTRÖM JONSSON, DOCENT, ÖVERLÄKARE, SPECIALIST I KLINISK FARMAKOLOGI
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM

Sammanfattning

Aktuell kartläggning visar en generell ökning av antal personer med en registrerad diagnos av astma eller KOL som har hämtat ut minst ett läkemedel på recept. Behandling med inhalationssteroider är basen i astmabehandling för både vuxna och barn och en högre andel som hämtar ut ICS på recept är önskvärd. En liten andel av vuxna och barn med astma hämtade bara ut recept på SABA, vilket inte är att rekommendera. Den andelen var dubbelt så stor bland ungdomar (barn 12–17 år) som bland yngre barn och vuxna. När även individer utan astmadiagnos inkluderades var det en betydande andel av både vuxna och barn som endast hämtade ut SABA (42 % av vuxna och 29 % av barn).

Bland personer med KOL noterades en relativt hög andel som hämtat ut peroralt kortison på recept. En betydande andel av personer med KOL hämtade ut en fast kombination av LAMA, LABA och ICS och stora regionala skillnader noterades.

Andel recept med pulverinhalatorer har minskat över tid såväl bland barn från 6 år och uppåt som bland vuxna, vilket inte är önskvärt. Pulverinhalatorer är att föredra framför sprayinhalatorer, då de är lättare att använda eftersom de inte kräver koordination av andning och frammatande av en dos. Oavsett vilken inhalator patienten använder är det viktigt att vården säkerställer att rätt inhalationsteknik används. Korrekt inhalationsteknik är en viktig faktor för att få optimal effekt av ett inhalationsläkemedel.

Läkemedelsbehandling vid astma och KOL

Vid astma och KOL används i stor utsträckning samma läkemedel, men de används på olika sätt. Basen utgörs av inhalerade läkemedel. Beta-2-receptoragonisterna, som kan vara kortverkande (SABA) eller långverkande (LABA), respektive antikolinerga kortverkande (SAMA) eller långverkande (LAMA) muskarinreceptorantagonister utgör de inhalerade luftrörsvidgande läkemedlen. För att behandla inflammation används inhalationssteroider (ICS). Teofyllin har på senare år fått en allt mindre roll i behandlingsrekommendationerna (1–5).

Astma

Vid astma är behandling av inflammationen grundläggande (1). Svenska behandlingsriktlinjer har länge förordat regelbunden användning av inhalationssteroider vid besvär mer än två gånger per vecka (2, 3). De senaste åren har riskerna med mild astma omvärderats internationellt, och i det internationella policydokumentet från WHO-initiativet *Global Initiative for Asthma* (GINA) förordas sedan 2019 användning av inhalationssteroider till vuxna och barn från 12 år varje gång de har symtom (1). Målet vid astmabehandling är god astmakontroll, vilket innebär en strävan efter symtomfrihet. Långsiktigt finns en önskan att minska risken för exacerbationer. Förutom inhalationssteroider och inhalerade luftrörsvidgare finns

peroralt behandling med leukotrienreceptorantagonisten (LTRA) montelukast i behandlingsarsenalen. I vissa fall används också biologiska läkemedel, såsom anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (benralizumab, mepolizumab, reslizumab) eller anti-IL-4/IL-13 (dupilumab). De biologiska läkemedlen, som ges subkutant eller intravenöst, har tidigare rekviderats och administrerats på vårdenheter, men numera finns även möjligheter till receptförskrivning och egen administrering av många av dem.

KOL

Vid KOL är målet med den farmakologiska behandlingen att minska symtomen, förbättra livskvaliteten och minska risken för exacerbationer (4, 5). Basen i KOL-behandlingen utgörs av inhalerade långverkande luftrörsvidgare. Val av behandling görs utifrån patientens symtom och risk för exacerbationer (4, 5). För att lindra symtom används LAMA respektive LABA i monoterapi eller i kombination (4, 5). Vid hög exacerbationsrisk förordas ofta en basbehandling med LAMA eller ICS + LABA (4, 5). Även trippelbehandling (LAMA, LABA och ICS) förekommer (4, 5). I vissa fall läggs också peroral behandling med fosfodiesteras-4-hämmaren roflumilast till inhalationsbehandlingen, för att förebygga exacerbationer (4, 5). Stadiindelning enligt GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) används som vägledning för rätt behandling. Fram till 2022 användes grupperna A–D och enligt Sundh, et al.

2017 var fördelningen 21 % A, 45 % B, 3 % C och 31 % D (6). I en annan svensk studie av Högman et al. 2018 var fördelningen 33 % A, 43 % B, 5 % C och 19 % D (7). I GOLD 2023 har man förändrat gruppindelningen till A, B och E där A och B baseras på symtom men utan exacerbationer, och E innebär upprepade exacerbationer oavsett symtombild.

För att bedöma om framtagna behandlingsrekommendationer efterföljs behövs kunskap om hur läkemedelsanvändningen bland personer med astma och KOL ser ut. Syftet med detta underlag är att kartlägga vilka receptbelagda läkemedel patienter med astma och KOL har hämtat ut på apotek i Sverige och jämföra hur det ser ut i olika regioner i samband med uppdateringen av behandlingsrekommendationen.

Registerbaserad kartläggning

Aggregerade individdata har inhämtats från Socialstyrelsens patientregister och kopplats ihop med läkemedelsregistret för aktuell kartläggning. Från patientregistret inkluderades alla personer med diagnoskod J45–J46 astma och/eller J44 KOL som huvud- eller bidiagnos 2010–2020 i Sverige. Från läkemedelsregistret inkluderades data för alla personer med astma- och/eller KOL-diagnos som hämtat ut minst ett recept av läkemedel vid astma och KOL. Diagnosen skulle vara registrerad samma år som läkemedelsuttaget eller upp till två år tidigare. En person kan ha hämtat ut läkemedel på recept från flera olika läkemedelsgrupper. I kartläggningen har data delats upp i åldersgrupperna 0–5 år, 6–11 år, 12–17 år och 18 år och äldre för astma

samt 0–64 år, 65–79 år och 80 år och äldre för KOL. Ingen åldersstandardisering har genomförts. Registrerade diagnoser från primärvården saknas i patientregistret. Information om läkemedel rekvirerade av sjukvården för att ges på sjukhus eller specialistmottagning omfattas inte av läkemedelsregistret, vilket begränsar möjligheten att få en heltäckande bild över läkemedelsanvändningen. Ett par av de studerade astmaläkemedlen kan även användas på andra indikationer och det går inte att utifrån data i kartläggningen fastställa vilken indikation de ordinerats för.

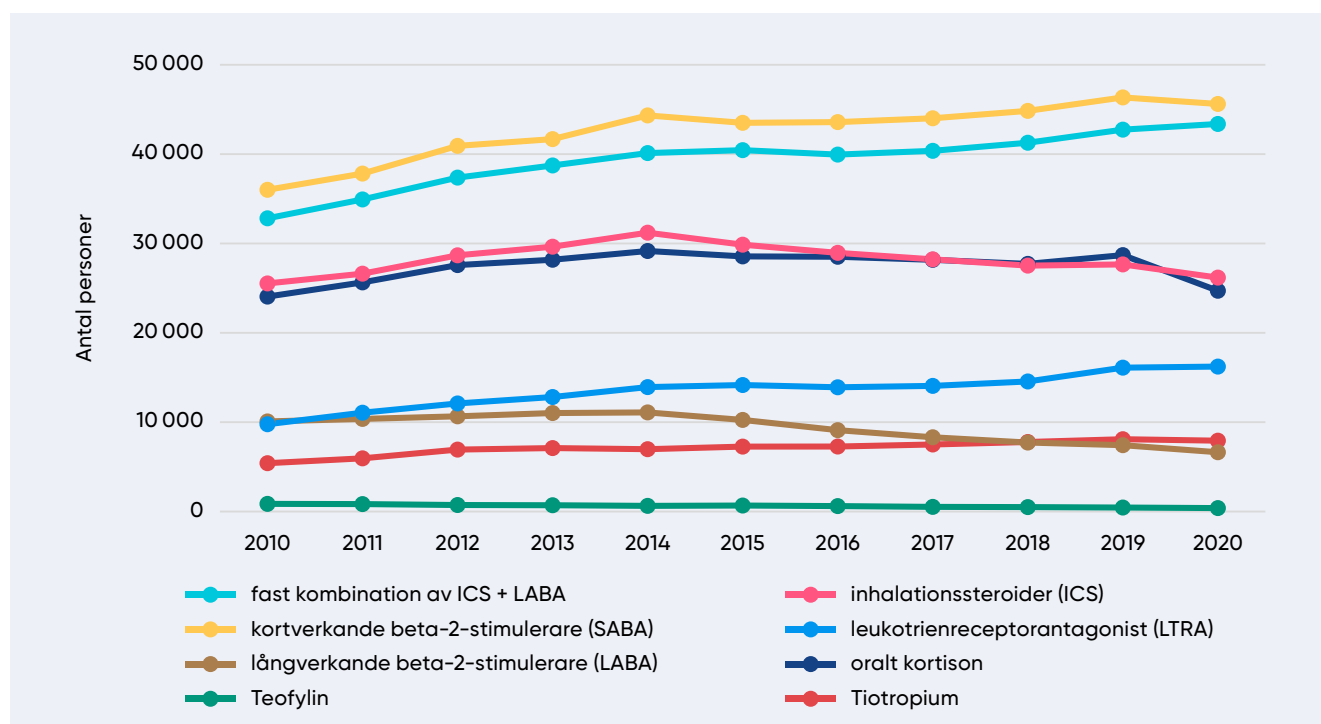
Kompletterande aggregerade individdata från läkemedelsregistret för individer 0–45 år med SABA har också inhämtats för att få en uppfattning om läkemedelsutköp för alla patienter med astma oavsett registrerad diagnos. Den övre åldersbegränsningen valdes för att minimera antalet KOL-patienter i materialet.

Kompletterande uppgifter om försäljningsdata har inhämtats från E-hälsomyndighetens statistiksystem Insikt. Observera att dessa data inte går att koppla ihop med en diagnos.

Läkemedel vid astma hos vuxna

Antal vuxna (personer 18 år och äldre) med en registrerad astmadiagnos och minst ett uthämtat läkemedel på recept har ökat under 2010–2020. Den läkemedelsgrupp som flest vuxna med astma hämtat ut på recept var kortverkande beta-2-receptorstimulerare (SABA), följt av fast kombination av inhalationssteroid och långverkande beta-2-receptorstimulerare (ICS+LABA) och ICS som enskild inhalator (*Figur 1*).

Figur 1. Antal vuxna (18+ år) med registrerad astmadiagnos och minst ett receptuttag av läkemedel 2010–2020 fördelat på läkemedelsgrupp och år.



Tabell 1. Antal vuxna (18+ år) med registrerad diagnos av astma och minst ett receptuttag av läkemedel under 2019 uppdelat per läkemedelsgrupp och kön.

Läkemedelsgrupp	Antal personer (andel av alla med astma %)		
	Alla	Män	Kvinnor
Kortverkande beta-2-receptorstimulerare (SABA)	46 346 (54)	16 858 (52)	29 488 (55)
Fast kombination av ICS + LABA	42 741 (50)	16 380 (51)	26 361 (49)
Peroralt kortison	28 697 (33)	9 861 (30)	18 836 (35)
Inhalationssteroider (ICS)	27 657 (32)	10 063 (31)	17 594 (33)
Leukotrienreceptorantagonist (LTRA)	16 102 (19)	5 954 (18)	10 148 (19)
Tiotropium	8 094 (9)	2 943 (9)	5 151 (10)
Långverkande beta-2-receptorstimulerare (LABA)	7 425 (9)	511 (8)	4 914 (9)
Teofylin	447 (1)	141 (0)	306 (1)

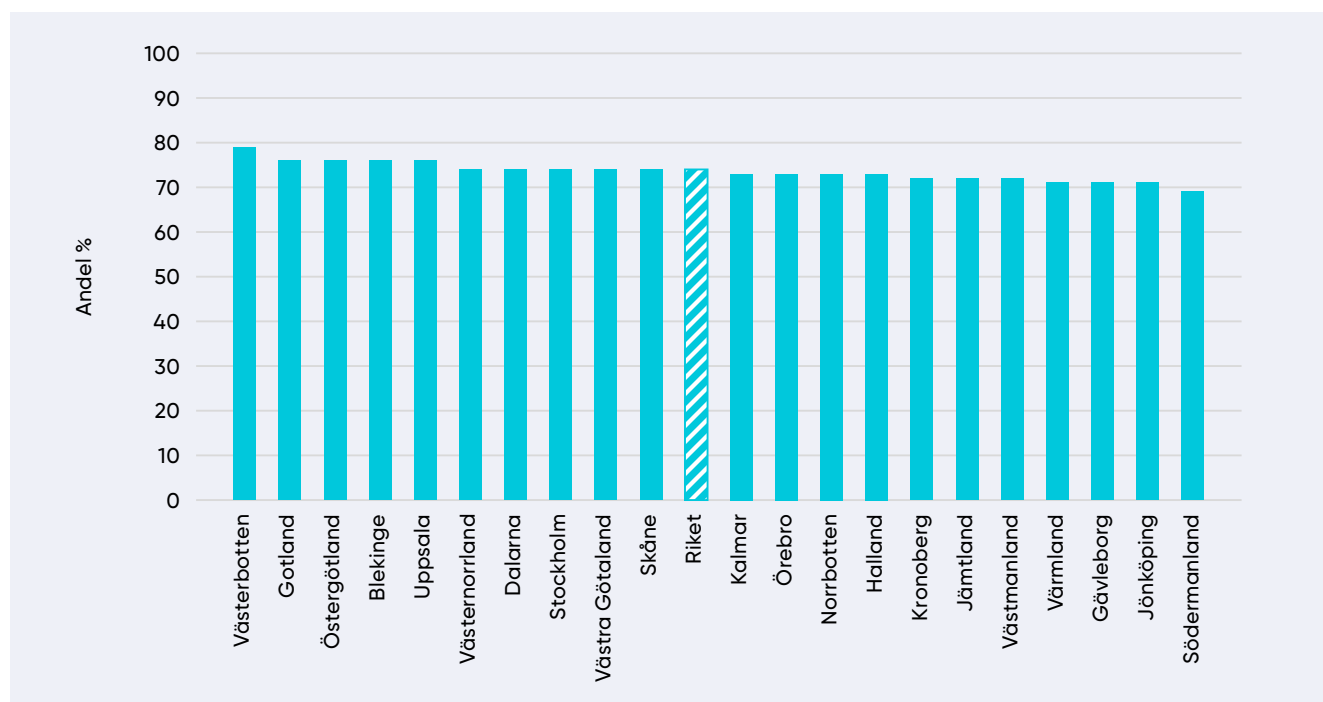
Under 2019 hämtade 46 346 vuxna ut minst ett recept på SABA vilket motsvarar 54 % av alla med en registrerad astmadiagnos (**Tabell 1**). Andelen SABA var 52 % bland män och 55 % bland kvinnor. Hälften av alla vuxna med astma hämtade ut minst ett recept på en fast kombination av ICS + LABA och en tredjedel hämtade ut minst ett recept på peroralt kortison (betametason och prednisolon).

Andelen vuxna med registrerad astmadiagnos och minst ett receptuttag av inhalationssteroid (både som

enskild inhalator och som fast kombination med LABA) var 74 % i riket 2019 (**Figur 2**). Andelen var högst i Västerbotten (79 %) följt av Gotland, Östergötland och Blekinge. Lägst andel med receptuttag av inhalationssteroid återfanns i Södermanland (69 %).

Andel vuxna med registrerad astmadiagnos i slutenvård eller specialistvård och endast receptuttag av kortverkande beta-2-receptorstimulerare (SABA) var 4,2 bland män och 4,0 bland kvinnor i Sverige 2019.

Figur 2. Andel vuxna (18+ år) med registrerad astmadiagnos och minst ett receptuttag av inhalationssteroid (både som enskild inhalator och som fast kombination med LABA) per region 2019.



Andelen vuxna med endast SABA under 2019 var störst i Region Västmanland (6 %) följt av Södermanland (5,6 %) och Örebro (4,8 %). Lägst andel fanns i Östergötland (3,0 %) under 2019.

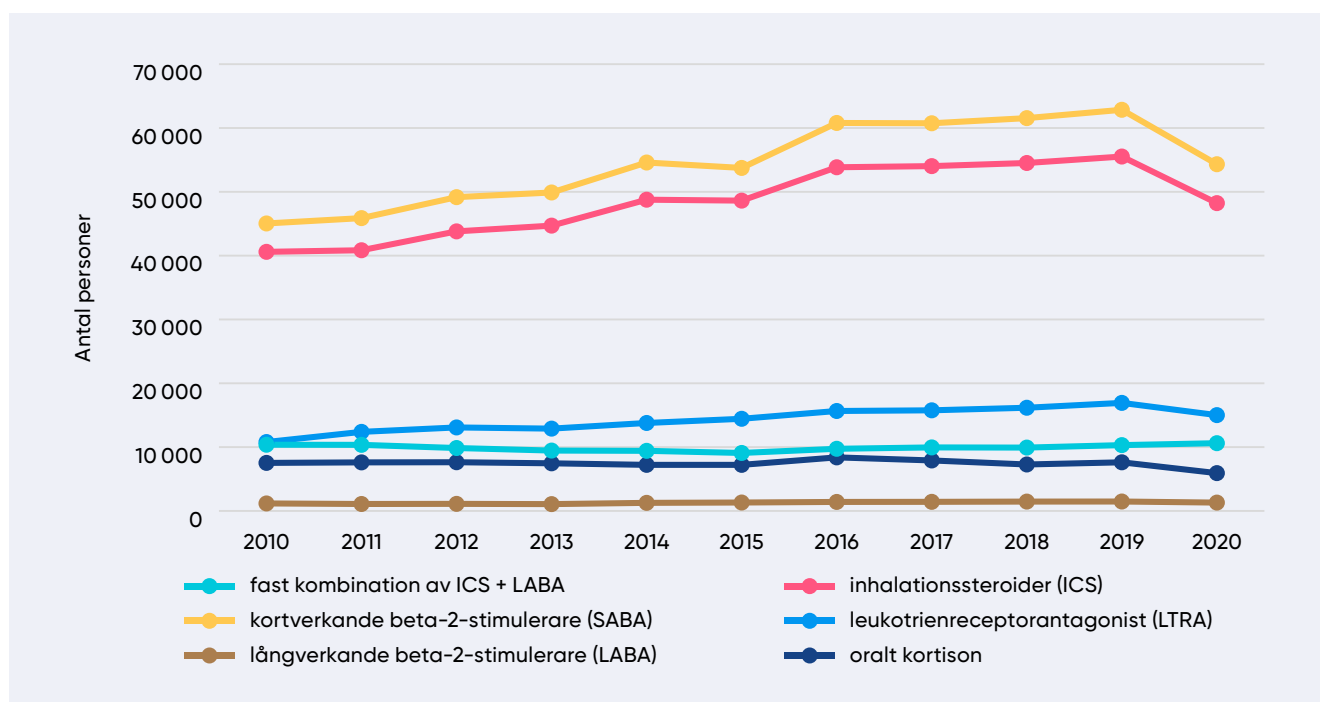
När samtliga vuxna 18–45 år som hämtat ut SABA studeras, oavsett om de har en registrerad astmadiagnos eller inte, hämtade 42 % *endast* ut SABA under 2021.

Andelen *endast* SABA av alla med SABA var 42 % bland kvinnor och 43 % bland män.

Läkemedel vid astma hos barn

Antal barn (personer 0–17 år) med en registrerad astmadiagnos och minst ett uthämtat läkemedel på recept har ökat under 2010–2019 och minskade sedan under 2020. Den läkemedelsgrupp som flest barn med astma hämtat ut på recept var SABA, följt av ICS som enskild inhalator och leukotrienreceptorantagonist (LTRA; *Figur 3*).

Figur 3. Antal barn (0–17 år) med registrerad astmadiagnos och minst ett receptuttag av läkemedel 2010–2020 fördelat på läkemedelsgrupp och år.



Tabell 2. Antal barn 0–5 år med registrerad diagnos av astma och minst ett receptuttag av läkemedel under 2019 uppdelat per läkemedelsgrupp och kön.

Läkemedelsgrupp	Antal personer (andel av alla med astma %)		
	Alla	Pojkar	Flickor
Kortverkande beta-2-receptorstimulerare (SABA)	29 717 (71)	18 583 (72)	11 134 (70)
Inhalationssteroider (ICS)	28 841 (69)	18 013 (69)	10 828 (69)
Leukotrienreceptorantagonist (LTRA)	7 597 (18)	4 724 (18)	2 873 (18)
Peroralt kortison	2 082 (5)	1 388 (5)	694 (4)
Fast kombination av ICS + LABA	862 (2)	528 (2)	334 (2)
Långverkande beta-2-receptorstimulerare (LABA)	82 (0)	50 (0)	32 (0)
Tiotropium	23 (0)	10 (0)	13 (0)
Teofyllin	≤ 5	≤ 5	0

Under 2019 hämtade 29 717 barn 0–5 år ut minst ett recept på SABA vilket motsvarar 71 % av alla med en registrerad astmadiagnos (**Tabell 2**). Andelen SABA var 72 % bland pojkar och 70 % bland flickor. Majoriteten av alla barn 0–5 år hämtade ut minst ett recept på ICS och ungefär en av fem hämtade ut minst ett recept på LTRA.

Andel barn 6–11 år med registrerad astmadiagnos och minst ett receptuttag av SABA var 70 % 2019 (**Tabell 3**). Motsvarande andel för ICS var 63 % och för LTRA 18 %.

Andel barn 12–17 år med registrerad astmadiagnos och minst ett receptuttag av SABA var 65 % under 2019 (**Tabell 4**). Motsvarande siffror för ICS i enskild inhalator var 43 % och 30 % för fast kombination av ICS och LABA.

Andel barn med registrerad astmadiagnos och minst ett receptuttag av inhalationssteroid (både som enskild inhalator och som fast kombination med LABA) var 69 % 2019 (70 % bland pojkar och 68 % bland flickor; **Tabell 5**). Andelen av alla barn med ICS var 70 % i åldersgrupperna

Tabell 3. Antal barn 6–11 år med registrerad diagnos av astma och minst ett receptuttag av läkemedel under 2019 uppdelat per läkemedelsgrupp och kön.

Läkemedelsgrupp	Antal personer (andel av alla med astma %)		
	Alla	Pojkar	Flickor
Kortverkande beta-2-receptorstimulerare (SABA)	19 867 (70)	12 397 (70)	7 470 (69)
Inhalationssteroider (ICS)	17 848 (63)	11 178 (63)	6 670 (62)
Leukotrienreceptorantagonist (LTRA)	5 212 (18)	3 288 (19)	1 924 (18)
Fast kombination av ICS + LABA	3 242 (11)	2 070 (12)	1 172 (11)
Peroralt kortison	2 913 (10)	1 877 (11)	1 036 (10)
Långverkande beta-2-receptorstimulerare (LABA)	609 (2)	376 (2)	233 (2)
Tiotropium	78 (0)	43 (0)	35 (0)
Teofyllin	≤ 5	≤ 5	0

Tabell 4. Antal barn 12–17 år med registrerad diagnos av astma och minst ett receptuttag av läkemedel under 2019 uppdelat per läkemedelsgrupp och kön.

Läkemedelsgrupp	Antal personer (andel av alla med astma %)		
	Alla	Pojkar	Flickor
Kortverkande beta-2-receptorstimulerare (SABA)	13 270 (65)	7 514 (64)	5 756 (66)
Inhalationssteroider (ICS)	8 839 (43)	5 096 (43)	3 743 (43)
Fast kombination av ICS + LABA	6 208 (30)	3 628 (31)	2 580 (30)
Leukotrienreceptorantagonist (LTRA)	4 121 (20)	2 449 (21)	1 672 (19)
Peroralt kortison	2 623 (13)	1 509 (13)	1 114 (13)
Långverkande beta-2-receptorstimulerare (LABA)	784 (4)	442 (4)	342 (4)
Tiotropium	146 (1)	83 (1)	63 (1)
Teofyllin	6 (0)	≤ 5 (0)	≤ 5 (0)

0–5 och 6–11 år och 68 % i åldersgruppen 12–17 år.

Andel barn 0–17 med ICS var under 2019 högst i Region Västerbotten (77 %) följt av Dalarna (76 %), Kalmar (73 %) och Jönköping (73 %). Lägst andel med ICS 2019 fanns i Region Gotland (65 %). Andelen barn 0–17 med ICS har ökat från 66 % bland pojkar och 63 % bland flickor 2010 till 69 % och 67 % respektive 2020.

Andel barn med registrerad astmadiagnos och endast receptuttag av SABA var 5 % under 2019 (*Tabell 6a*).

Andelen med endast SABA ökade med stigande ålder till 8 % för barn 12–17 år. Andel barn 0–17 år med endast SABA

har minskat från 5,7 % för flickor och 5,0 % för pojkar 2010 till 5,0 % och 4,2 % respektive 2020. Andel barn 6–17 år med endast SABA under 2020 var 6,3 % bland flickor och 5,0 % bland pojkar.

När samtliga barn 0–17 år som hämtat ut SABA studeras, oavsett om de har en registrerad astmadiagnos eller inte, har 29 % *endast* receptuttag av SABA under 2021 (*Tabell 6b*). Andelen med *endast* SABA av alla med SABA ökade med stigande ålder till 36 % bland barn 12–17 år. Andelen flickor med *endast* SABA var högre än motsvarande andelen för pojkar.

Tabell 5. Antal barn (0–17 år) med registrerad diagnos av astma och minst ett receptuttag av inhalationssteroid (både som enskild inhalator och som fast kombination med LABA) under 2019 uppdelat per åldersgrupp och kön.

Åldersgrupp	Antal personer (andel av alla med astma %)		
	Alla	Pojkar	Flickor
0–17	62 969 (69)	38 772 (70)	24 197 (68)
0–5	29 158 (70)	18 209 (70)	10 949 (69)
6–11	19 895 (70)	12 480 (71)	7 415 (68)
12–17	13 916 (68)	8 083 (68)	5 833 (67)

Tabell 6a. Antal barn (0–17 år) med registrerad diagnos av astma och *endast* receptuttag av kortverkande beta-2-receptorstimulerare (SABA) under 2019 uppdelat per åldersgrupp och kön.

Åldersgrupp	Antal personer (andel av alla med astma %)		
	Alla	Pojkar	Flickor
0–17	4 222 (5)	2 490 (4)	1 732 (5)
0–5	1 156 (3)	716 (3)	440 (3)
6–11	1 437 (5)	777 (4)	660 (6)
12–17	1 629 (8)	997 (8)	632 (7)

Tabell 6b. Antal barn (0–17 år) med *endast* receptuttag av kortverkande beta-2-receptorstimulerare (SABA) under 2021 uppdelat per åldersgrupp och kön. *OBS ej diagnoskopplade data.*

Åldersgrupp	Antal personer (andel av alla med SABA %)		
	Alla	Pojkar	Flickor
0–17	43 248 (29)	23 373 (27)	19 875 (31)
0–5	16 988 (26)	9 818 (25)	7 170 (27)
6–11	12 695 (26)	7 328 (25)	5 367 (28)
12–17	13 565 (36)	6 227 (32)	7 338 (40)

Biologiska läkemedel vid astma

Antalet personer med astma som hämtat ut biologiska läkemedel på recept (dupilumab, omalizumab, benralizumab, mepolizumab och reslizumab) har ökat från 105 personer 2010 till 736 personer 2020 (**Figur 4**). Eftersom individer som behandlats med rekviderade läkemedel givna på sjukhus eller specialistmottagningar inte omfattas av kartläggningen avspeglar receptuttagen endast en del av dem som behandlats med biologiska läkemedel. Ett ökat antal individer som hämtat ut läkemedlen på recept kan i detta fall avspegla såväl ett ökat antal behandlade individer, som en övergång från administrering på vårdenhet till receptförskrivet läkemedel för egen administrering.

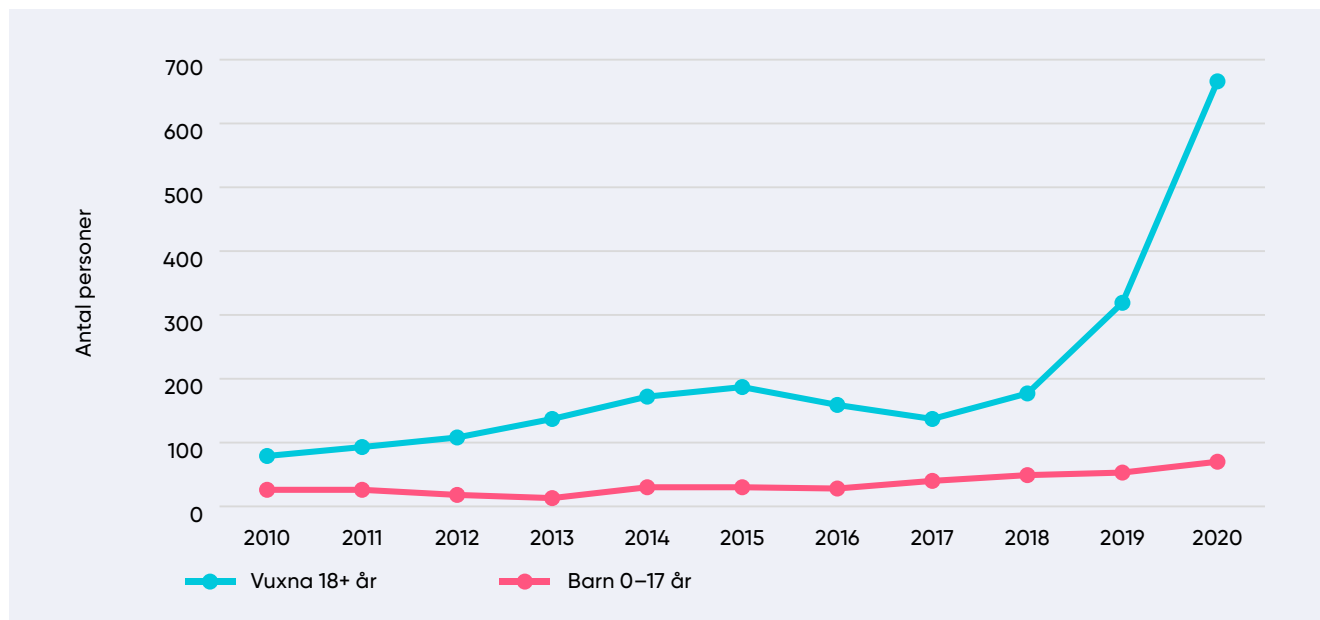
Under 2019 var det 319 vuxna personer med astma som hämtade ut minst ett recept på biologiska läkemedel (135 män och 184 kvinnor). Bland barn 0–5 år var det ≤ 5 personer som hämtade ut biologiska läkemedel. Bland barn 6–11 år hämtade 6 pojkar och 8 flickor ut minst ett recept på biologiska läkemedel 2019. Motsvarande siffror för barn 12–17 år var 25 pojkar och 13 flickor.

Omalizumab var det biologiska läkemedel som flest personer med astma hämtade ut på recept. Under 2019 var det 235 vuxna (103 män och 132 kvinnor) och 49 barn 0–17 år (30 pojkar och 19 flickor) som hämtade ut minst ett recept på omalizumab. Antal vuxna som hämtade ut dupilumab var 51 personer 2019 (21 män och 30 kvinnor). Under samma år hämtade 20 personer (10 män och 10 kvinnor) ut benralizumab och 19 personer (6 män och 13 kvinnor) mepolizumab. Antalet barn som hämtade ut dupilumab och mepolizumab var ≤ 5 personer 2019. Det fanns inga personer som hämtade ut reslizumab på recept i denna kartläggning.

”

Omalizumab var det biologiska läkemedel som flest personer med astma hämtade ut på recept.

Figur 4. Antal personer med registrerad astmadiagnos och minst ett receptuttag av biologiska läkemedel (dupilumab, omalizumab, benralizumab, mepolizumab) 2010–2020 fördelat på åldersgrupp och år.



Läkemedel vid KOL

Antal personer med en registrerad KOL-diagnos och minst ett uthämtat läkemedel på recept har ökat inom vissa läkemedelsgrupper (SABA, fast kombination av LAMA + LABA och fast kombination av LAMA + LABA + ICS) och minskat inom andra (fast kombination av ICS + LABA, LAMA och SAMA) 2010–2020 (**Figur 5**).

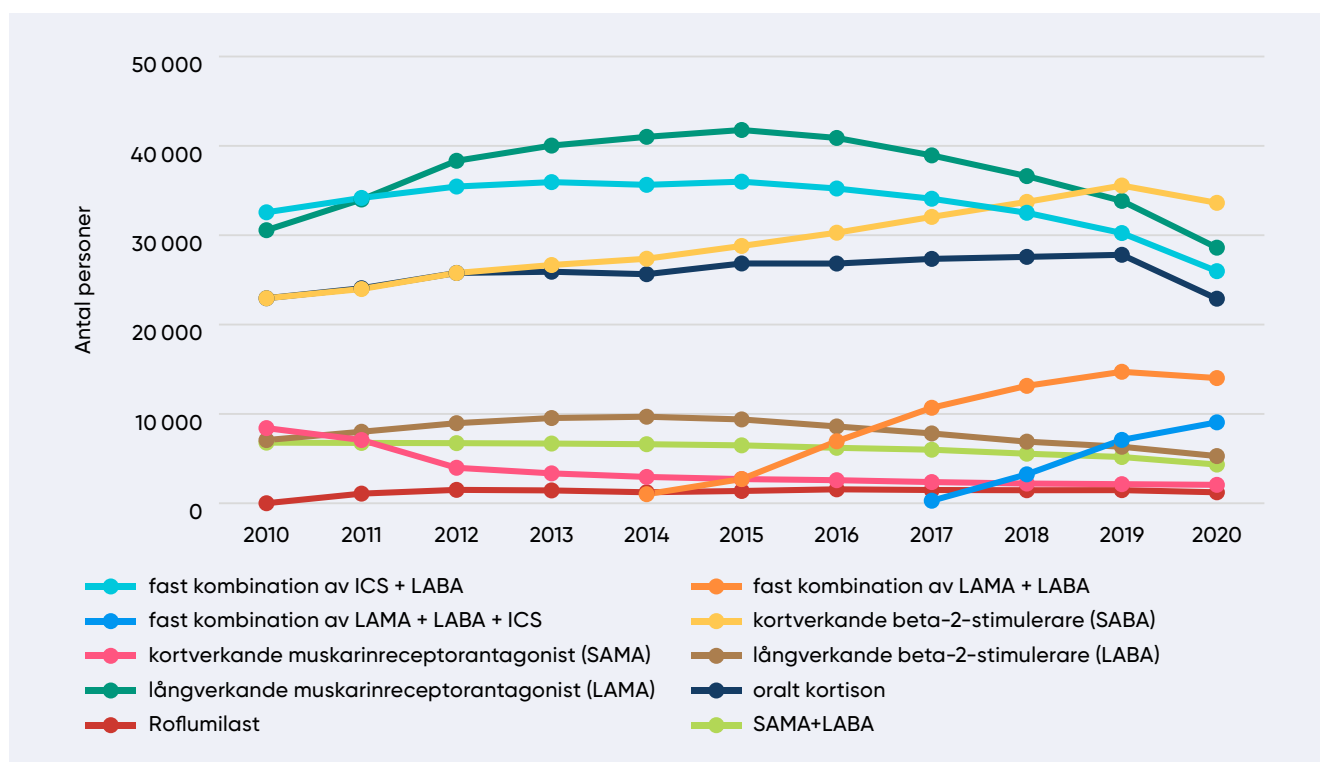
Under 2019 hämtade 35 558 personer ut minst ett recept på SABA vilket motsvarar 43 % av alla med en registrerad KOL-diagnos (**Tabell 7**). Andelen SABA var 39 % bland män och 46 % bland kvinnor. Andelen personer med LAMA var 41 % och andelen med fast kombination av LAMA + LABA var 18 % bland personer med en registrerad KOL-diagnos. Liknande fördelning av andelar för de olika läkemedelsgrupperna sågs för personer med KOL i

gruppen 80 år och äldre, när data för dessa analyserades separat. Andelen som behandlades med roflumilast var dock lägre (1 %) i den äldsta åldersgruppen.

Antal personer med en fast kombination av LAMA + LABA + ICS var 7 092 personer 2019 vilket motsvarar 9 % av alla med en registrerad KOL-diagnos (**Tabell 7**). Andelen var högst i Region Halland (15 %), följt av Västerbotten (14 %) och Jönköping (14 %; **Figur 6**).

Under 2019 hämtade 1 469 personer ut minst ett recept på roflumilast (634 män och 835 kvinnor) vilket motsvarar 2 % av alla med en registrerad KOL-diagnos både bland män och kvinnor. Andelen med roflumilast 2019 var högst i Region Halland (3,2 %) följt av Östergötland (3,1 %) och Västernorrland (2,8 %). Lägst andel återfanns i Region Uppsala (0,4 %).

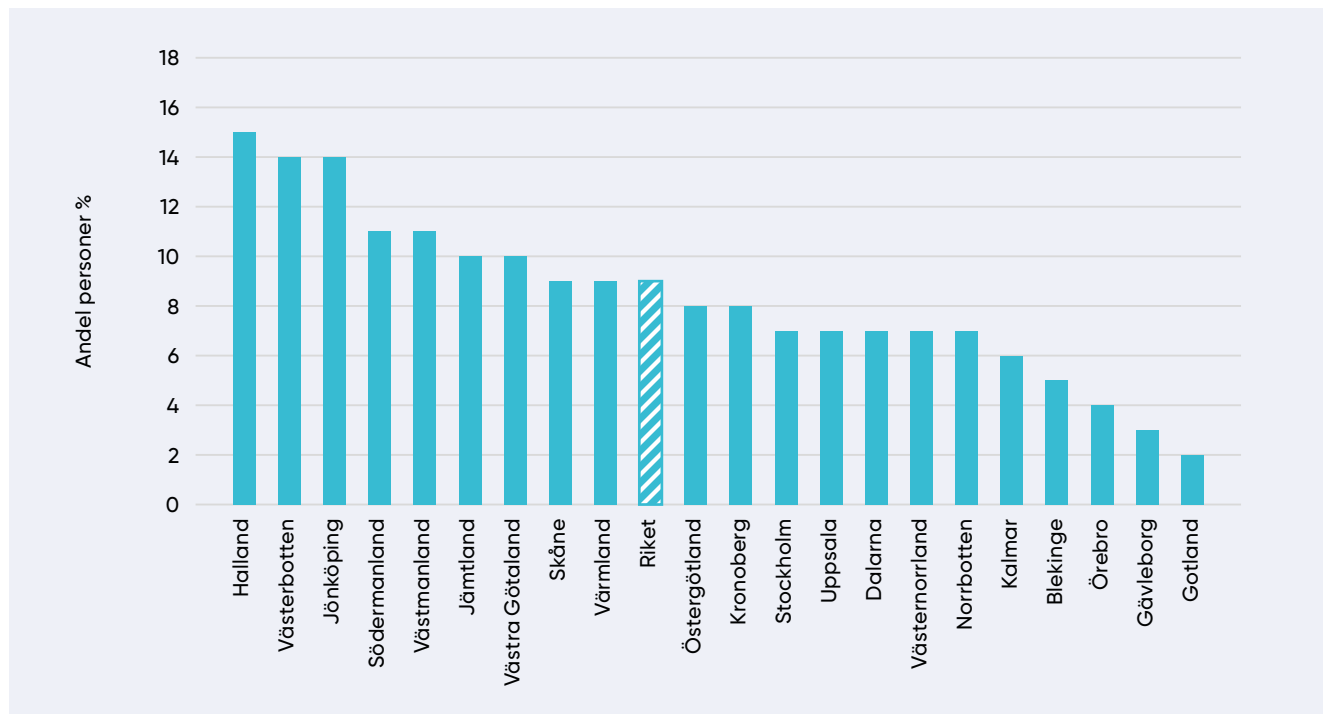
Figur 5. Antal personer med registrerad KOL-diagnos och minst ett receptuttag av läkemedel 2010–2020 fördelat på läkemedelsgrupp och år.



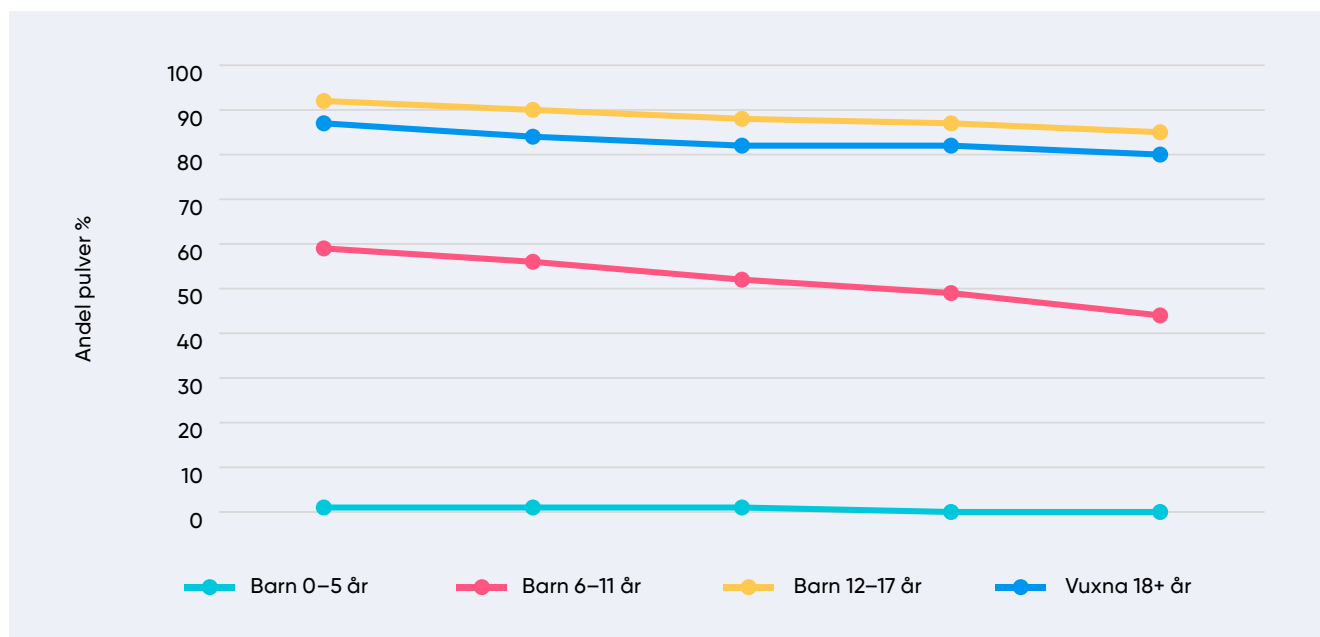
Tabell 7: Antal personer med registrerad KOL-diagnos och minst ett receptuttag av läkemedel under 2019 uppdelat per läkemedelsgrupp och kön.

Läkemedelsgrupp	Antal personer (andel av alla med KOL %)		
	Alla	Män	Kvinnor
Kortverkande beta-2-receptorstimulerare (SABA)	35 558 (43)	14 924 (39)	20 634 (46)
Långverkande muskarinreceptorantagonist (LAMA)	33 842 (41)	14 896 (39)	18 946 (42)
Fast kombination av ICS + LABA	30 243 (36)	12 994 (34)	17 249 (38)
Peroralt kortison	27 809 (33)	11 677 (30)	16 132 (36)
Fast kombination av LAMA + LABA	14 716 (18)	6 671 (17)	8 045 (18)
Fast kombination av LAMA + LABA + ICS	7 092 (9)	2 995 (8)	4 097 (9)
Långverkande beta-2-receptorstimulerare (LABA)	6 325 (8)	2 696 (7)	3 629 (8)
SAMA + LABA	5 178 (6)	2 057 (5)	3 121 (7)
Kortverkande muskarinreceptorantagonist (SAMA)	2 138 (3)	814 (2)	1 324 (3)
Roflumilast	1 469 (2)	634 (2)	835 (2)

Figur 6: Andel personer med fast kombination av LAMA + LABA + ICS av alla med registrerad KOL-diagnos uppdelat per region år 2019.



Figur 7. Andel recept med pulver av alla recept (pulver + spray) med inhalationssteroid (både som enskild inhalator och som fast kombination med LABA) 2017–2021 uppdelat per åldersgrupp.



Receptförsäljning av pulver- och sprayinhalatorer

Den totala receptförsäljningen av inhalationssteroider (både som enskild inhalator och som fast kombination med LABA) i Sverige har ökat från 1,5 miljoner recept 2017 till 1,7 miljoner recept 2021. Majoriteten av recepten som hämtades ut var till vuxna (personer 18 år och äldre; 85 %). Andelen recept med pulverinhalator av alla recept med inhalationssteroid minskade från 2017 till 2021. Andelen pulver för vuxna var 87 % 2017 och minskade till 80 % 2021 (Figur 7).

Receptförsäljningen av ICS i enskild inhalator till personer 80 år och äldre utgjordes under 2019 av knappt 63 000 recept. Andelen recept med pulverinhalator av alla recept med inhalationssteroid var 84 % bland personer 80 år och äldre. Motsvarande siffror för LAMA i enskild inhalator var drygt 73 000 recept och 58 % som andel pulverinhalator.

Slutsatser

Aktuell kartläggning, som beskriver läkemedelsbehandlingen för personer med en registrerad astma- eller KOL-diagnos, talar för att behandlingen i stor utsträckning är i enlighet med nationella behandlingsrekommendationer. Ändå förekommer betydande regionala variationer vilket indikerar att det finns utrymme för förbättring av läkemedelsbehandlingen.

Behandling med inhalationssteroider är basen i astmabehandling för både vuxna och barn, och en högre andel som hämtar ut ICS på recept är önskvärd. En liten andel av vuxna och barn med registrerad astmadiagnos hämtade enbart ut recept på SABA vilket

inte är att rekommendera. Den andelen har varit högre i andra populationer (8–9). I aktuell kartläggning var andelen som enbart hämtade ut SABA dubbelt så hög bland ungdomar (barn 12–17 år) som hos yngre barn och vuxna. En förklaring till det skulle kunna vara att dessa läkemedel traditionellt använts som förbyggande eller symtomlindrande exempelvis i samband med fysisk ansträngning. En annan möjlig förklaring skulle kunna vara att även inhalationssteroid förskrivits, men inte hämtats ut. Faktorer som skulle kunna bidra till detta utgörs av att effekten av SABA upplevs omedelbart, medan det inte gäller effekten av ICS, vilket är negativt för följsamheten (10). Följsamheten i denna åldersgrupp kan också vara lägre än i övriga åldersgrupper (11–13).

När alla individer upp till 45 års ålder (det vill säga då KOL-förekomsten i princip är försumbar) med SABA studeras är det en betydande andel som endast hämtar ut SABA, både för vuxna och barn (42 % för vuxna och 29 % för barn). Bland dessa individer ingår även personer som har en diagnos endast i primärvården och individer som hämtat ut läkemedel utan att ha fått en diagnos.

För vuxna och barn 12 år och äldre borde i princip alla med astma, oavsett trigger, ha hämtat ut en ICS då ICS enligt rekommendationerna bör ges även till personer med mild astma och, tillsammans med lufttrösvidgare, även vid användning av vid behovsmedicinering.

Antalet personer med astma som hämtar ut biologiska läkemedel på recept har ökat det senaste decenniet i takt med att fler läkemedel blivit godkända och behandlingen med biologiska läkemedel blivit mer etablerad. Den egentliga användningen av biologiska läkemedel är högre än vad denna kartläggning visar,



Aktuell kartläggning, som beskriver läkemedelsbehandlingen för personer med en registrerad astma- eller KOL-diagnos, talar för att behandlingen i stor utsträckning är i enlighet med nationella behandlingsrekommendationer.

eftersom data för läkemedel givna på sjukhus eller specialistmottagningar inte omfattas.

För personer med KOL noterades en relativt hög andel som hämtat ut peroralt kortison på recept. En betydande andel av personer med KOL hämtade ut en fast kombination av LAMA, LABA och ICS och stora regionala skillnader noterades. Det går inte att fastställa hur stor andel av trippelbehandling som är önskvärd i det aktuella materialet, då svårighetsgraden av KOL inte är känd. Andelen med roflumilast i den äldsta åldersgruppen var lägre än för alla personer med KOL i kartläggningen. Det skulle kunna förklaras med den ökade risken för biverkningar bland de äldsta (14).

Andelen recept med pulverinhalatorer har minskat över tid såväl bland barn från 6 år och uppåt som bland vuxna, vilket inte är önskvärt. Pulverinhalatorer är att föredra i första hand då de är lättare att använda eftersom de inte kräver koordination av andning och frammatande av en dos. Drivgas, som ofta förekommer i sprayinhalatorer, kan också ge en negativ miljöpåverkan (15). Oavsett vilken inhalator patienten använder är det viktigt att vården säkerställer att rätt inhalationsteknik används. Korrekt inhalationsteknik är en viktig faktor för att få optimal effekt av ett inhalationsläkemedel (1, 3, 5).

Referenser

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021.
2. Läkemedelsverket. Läkemedel vid astma - behandlingsrekommendation Uppsala: Läkemedelsverket; 2015 [Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-astma---behandlingsrekommendation>.
3. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL. Stöd för styrning och ledning. 2020. [Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2020-12-7135.pdf>.
4. Läkemedelsverket. Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) - behandlingsrekommendation (oktober 2015). [Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/48d8f2/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation-behandlingsrekommendation-kroniskt-obstruktiv-lungsjukdom-kol.pdf>
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, 2022.
6. Sundh J, Åberg J, Hasselgren M, Montgomery S, Ståhlberg B, Lisspers K, et al. Factors influencing pharmacological treatment in COPD: a comparison of 2005 and 2014. Eur Clin Respir J. 2017;4(1):1409060.
7. Högman M, Sulku J, Ståhlberg B, Janson C, Bröms K, Hedenström H, et al. 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease reclassifies half of COPD subjects to lower risk group. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:165-73.
8. Registercentrum. Luftvägsregistret Årsrapport 2020 [Available from: https://registercentrum.blob.core.windows.net/lvr/r/LVR_Arsrapport_2020-S1gAn8Tv_.pdf.
9. Dahlén E, Bergström A, Ödling M, Ekström S, Melén E, Kull I. Non-adherence and sub-optimal treatment with asthma medications in young adults: a population-based cohort study. J Asthma. 2022;59(8):1661-9.
10. O'Byrne PM, Reddel HK, Beasley R. The management of mild asthma. Eur Respir J. 2021;57(4).
11. Vazquez-Ortiz M, Angier E, Blumchen K, Comberiati P, Duca B, DunnGalvin A, et al. Understanding the challenges faced by adolescents and young adults with allergic conditions: A systematic review. Allergy. 2020;75(8):1850-80.
12. Kaplan A, Price D. Treatment Adherence in Adolescents with Asthma. J Asthma Allergy. 2020;13:39-49.
13. McQuaid EL, Kopel SJ, Seifer R, Tackett A, Farrow M, Koinis-Mitchell D, et al. Patterns of Asthma Medication Use across the Transition to High School. J Pediatr Psychol. 2021;46(5):578-87.
14. Godkänd produktresumé Daxas tillgänglig via www.lakemedelsverket.se, citerad 22-04-28.
15. Starup-Hansen J, Dunne H, Sadler J, Jones A, Okorie M. Climate change in healthcare: Exploring the potential role of inhaler prescribing. Pharmacol Res Perspect. 2020;8(6):e00675.

Val av inhalator vid astma och KOL

FÖRFATTAT AV

MAGNUS SVARTENGREN, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, SPECIALIST I ARBETS- OCH MILJÖMEDICIN
AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA

Sammanfattning

Inhalationsbehandling av läkemedel vid astma och KOL är effektiv med få biverkningar. Kontinuiteten i vård påverkar utfallet. En väsentlig andel av patienterna med kroniskt obstruktiv lungsjukdom och astma har suboptimal kontroll och en stor andel använder inte sin inhalator som det

är tänkt. Utbildning ger positiv effekt men effekten avtar över tid, vilket indikerar behov av uppföljning och repetition. Att kombinera flera inhalationsprinciper ökar risken för fel. Nebulisatorns plats i behandlingen av astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom inom öppenvården är ännu inte övertygande visad.

Inledning

Inhalationsbehandling kan ge ökad möjlighet till precisionsbehandling, men ställer krav på kunskap om vad som påverkar behandlingseffekten (1). Målsättningen är ökad kontroll av grundsjukdom. En väsentlig andel av patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom och astma har suboptimal kontroll (2-7).

I en SBU-rapport konstateras att för personer med astma eller KOL kan en högre relationskontinuitet, det vill säga att patienten och dennes läkare eller annan vårdpersonal har kontakt över en längre tid, ge följande effekter:

- lägre risk att dö i förtid
- lägre risk för sjukhusinläggning i måttlig till hög utsträckning
- lägre risk för akutmottagningsbesök
- lägre hälso- och sjukvårdskostnader.

Ur ett hälsoekonomiskt perspektiv skulle det kunna leda till besparingar för akutbesök och inläggningar på i storleksordningen 250–570 miljoner kronor (8). I den kliniska vardagen kan kontroll av sjukdomen betyda olika saker för läkare och patient. Därutöver fokuserar båda parter på korttidseffekter, vilket kan vara nödvändigt akut men mindre gynnsamt i ett längre perspektiv.

Vad är effektiv dos?

Att läkemedel vid astma och KOL tillförs via inhalation innebär en rad fördelar framför systemisk administration. Inhalation leder läkemedlet direkt till målorganet där det tas upp och ger snabb effekt och minskad risk för systembiverkningar (1, 9–11).

Den dos som fastnar i övre luftvägarna tillför knappast någon effekt. Dosen till luftvägarna kan ha lokal effekt

men den kan också transporteras ut perifert samt bidra till systemdos. Den del av dosen som hamnar i gasutbytesdelen, alveolerna, tas upp via blodet och transporteras vidare via hjärtat och ut i artärblodet. Denna dos tillför systemdosering jämförbar med intraarteriell eller intravenös injektion. Faktorer av betydelse för var läkemedlet hamnar, det vill säga dos-deposition, är inhalationsflöde, partikelstorleksfördelning, uppehållstid samt patientbundna faktorer, som till exempel ojämn ventilation och luftvägsobstruktion. Effekten av partikelstorlek och flöde tar delvis ut varandra – om man sänker inhalationsflödet kan fler större partiklar passera där lufthastigheten är som högst, vanligen nära struphuvudet och runt generation 5 av luftvägsträdet. Hög andel mindre partiklar och tid, det vill säga att hålla andan, ökar deponering där luften befinner sig, det vill säga främst i gasutbytesregionen.

De på marknaden tillgängliga inhalatorerna har alla en bred partikelstorleksfördelning vilket kraftigt minskar möjligheten att styra doseringen till specifika delar av luftvägsträdet. Effekten av fördelning av lokal dos inom lungan kan främst ha betydelse för steroider och eventuella antibiotikainhalationer.

” Att läkemedel vid astma och KOL tillförs via inhalation innebär en rad fördelar framför systemisk administration.

Val av inhalationsbehandling

Dokumentation av effekt kommer till stor del från kontrollerade studier som är mer kopplade till potential för effekt än effekt vid normal behandling. Skillnaden kan knytas till indikation för behandlingen, men orsakas också till stor del av handhavandeproblem. Kombinationen av inhalator och läkemedel är mer eller mindre unik, (12) det vill säga att effekten av samma läkemedel i olika inhalatorer inte behöver vara helt jämförbar.

En väsentlig andel, i vissa studier upp till 60 % av patienterna med kroniskt obstruktiv lungsjukdom och astma, har suboptimal kontroll och en stor andel använder inte sin inhalator som det är tänkt (2–7). Studier där man räknar antalet fel vid användning kan vara bra för att bedöma effekt av utbildning, men felräkning är svår att använda för jämförelse mellan olika inhalatorer. Utbildning ger positiv effekt men den avtar med tiden och det är därför viktigt med uppföljning och repetition (3–7, 13, 14).

Att kombinera flera inhalationsprinciper innebär en risk för felmedicinering (7). Feedbacksystem ökar nyttan (7, 13). Enkelhet ökar följsamheten (15), liksom färre antal doser per dag och antal olika inhalatorer (7, 13). Framgångsrik inhalationsbehandling korrelerar med kognitiv funktion (7). Det finns stöd för att man noga bör överväga eventuellt utbyte av inhalator. En ny inhalationsprincip förutsätter adekvat utbildning på den nya inhalatorn men riskerar också att påverka den viktiga relationen mellan vårdteam och patient (4, 16, 17).



Utbildning ger positiv effekt men den avtar med tiden och det är därför viktigt med uppföljning och repetition.

Miljöpåverkan, produktlivscykel

För att jämföra olika inhalationssystemers påverkan på klimatet används deras skattade koldioxidekvivalenter. Även om sprayinhalatorer har klart större klimatpåverkan än pulverinhalatorer så är skillnaderna inte i samma storleksordning som till exempel transporter, uppvärmning eller kosthållning eller antalet barn per familj (18). Fungerande behandling, kontroll av symtom och möjligheten att uppnå detta med färre doser bör rimligen väga tyngre än miljöpåverkan.

Det finns ett brett utbud av inhalatorer som kan grupperas i trycksatta inhalatorer med uppmätta doser (pMDI), torrpulverinhalatorer (DPI), diminhalatorer (SMI), och nebulisatorer av olika typer. Det finns ingen idealisk

enhet som passar alla patienter, och vårdteamet behöver beakta utbildning av patient och vårdpersonal enligt ovan, samt personlig anpassning. Läkemedlen måste också vara tillgängliga i beredningsformer som kan användas i de aktuella enheterna.

Val av inhalatorsystem

Det finns bra producentbundna riktlinjer publicerade (19). Nedan följer en genomgång av förutsättningar för olika alternativ.

Spray (pMDI)

Det finns generellt sett fördelar med en exakt och reproducerbar dos från inhalatorn. Dosen till patienten är generellt oberoende av inhalationsflödet. Däremot förutsätts koordinering mellan dosering och andetag. Dosering som styrs av inandningsflödet och användning av spacer minskar kravet på koordination. Spacer kan i vissa fall upplevas begränsa behandling utanför hemmet och det förekommer en del förluster i systemet. Ett flertal av beredningsformerna utgörs av suspensioner, det vill säga partiklar i vätska som förutsätter att behållaren skakas inför användandet. Drivgaser samt livscykeln för produkten bidrar till klimatpåverkan.

Pulver (DPI)

Pulverinhalatorer är mer eller mindre beroende av energi, dvs av patientens inhalationsflöde för att leverera partiklar i avsedd mängd och storlek. Det finns ett generellt samband mellan motstånd i inhalatorn och dos till lungan – högre motstånd är korrelerat till högre andel lungdeponering. Att doseringen kopplas till inhalationen ger koordinationsfördelar.

Det stora flertalet multidosinhalatorer levererar dosen tidigt i andetaget. Instruktionen bör generellt vara att starta med en kraftfull inandning. Risken för att patienterna, speciellt i akuta situationer, inte skulle kunna åstadkomma tillräckligt kraftiga inhalationer har varit föremål för diskussion. Det finns några studier som visar att inhalationsflödet med mycket få undantag är tillräckligt för behandlingseffekt (19, 20).

Andra områden som skiljer mellan inhalatorer är risk för fuktpåverkan på pulvret, behov av att skaka inhalatorn innan man laddar dosen samt att inhalatorerna är olika känsliga för att hållas i precis rätt läge till dess att dosen är inhaled.

Soft mist inhalator (spraydimma)

SMI använder mekanisk energi för att generera partiklar med låg rörelseenergi, ett så kallat stående moln (20, 21). Principen är intressant då förutsättningen för att dra nytta av lugn inandning jämfört med så väl pMDI som DPI ökar. En skillnad jämfört med dessa är att generering av dosen tar längre tid. Mycket yttlig andning alternativt mycket dålig koordination mellan generering och andetag kan leda till att bara delar av dosen levereras som det

är tänkt. Det finns dock inte mycket stöd för att detta skulle vara ett problem. En begränsning är att det finns få läkemedel tillgängliga, och man kan behöva kombinera olika principer för inhalation.

Nebulisator

Nebulisering används inom akut- och intensivvårdsbehandling och i situationer där man av olika skäl väljer att gå utanför standarddos.

För suspensioner måste man beakta vilken typ av nebulisator som är användbar. Äldre system var ofta ineffektiva, doseringen tog lång tid och medförde stora förluster. Ny teknik med till exempel andningsaktivering har förbättrat situationen avsevärt men de nominella doserna är generellt väsentligt högre än vad som används för andra inhalatorer (4). Det finns också enstaka rapporter som hävdar att risken för återinläggning minskar om man i normalfallet använder motsvarande utrustning som patienten har hemma också vid eventuella akutbesök (22). Nebulisatorbehandling förutsätter att man kan behandla på plats, för bästa effekt förutsätts dessutom underhåll och service.

Det är inte någon fördel att använda oxygen till nebulisatorn (23).

Underhållsbehandling med nebuliserat långverkande antikolinergika (inte tillgängligt i Sverige) har rapporterats minska behov av vid behovs-medicinering (24–26). Det kan vara en hjälp för patienter med dålig inhalationsteknik (27). Denna patientgrupp har dessutom ofta samsjuklighet och kognitiv påverkan som till exempel ångest och depression (28). Patientgruppen med ångest och depression var i högre utsträckning dagliga rökare. Jämförelsegruppen



Nebulisatorbehandling förutsätter att man kan behandla på plats, för bästa effekt förutsätts dessutom underhåll och service.

utan sådana besvär hade större effekt på lungfunktion av nebuliserad LAMA (glykopyrrolat). Vad gäller livskvalitet (SGRQ) var tendensen den omvända. Det antyder att det kan finnas komponenter av placeboeffekt som påverkar olika grupper olika, vilket kan påverka utvärderingen av nebulisatorbehandling.

Studier baserade på akutmottagningar och inneliggande patienter är ofta mer fokuserade på vad som händer här och nu än på långsiktig hantering. En faktor kan här vara platsbrist eller kostnader för inneliggande vård. I intensivvård har till exempel nebulisering med tillägg av heparin till salbutamol rapporterats leda till minskat antal dagar i ventilator (29).

Utveckling av ny teknik med intelligenta, andningsstyrda, handhållna nebulisatorer och specialanpassade tillämpningar går fort framåt. Teoretiskt kan det finnas en fördel för vissa läkemedelsgrupper, särskilt vid ojämn ventilering, att täcka en större del av luftvägsträdet. Nebuliseringens plats i vård för astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom i öppenvård är ännu inte övertygande visad.



Tabell I. Modifierad efter Janson, C. & Svartengren, M. (30).

	Pulver (DPI)	Spray (pMDI)	Spraydimma (soft mist, SMI)	Nebulisering
Dosaktivering	Andningsdriven	Tryck på inhalator	Tryck på inhalator	Andningsdriven
Koordinationsförmåga dos och andning	Ej viktigt	Viktigt	Mindre viktigt	Ej viktigt
Optimal inhalationsteknik	Kraftfull inhalation	Långsam inhalation	Inte kritiskt, andetagets längd skall överstiga 1,2 sekunder från start av nebulisering	Långsam djup inhalation
Hålla andan efter inhalation	Ja, optimalt 5–10 sekunder efter inandning	Ja, optimalt 5–10 sekunder efter inandning	Inte nödvändigt då dosen genereras under inhalationen	Optimalt 5–10 sekunder efter varje andetag
Inhalationsflöde	Måste vara mer än 30 l/minut*	Inte kritiskt	Inte kritiskt	Inte kritiskt
Miljöaspekter	Inga drivgaser, lägre klimatpåverkan	Innehåller drivgaser, klimatpåverkan	Inga drivgaser, lägre klimatpåverkan	Relativt sett större förluster
Partikelstorlek	Varierande mellan beredningar och inhalator	Varierande mellan beredningar och inhalator	2–4 µm	Varierande mellan beredningar och utrustning, svårt att jämföra doser med annan inhalator
Skakas före användning	Inte nödvändigt med något undantag**	Ja för de flesta, men olika grad av påverkan	Inte nödvändigt	Nej, suspensioner fungerar inte i all utrustning, kontrollera rekommendationer
Läkemedelsklasser som förekommer	Alla	Alla	LAMA, LABA, LAMA/LABA	Vanligen helt generisk, kontrollera rekommendation
Förvaring/fukt	Vissa fuktkänsliga	Inget stort problem	Inget stort problem	Skötsel och underhåll
Inhalatorns läge kritisk för dosering	Ja, vid laddning och efter laddad dos	Nej	Nej	Ja
Övriga fördelar och nackdelar	Andetaget inducerar dosering	Spray med spacer underlättar koordinering och kan ges till patienter med svårighet att medverka	Få läkemedel; får vanligen kombineras med annan inhalationsteknik. Kan ges med spacer.	Prestanda kan påverkas över tid. Kan vara mindre lätt att ta med sig. Många inhalationer med olika andningsdjup kan täcka större yta vid ojämn ventilation.***

Modifierad efter Janson, C. & Svartengren, M.

DPI (dry powder inhaler) = pulverinhalator, pMDI (pressurised metered dose inhaler) = sprayinhalator, SMI (soft mist inhaler) = spraydimma,

LAMA = långverkande muskarinantagonist, LABA = långverkande beta-2-receptoragonist

* Flera studier har visat att en överväldigande majoritet klarar dessa inhalationsflöden.

** Med något undantag som inhalatorn Easyhaler.

Referenser

1. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005;127(1):335-71.
2. Aggarwal B, Gogtay J. Use of pressurized metered dose inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: review of evidence. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(3):349-56.
3. Maazuddin M, Hazari MAH, Hasan A, Javeedullah M, Nasir Mohiuddin M, Baig MMA. Training in the use of inhalation devices and respiratory improvement in asthma and copd patients: A before-after experimental study. *Pharmanest*. 2014;5(5):2314-20.
4. Bonini M, Usmani OS. The importance of inhaler devices in the treatment of COPD. *COPD Research and Practice*. 2015;1(1).
5. Melani AS, Paleari D. Maintaining Control of Chronic Obstructive Airway Disease: Adherence to Inhaled Therapy and Risks and Benefits of Switching Devices. *Copd*. 2016;13(2):241-50.
6. Sriram KB, Percival M. Suboptimal inhaler medication adherence and incorrect technique are common among chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chron Respir Dis*. 2016;13(1):13-22.
7. Price D, Keininger DL, Viswanad B, Gasser M, Walda S, Gutzwiller FS. Factors associated with appropriate inhaler use in patients with COPD - lessons from the REAL survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:695-702.
8. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Kontinuitet i vården [Internet]. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2021 [Available from: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/kontinuitet-i-varden/>].
9. Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, Vázquez-Niebla JC, Mohammed J, Nuñez A, et al. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. *Eur Respir Rev*. 2021;30(160).
10. Gu YL, Pang J, Sun ZX, Hu J, Sun Y, Wu XW, et al. Comparative efficacies of nebulized budesonide and systemic corticosteroids in the treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(3):419-29.
11. Barjaktarevic IZ, Milstone AP. Nebulized Therapies in COPD: Past, Present, and the Future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1665-77.
12. Fadda V, Maratea D. Long-term outcomes in chronic obstructive pulmonary disease patients: exploring the effects of inhalatory devices and their influence on the outcome. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:87-95.
13. Koehorst-ter Huurne K, Movig K, van der Valk P, van der Palen J, Brusse-Keizer M. The influence of type of inhalation device on adherence of COPD patients to inhaled medication. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016;13(4):469-75.
14. Kaplan A, Price D. Matching Inhaler Devices with Patients: The Role of the Primary Care Physician. *Can Respir J*. 2018;2018:9473051.
15. Darbà J, Ramírez G, Sicras A, Francoli P, Torvinen S, Sánchez-de la Rosa R. The importance of inhaler devices: the choice of inhaler device may lead to suboptimal adherence in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2335-45.
16. Bjerner L. The importance of continuity in inhaler device choice for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2014;88(4):346-52.
17. Braidó F, Lavorini F, Blasi F, Baiardi I, Canonica GW. Switching treatments in COPD: implications for costs and treatment adherence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2601-8.
18. Wynnes S, Nicholas KA. The climate mitigation gap: education and government recommendations miss the most effective individual actions. *Environmental Research Letters*. 2017;12(7):074024.
19. Cataldo D, Hanon S, Peché RV, Schuermans DJ, Degryse JM, De Wulf IA, et al. How to Choose the Right Inhaler Using a Patient-Centric Approach? *Adv Ther*. 2022;39(3):1149-63.
20. Singer D, Bengtson LGS, Elliott C, Buikema AR, Franchino-Elder J. Healthcare Resource Utilization, Exacerbations, and Readmissions Among Medicare Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease After Long-Acting Muscarinic Antagonist Therapy Initiation with Soft Mist versus Dry Powder Inhalers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:3239-50.
21. Dahl R, Kaplan A. A systematic review of comparative studies of tiotropium Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with chronic obstructive pulmonary disease: does inhaler choice matter? *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):135.
22. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2013(9).
23. Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, Shirtcliffe P, Berry J, Fingleton J, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):157.
24. Donohue JF, Ozol-Godfrey A, Goodin T, Sanjar S. The Effect of Baseline Rescue Medication Use on Efficacy and Safety of Nebulized Glycopyrrolate Treatment in Patients with COPD from the GOLDEN 3 and 4 Studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:745-54.
25. Pleasants RA, 2nd. Glycopyrrolate/eFlow CS: The First Nebulized Long-Acting Muscarinic Antagonist Approved to Treat Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Pharmacother*. 2019;53(3):285-93.
26. Mahler DA, Ohar JA, Barnes CN, Moran EJ, Pendyala S, Crater GD. Nebulized Versus Dry Powder Long-Acting Muscarinic Antagonist Bronchodilators in Patients With COPD and Suboptimal Peak Inspiratory Flow Rate. *Chron Obstr Pulm Dis*. 2019;6(4):321-31.
27. Dailey PA, Shockley CM. Review of aerosol delivery in the emergency department. *Ann Transl Med*. 2021;9(7):591.
28. Hanania NA, Yohannes AM, Ozol-Godfrey A, Tocco M, Goodin T, Sharma S, et al. Improvement in Lung Function and Patient-Reported Outcomes in Patients with COPD with Comorbid Anxiety and Depression Receiving Nebulized Glycopyrrolate in the GOLDEN 3 and 4 Studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:865-75.
29. Ashoor TM, Hasseb AM, Esmat IM. Nebulized heparin and salbutamol versus salbutamol alone in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation: a double-blind randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol*. 2020;73(6):509-17.
30. Janson C, Svartengren M. Choosing the right inhaler. 2021. In: *Global Atlas of Asthma* [Internet]. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Available from: <https://eaaci.org/documents/focusmeetings/ISAF2021/AsthmaAtlas%20II%20v1.pdf>.