

# Information från Läkemedelsverket

ÅRGÅNG 20 • NUMMER 2 • APRIL 2009

## Farmakologisk behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) – ny rekommendation ..... 12

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är en inflammatorisk luftrörs-/lungsjukdom, som oftast är en följd av kronisk tobaksrökning. KOL är i de allra flesta fall möjlig att förebygga och kan även behandlas med gynnsam effekt hos många patienter.



Foto: Sjöberg Bild

*Idag cool, i morgon KOL. Tobaksrökning är den dominerande orsaken till KOL. Rökstopp har därför första prioritet.*

## Förbud mot solkrämer med zinkoxid som solskyddsämne ..... 4

Läkemedelsverket har beslutat att tio företag som marknadsför solskyddsprodukter som innehåller zinkoxid som UV-filter inte längre får sälja dessa produkter. Anledningen är att användning av zinkoxid för att skydda huden mot UV-strålning inte är tillåten enligt gällande lagstiftning.

## Tre av fyra granskade reklamärenden i strid med läkemedelslagen ..... 6

Under 2008 granskade Läkemedelsverket 106 marknadsföringsärenden. Av dessa bedömdes 67 ärenden strida mot kraven i läkemedelslagen.

## Referat från Läkemedelsriksdagen 2009 ..... 7

Läkemedelsriksdagen 2009 hade titeln "Prioriteringar inom läkemedelsbehandling och läkemedelsanvändning" och var uppbyggd kring fyra debatter: läkarens perspektiv, patientens perspektiv, hälsoekonomi och juridik.

## Biverkningsnytt ..... 82

### Ökat antal fall av laktatacidos under behandling med metformin

Under de senaste sju till åtta åren har antalet förfrågningar till Giftinformationscentralens telefonjour rörande kroniska intoxikationer med metformin mångdubblats. I de flesta fall har komplikationen uppstått under pågående normaldosering.

### Allvarliga leverbiverkningar kopplas till kosttillskottet Fortodol

Läkemedelsverket varnar för det örtbaserade kosttillskottet Fortodol. Preparatet har visat sig innehålla läkemedelssubstansen nimesulid och misstänks ligga bakom dödsfall och fall av leversvikt i Sverige och Norge.

### Försäljningstillståndet för Raptiva återkallas tills vidare

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA rekommenderar att försäljningstillståndet för Raptiva (efalizumab) återkallas tills vidare.

## TLV informerar ..... 85

# Innehåll

## Observanda

Förbud mot solkrämer med zinkoxid som solskyddsämne .....	4
Läkemedelsverket polisanmäler tio webbplatser .....	5
Vetenskapliga grunden till godkännanden finns att läsa i EPAR .....	5
Tre av fyra granskade reklamärenden i strid med läkemedelslagen .....	6
Läkemedelsriksdagen 2009 .....	7

## Farmakologisk behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

– Ny rekommendation .....	13
– Bakgrundsdocumentation .....	29

## Biverkningsnytt

Ökat antal fall av laktatacidos under behandling med metformin .....	82
Allvarliga leverbiverkningar kopplas till kosttillskottet Fortodol .....	83
Försäljningstillståndet för Raptiva återkallas tills vidare .....	84
Brev till hälso- och sjukvården på Läkemedelsverkets webbplats .....	84

## Tandvårds- och läkemedels-

förmånsverket TLV informerar .....	85
------------------------------------	----



**LÄKEMEDELVERKET**  
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

### Information från Läkemedelsverket

Box 26, 751 03 Uppsala

Telefon 018-17 46 00

Telefax 018-54 85 66

E-post: [tidningsredaktion@mpa.se](mailto:tidningsredaktion@mpa.se)

Ansvarig utgivare:

Christina Rångemark Åkerman

### Redaktion:

Fredrik Brounéus, Kristina Bergström,  
Christina Brandt, Christina Hamblin och  
Martina Tedenborg

Ytterligare exemplar kan rekvideras från:

Kommunikationsenheten,  
Medicinsk information

# Rapportera läkemedelsbiverkningar och medicintekniska olyckor och tillbud!

Blanketter för rapportering av läkemedelsbiverkningar hos människa och djur, samt för medicintekniska olyckor och tillbud finns att ladda ner från Läkemedelsverkets webbplats [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

The screenshot shows the homepage of Läkemedelsverket (Medical Products Agency). The header includes the agency's logo and name, a navigation menu with links like 'Startsida', 'Anpassa', 'Lättläst', 'Webbkarta', and 'Kontakta oss', and a search bar. The main content area features a large banner with a group of people and a dog, followed by a welcome message and a description of the agency's mission. Below this, there are two columns of text: 'Läkemedelsverket polisanmäler tio webbplatser' and 'Allmänheten kan rapportera biverkningar'. The right sidebar contains a 'NYHETER' (News) section with several headlines and dates, and a 'GENVÄGAR' (Shortcuts) section with links to specific regulations and products.

**LÄKEMEDELVERKET**  
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Startsida | Anpassa | Lättläst | Webbkarta | Kontakta oss

**HÄLSO- & SJUKVÅRD**  
ALLMÄNHET  
FÖRETAG  
PRESS

Om Läkemedelsverket  
Lagar & regler  
Arbeta hos oss

**Välkommen till Läkemedelsverket**

Läkemedelsverket har ansvar för godkännanden och kontroll av läkemedel, naturläkemedel och medicintekniska produkter. Vår uppgift är att se till att den enskilda patienten och hälso- och sjukvården får tillgång till säkra och effektiva produkter och att dessa används ändamålsenligt och kostnadseffektivt.

Läs mer om Läkemedelsverkets verksamhet:

- Läkemedel, medicinteknik, kosmetika, teknisk sprit m m

**Läkemedelsverket polisanmäler tio webbplatser**

Kriminaliteten med läkemedel på nätet ökar kraftigt. Läkemedelsverket polisanmäler tio webbplatser som sålt potensmedel och örtpreparat som vid en analys visat sig innehålla läkemedelssubstans. I flera fall i mycket höga doser.

**Läkemedelsverket**

**Allmänheten kan rapportera biverkningar**

Det finns en e-tjänst där du som patient och konsument kan rapportera biverkningar av läkemedel och naturläkemedel. När allmänheten rapporterar biverkningar presenteras en delvis annorlunda bild jämfört med sjukvårdens rapportering. De första 200 rapporterna om biverkningar visar att de kan komplettera sjukvårdens

**NYHETER**

- Referat från Läkemedelsriksdagen 2009  
den 25 mars 2009
- Läkemedelsproduktion i lågkostnadsländer – drabbas miljön?  
den 23 mars 2009
- Krav för att ansöka om tillstånd för apotek – föreskrifter på remiss  
den 18 mars 2009
- Läkemedelsverket deltar i riksdagens öppna utfrågning om apoteksmarknaden  
den 18 mars 2009

Alla nyheter  
Prenumerera på nyheter

**GENVÄGAR**

- Godkännanden nr 9, 2009 (09-03-13)
- Nikotinläkemedel – försäljning och tillsyn

**Om innehållet**

Läkemedelsverkets rekommendationer om läkemedel är generella. Frågor som rör enskilda patienters behandling ska främst avgöras av ansvarig läkare.

## Förbud mot solkrämer med zinkoxid som solskyddsämne

Läkemedelsverket har beslutat att tio företag som marknadsför solskyddsprodukter som innehåller zinkoxid som UV-filter inte längre får sälja dessa produkter. Anledningen är att användning av zinkoxid för att skydda huden mot UV-strålning inte är tillåten enligt gällande lagstiftning.

Under 2008 har Läkemedelsverket utrett förekomsten av zinkoxid som UV-filter i solskyddsprodukter på den svenska marknaden. Information om pågående utredning publicerades den 28 maj 2008. Läkemedelsverket har kontaktat de företag som anmält tillverkning eller införsel av solskyddsprodukter till Läkemedelsverkets kosmetikaregister, totalt 105 företag. 80 företag svarade att deras produkter inte innehåller zinkoxid. Bland de återstående 25 företagen har 15 slutat med försäljningen av produkter som innehöll zinkoxid.

Läkemedelsverket har utrett varför zinkoxid ingår i solskyddsprodukterna från de tio företag som har kvar produkter med detta innehåll på den svenska marknaden. Efter genomgång av dokumentation som företagen redovisat bedömer Läkemedelsverket att den zinkoxid som ingår i produkterna används för att skydda huden mot UV-strålning. Detta är inte tillåtet enligt gällande svenska bestämmelser och EU-lagstiftning. Läkemedelsverket har därför beslutat att dessa tio företag inte längre får sälja de granskade solskyddsprodukterna som innehåller zinkoxid. Beslutet gäller specifikt de produkter som framgår av bifogad lista. Andra produkter från företagen berörs inte.

Ämnen som ska användas i solskyddskrämer för att skydda huden mot solens skadliga UV-ljus ska i förväg granskas och godkännas, så att de inte innebär någon hälsorisk för konsumenten. Zinkoxid finns inte på den lista över UV-filter som är godkända för användning som skydd av huden. Detta beror på att den vetenskapliga kommitté inom EU som bedömer vilka ämnen som är lämpliga att använda som UV-filter, ännu inte gjort någon slutlig bedömning av om zinkoxid är oskadligt att använda i syfte att skydda huden mot UV-strålning.

Zinkoxid kan användas i andra funktioner än som UV-filter och i andra slags produkter än solskyddsprodukter. Som exempel kan nämnas zinkoxid som vitt färgämne. Sådan användning berörs inte av saluförbuden eller ovan nämnda utredning inom EU.

På kosmetikaprodukter finns en fullständig innehållsdeklaration utan att det nämns vilken funktion de olika ämnena har. Därför kan det vara svårt att på egen hand kontrollera vilka ämnen i produkterna som används för att skydda huden mot UV-strålning. Om man vill ta reda på detta måste man fråga tillverkaren eller leverantören.

### Företag och produkter som berörs av besluten:

Företagsnamn	Berörda produkter
11 Group AB	ZO1 Sport Aqua Skin Shield SPF 30+ ZO1 Tinted Lip and Cheek balm SPF 30+
Arronet Production AB	Sun Cream SPF 15 och 30 Sun Milk SPF 10 och 30 Sun stick, lip balm, SPF 20
Dermarome Stockholm AB	md formulations Total Protector SPF 15 md formulations Total Protector SPF 30 Priori Radical Defens SPF 30
LR Health & Beauty Sverige AB	Aloe Vera Sun Care Sun Cream SPF 50
PreSwede AB	Sunprotect Base Milk SPF 32
Superb Trading i Sverige AB	SPF 30+ For Children
Marja Entrich AB	Biobrun SPF 15
Aco Hud Nordic AB	ACO Barn Sollotion SPF 15 och SPF 25
CCS Clean Chemical Sweden AB	CCS Sun Face Cream SPF 30 CCS Sun Body Cream SPF 25 Bamse Solkräm SPF 30 Bamse Sollotion SPF 20 Bamse Solstick SPF 30 Oliva Sun Body Spray SPF 10
Lesley Cosmetics AB	Mary Kay Tinted Moisturizer With Sunscreen SPF 20, Mary Kay Lip Protector Sunscreen SPF 15, Time Wise Day Solution Sunscreen SPF 25 Time Wise Age-Fighting Moisturizer Sunscreen SPF 15

## Läkemedelsverket polisanmäler tio webbplatser

Kriminaliteten med läkemedel på nätet ökar kraftigt. Läkemedelsverket polisanmäler tio webbplatser som sålt potensmedel och örtpreparat som vid en analys visat sig innehålla läkemedelssubstans. I flera fall i mycket höga doser.

– Nära hälften av de lusthöjande preparaten i vår undersökning innehöll samma substanser som receptbelagda potensläkemedel, säger Kerstin Hjalmarsson på Läkemedelsverket.

Kerstin Hjalmarsson är chef för en grupp på Läkemedelsverket som bekämpar kriminaliteten på nätet. Målet är att skydda svenskar från skada på grund av läkemedel med osäkert innehåll som de beställt på internet.

– Vi visste redan att mer än hälften av de läkemedel som säljs av okända webbplatser är falska och undermåliga. Nu ser vi att örtpreparat kan innehålla mer än bara örter, säger hon.

De polisanmälda webbplatserna vänder sig till svenskar och beskriver sina produkter på svenska. Flera av anmälningarna rör potensmedlet Kamagra som marknadsförs som en Viagra-kopia.

I fallet med de tio polisanmälda webbplatserna som sålt potensmedel och örtpreparat spetsade med läkemedelssubstans, ingår preparatet Viamax Sensitive Desire. Det marknadsförs till kvinnor som lusthöjande. Medlet visade sig vid en analys innehålla tadalafil som är den aktiva läkemedelssubstansen i potensläkemedlet Cialis som är utprovat för män. På förpackningen finns en rekommendation som skulle innebära att en kvinna får fem gånger normaldosen för en man.

För Läkemedelsverket är polisanmälningar ett sätt att bekämpa den här brottsligheten.

– Vi jobbar också med upplysning så att människor förstår att de inte kan veta vad de får hem i brevlådan när de köper från de okända webbplatserna, säger Kerstin Hjalmarsson.

Brottsligheten på internet när det gäller läkemedel ökar kraftigt. Enligt WHO, världshälsoorganisationen, kommer det globala marknadsvärdet av falska läkemedel att uppgå till 600 miljarder år 2010. Det är en ökning med mer än 90 procent sedan 2005.

– Många olagliga internetapotek har kopplingar till den organiserade brottsligheten. De marknadsför webbplatserna med spam till miljontals e-postadresser över hela världen, säger Kerstin Hjalmarsson.

Cecilia Fant, kriminalinspektör och nätspanare, säger att polisen ser en kraftig ökning av brottsligheten med läkemedel.

– De kriminella sysslar med sådant som ger pengar helt enkelt. Många har kanske sysslat med narkotika och steroider och har upparbetade kanaler, de vet hur man säljer saker. De köper upp substanser i länder där det är möjligt och har illegala laboratorier med tillverkning, säger Cecilia Fant.

Falska mediciner kan innehålla fel läkemedelssubstans, ingen läkemedelssubstans, olika föroreningar eller rätt läkemedelssubstans men i felaktig dos så att konsumenten riskerar att feldosera.

## Vetenskapliga grunden till godkännanden finns att läsa i EPAR

Den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMEA, publicerar i så kallade European Public Assessment Reports (EPAR) den vetenskapliga grunden till varför ett läkemedel godkännts. Dokumentet publiceras i anslutning till att EU-kommissionen formellt godkännt läkemedlet för försäljning.

I rapporten redovisas den dokumentation som företaget skickat in och hur den bedömts av läkemedelsmyndigheterna, med undantag av kommersiellt konfidentiell information (till exempel information om tillverkning). Detta är ett mycket värdefullt komplement till den ofta sparsamma dokumentation som finns publicerad då läkemedlet godkänns.

EPAR uppdateras kontinuerligt med information som till exempel rör biverkningar och ändrade indikationer.

### EPAR och PAR

- EPAR publiceras på EMEAs webbplats ([www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)) för läkemedel som godkännts i en central procedur.
- På motsvarande sätt publiceras på Heads of Medicines Agencies (samlingsorganisationen för Europas läkemedelsmyndigheter) webbplats ([www.hma.eu](http://www.hma.eu)) så kallade Public Assessment Reports (PAR) för läkemedel som godkännts i de två andra EU-procedurerna: ömsesidigt godkännande (Mutual Recognition) och decentraliserad procedur (Decentralised Procedure).
- PAR för nationellt godkända läkemedel kan hittas på Läkemedelsverkets webbplats ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

## Tre av fyra granskade reklamärenden i strid med läkemedelslagen

Under 2008 granskade Läkemedelsverket 106 marknadsföringsärenden. Av dessa bedömdes 67 ärenden strida mot kraven i läkemedelslagen. Antalet granskade ärenden har de senaste åren ökat påtagligt, ett resultat av den intensifierade tillsyn som Läkemedelsverket bedriver.

De ändringar som genomfördes i läkemedelslagen i maj 2006 och grundar sig på EU-direktiv, medförde bland annat ett ökat tillsynsansvar för Läkemedelsverket när det gäller marknadsföring av läkemedel. Idag granskar Läkemedelsverket marknadsföringsaktiviteter i samtliga medier (till exempel Internet, radio, TV, dags- och veckopress, facktidsskrifter).

### Tre av fyra strider mot läkemedelslagen

Av de 106 aktiviteter som Läkemedelsverket på eget initiativ och efter inkomna anmälningar granskat har 67 ärenden resulterat i brev till företagen med påpekanden om att marknadsföringen inte överensstämmer med kraven i läkemedelslagen.

Överträdelsena utgörs ofta av påståenden om produktens egenskaper som saknar stöd i de uppgifter som anges i den officiella produktinformationen (SPC, motsvarande FASS-text). Det är också vanligt att det inte tydligt framgår att produkten är ett läkemedel. Ibland saknas information som är av särskild betydelse för allmänheten, till exempel restriktioner för barn eller att man behöver kontakta läkare innan man påbörjar behandlingen.

Vanligtvis har företaget ändrat eller avslutat marknadsföringen. 17 ärenden har emellertid resulterat i vitesföreläggande. Om företaget inte följer vitesföreläggandet kan domstol komma att döma ut vitet efter ansökan av Läkemedelsverket.

Läkemedelsverket har under 2008 även anmält 15 ärenden till Nämnden för bedömning av läkemedelsreklam (NBL).

### Industrins egen övervakning fungerar väl

Övervakningen av läkemedelsreklamen har traditionellt skötts av läkemedelsindustrins egna organ: NBL och IGM (Informationsgranskningsmannen). Dit har branschen själv, samt Läkemedelsverket, anmält reklam som kan tänkas strida mot regelverket. Även Svensk egenvård har system för egenrapportering.

Egenrapporteringssystemen fungerar väl och Läkemedelsverket ser det som fortsatt angeläget att branschen aktivt deltar i övervakningen av läkemedelsreklamen.

Läkemedelsverket kan dock agera på egen hand om något företag inte rättar sig efter branschens eget system.

	Antal ärenden	Påpekande till företaget	Vitesföreläggande	Anmälan till NBL
2006	29	24	2	4
2007	71	39	7	24
2008	106	67	17	15



# Läkemedelsriksdagen 2009

## Prioriteringar inom läkemedelsbehandling och läkemedelsanvändning

Läkemedelsriksdagen 2009, den tredje i ordningen, hölls på City Conference Center i Stockholm den 22 januari. Ungefär hälften av deltagarna var från läkemedelsindustrin och hälften från kommuner, myndigheter och landsting. Riksdagen var uppbyggd kring fyra debatter, var och en med en kort inledning. Speciellt inbjudna var socialminister Göran Hägglund samt Sir Michael Rawlins, ordförande för National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), London. I anslutning till debatterna, som leddes av moderatorn Greger Hatt, genomfördes ett antal mentometeromröstningar kring aktuella frågor. Här kommer en direktrapport från kammaren.

Socialminister Göran Hägglund inledde Läkemedelsriksdagen 2009 med att konstatera att sjukvårds- och läkemedelsfrågor naturligt ligger högt upp på regeringens agenda.

– Dessa frågor är naturligtvis väldigt viktiga för människors välbefinnande, men det är också väldigt viktigt ur ekonomisk synvinkel hur vi hanterar dem, säger han.

Läkemedelsriksdagens beslut ser han som värdefull information i det fortsatta politiska arbetet.

– Riksdag och regeringen behöver ta in kunskap från kloka människor som är verksamma på olika områden och det som ni säger kommer att spela en roll i vårt arbete. Jag är säker på att riksdagens ledamöter är lyhörda för alla kloka tankar och synpunkter. Sedan kan det ju vara så att man inte hamnar på samma uppfattning ändå. Men den som tror sig kunna allt på detta område är faktiskt illa ute, säger Göran Hägglund.

Regeringens prioriteringar på läkemedelsområdet just nu, vid sidan om omregleringen av apoteksmarknaden, fokuseras främst på forskning, antibiotikaresistens och patientsäkerhet.

När det gäller regeringens stora forskningssatsning på fem miljarder fram till 2012 kan medicinen räkna med en relativt stor bit av kakan.

– Totalt avsätts över en halv miljard till forskning om olika sjukdomar, vi gör stora satsningar på områden som molekylär biovetenskap, epidemiologi, stamceller och regenerativ medicin. Vi gör också riktade satsningar till några särskilda sjukdomar. Till dem hör cancer, Alzheimers sjukdom och diabetes, säger Göran Hägglund.

Under Sveriges ordförandeskap i EU det andra halvåret 2009 kommer regeringen fortsätta ett europeiskt samarbete mot antibiotikaresistens. Göran Hägglund flaggade för att Sverige som ordförandeland kommer att visa ett särskilt intresse för läkemedelsindustrins forskningsinsatser.

– Jag vill uppmana industrin att satsa på utveckling av nya antibiotika. När de antibiotika som vi använder idag inte längre fungerar så kommer detta att utgöra ett enormt hot mot mänskligheten i alla delar av världen, säger han.

En annan hjärtefråga för regeringen är patientsä-

kerheten. Göran Hägglund menar att en journal som är tillgänglig för alla vårdgivare är ett viktigt steg i patientsäkerhetsarbetet. Och att det snart kan bli verklighet.

– Jag vill ha det så att journalen följer patienten. Oavsett vilken vårdgivare jag uppsöker så ska den vårdgivaren kunna ta upp min journal på skärmen och se vilken situation jag befinner mig i. Det kommer att leda till att vi räddar liv, säger han.

### Debatt 1, Läkarens perspektiv

#### Vården behöver effektiviseras för att ge tid för kommunikation

– Det tar i snitt 18 sekunder innan en läkare avbryter sin patient och tar över samtalet vid en konsultation.

Det säger Cecilia Björkelund, professor i allmänmedicin vid Göteborgs universitet och distriktsläkare i Strömstad. Det duger inte, menar hon.

– Det tar två minuter för patienten att förklara och beskriva sina farhågor, föreställningar och förväntningar. Ge patienten den tiden, säger hon.

Hon menar att Sveriges läkarkår måste anamma begreppet patientcentrerad kommunikation och låta patienterna få tid att förklara sina tankar kring sin sjukdom och behandling.

– Det finns bra forskning som stödjer att det leder till att fler patienter tar sina mediciner på rätt sätt om vi har tid att anpassa informationen efter patientens behov. Man kan också visa bättre effekt på blodtrycks- och diabetesbehandling, mindre smärtstillande medel, nöjdare patienter och kortare sjukskrivningar, säger hon.

Och hon får medhåll från flera av paneldeltagarna.

– Jag tror att tiden med patienten är central, säger till exempel Eva Nilsson Bågenholm, ordförande i Sveriges läkarförbund.

#### Journalsystem stjäl tid

Men det finns många tidstjuvar i läkarens vardag. En av dem är landstingens virrvarr av journalsystem som både försvårar beslutsfattandet och tar onödig tid.

– På sikt är jag helt övertygad om att vi kommer att bara ha en journal till varje patient, men än så länge är

vi inte där utan nu har vi väldigt krångliga IT-system som verkligen stjälar tid från patientmötet, säger Eva Nilsson Bågenholm.

Lars-Erik Holm, generaldirektör vid Socialstyrelsen, menar att det är märkligt att Sverige fortfarande inte har löst dessa problem.

– Sverige är ju inte större än en europeisk storstad och vi har inte kommit längre än så här. Det är beklagligt, säger han.

Därför är det nödvändigt att skapa användarvänliga system i en nationell IT-struktur som gör att patientens information är lätt åtkomlig vid alla läkar-kontakter oavsett var i Sverige det sker, menar han. Det skulle frigöra tid för patientmötet.

Och här menar Lars-Erik Holm att landsting och kommuner inte har tagit sitt ansvar.

– Det finns för många småpåvar som styr utvecklingen utifrån olika intressen när det egentligen är så att vi alla vill ha ett enhetligt IT-system som utgår från användarnas behov. Jag förstår inte att det ska vara så svårt, säger han.

En annan sak som upplevs som att det stjälar tid från patientmötet är kommunikationen mellan sjukvården och apoteket.

– Vi bör ha ett gemensamt IT-system, en databas som är gemensam. Vi måste anpassa oss efter varandra, säger Cecilia Björkelund.

Dagens läkemedelsförteckning är ett steg på vägen, menar läkarna, men den är inte tillräcklig vare sig i tillförlitlighet eller i funktionalitet.

– Ibland kan listan vara helt inaktuell eftersom det inte står något om utsättningar, säger Cecilia Björkelund.

– Det tar mig ett par minuter att få fram läkemedelsförteckningen. Jag vill ha en läkemedelsjournal direkt i min journal där jag kan se vad som är förskrivet av olika läkare. Läkemedelsförteckningen är väl bra, men det är inte det vi behöver. Vi behöver något väldigt mycket mer. Det ska vara ett enkelt system där jag kan få fram all information jag behöver väldigt snabbt, säger Eva Nilsson Bågenholm.

### För lite utbildning

Eva Nilsson Bågenholm menar också att landstingen måste satsa betydligt mer på medicinsk vidareutbildning, både generellt och specifikt när det gäller läkemedel.

– Vi måste naturligtvis få opartisk läkemedelsutbildning. Vi måste få diskutera läkemedelsfrågor fritt från industriintressen, säger Eva Nilsson Bågenholm.

Läkarförbundet gör årliga enkäter som undersöker förekomsten av fortbildning bland läkarna och de visar en märklig snedfördelning.

– De läkare som har en väldigt bredd på sin förskrivning, det vill säga allmänläkarna, har minst fortbildning av alla läkare, i snitt sex dagar per år. Och det räcker inte, säger Eva Nilsson Bågenholm.

Lars-Erik Holm menar att det finns brister både

i fortbildning och grundutbildning av läkarna som påverkar förskrivningen bort ifrån ett optimalt läge.

– Med tanke på läkemedlens centrala roll i behandlingsarsenalen så har vi läkare alldeles för lite kompetens och vi får för lite utbildning, säger Lars-Erik Holm.

– Vi behöver också en oberoende och opartisk fortbildning som är värd namnet, något vi inte har idag, säger han.

Det tillsammans med ett förskrivarstöd som visar en aktuell förteckning över patientens samtliga läkemedel förskrivna av alla doktorer skulle kunna minska risken för felmedicinering. Särskilt av äldre som ofta har många läkemedel.

– Jag ser läkemedelshandling hos äldre som det största problemet idag där vi förorsakar så mycket onödigt lidande hos gamla människor, när man med väldigt enkla åtgärder skulle kunna minska detta, säger Lars-Erik Holm.

Med fullständig information om patientens läkemedelsförskrivningar kan ett annat ansvar utkrävas av läkaren.

– Har man en samlad förteckning av alla läkemedel är det också rimligt att den förskrivande läkaren får ta ansvar för alla läkemedlen som står där. Det sker inte idag. Den senast förskrivande läkaren tar inte ansvar för den samlade medicineringen, säger han.

### Den fria förskrivningsrätten kvar

En sak som läkarna efterfrågar för att kunna styra sin egen förskrivning är lättillgänglig förskrivningsstatistik med återkoppling på sitt eget agerande.

– Vi vet att sådan återkoppling kan förändra förskrivningsmönstret och göra att vi bättre anpassar oss efter ny kunskap, säger Cecilia Björkelund.

Men landstingen bedriver en ojämnhet om läkarnas öron och förskrivningsbeteende, konstaterar Anders Hernborg, allmänläkare och informationsläkare i läkemedelskommittén i Halland.

– Läkemedelsindustrin är betydligt skickligare än samhället på att påverka läkarnas förskrivning, så vi har mycket att lära av dem. De går ut och gör läkaren sedd och frågar hur det är med fruns golfhandikapp och sådant där. Och det är något att ta efter, säger Anders Hernborg lite raljerande.

Men han blir strax allvarig igen och föreslår ett mer utvecklat system med ekonomiska incitament för en effektivare läkemedelsanvändning.

– Jag tror att det behövs både piska och morot. Många länder har infört någon form av ekonomiska incitament. Man får avdrag om man inte följer terapirekommendationerna, inom rimliga gränser, eller bonus om man gör det, säger han.

Han menar att läkarna i Sverige inte sköter sitt jobb så bra som de borde.

– Läkarkåren har som kollektiv inte gjort sig förtjänt av en fri förskrivningsrätt. Istället slösar de bort ett par miljarder varje år. Det finns en besparingspotential i läkemedelsförskrivningen på i storleksordning



en eller annan miljard om man bara hade varit lite mer följsam mot rekommendationerna, säger han.

Anders Hernborg tar exemplet med blodfettsänkaren Lipitor som förskrivs för drygt 100 miljoner kronor per år trots att samma effekt kan fås av generiskt simvastatin till en tiondel av kostnaden.

– Vi skulle alltså kunna spara en 100 miljoner direkt i ett nafs. Det anser inte jag vara att göra sitt jobb och ta sitt samhällsansvar, säger han.

Men den fria förskrivningsrätten försvaras omedelbart av Läkarförbundets ordförande.

– Jag håller med Anders om att det finns många saker som läkare skulle kunna göra bättre när det gäller förskrivningen, men jag tror definitivt inte att man kommer åt det genom att inskränka den fria förskrivningsrätten, säger Eva Nilsson Bågenholm.

– Landstingen måste se till att läkarna får bättre fortbildning när det gäller läkemedel så att vi inte bara förlitar oss på läkemedelsindustrin, för det tror jag är den främsta anledningen till att det ser ut som det gör. Det måste bli en balans så att vi får bättre möjligheter att kunna göra ett bra val, säger hon.

Och inte heller Läkemedelsriksdagen menade att en inskränkning i förskrivningsrätten var rätt väg att gå för att öka kvaliteten i behandlingen. Två tredjedelar var emot inskränkningar i förskrivningsrätten när frågan ställdes.

### Ja till generisk förskrivning

Dåliga datasystem utan fullständiga läkemedelsjournaler och mängder av olika generiska preparat är en orsak till en ineffektiv läkemedelsbehandling eftersom patienterna riskerar att få samma medicin i flera varianter.

– Jag har sett många patienter som har kommit in och stått på dubbelmedicinering. Ju sjukare man är och ju fler läkare man har desto lättare är det att detta inträffar, säger Cecilia Björkelund.

Problemet med dubbelmedicinering diskuterades ingående på Läkemedelsriksdagen.

Från åhörarplats ställer sig plötsligt professor Folke Sjökvist upp och håller ett brandtal för att införa generisk förskrivning.

– Det finns ett väldigt enkelt sätt att avhjälpa problemet med dubbelförskrivning och det är att införa generisk förskrivning. Det har vi pläderat för från kliniskt farmakologiskt håll i 30 år, tror jag, säger han.

Argumentet att de krångliga generiska namnen skulle vara för svåra för patienterna, menar han inte håller.

– Varför skulle inte denna bildade allmänhet som vi har kunna lära sig att säga diazepam istället för Valium när nästan alla som är intresserade av miljöfrågor kan säga vinylklorid, säger han.

Det skulle medföra många positiva saker, menade han.

– Diskussionen om olika generika och vad de innehåller behöver aldrig uppkomma och ta tid från pa-

tientmötet och dessutom sedan vålla kaos i patientleden.

Och han får medhåll av Eva Nilsson Bågenholm, ordförande i Läkarförbundet.

– Det är jättebra med generisk förskrivning. Jag tror att det är enda sättet att komma vidare för att använda de billiga generiska läkemedlen, säger hon.

I den påföljande röstningen svarade närmare tre fjärdedelar av den medverkande publiken ja på frågan om generisk förskrivning skulle införas.

– Därmed förklarar jag generisk förskrivning införd, avslutar moderatorn Greger Hatt.

## Debatt 2, Patientens perspektiv

### Patienten – en medproducent till sin egen hälsa

Anne Carlsson, ordförande i Reumatikerförbundet, beskriver hur Sveriges patienter idag vill ta ett större ansvar för sin sjukdom och behandling.

– Det är viktigt att vi patienter är pålästa och kunliga och att vi också tillåts vara det. En av de stora utmaningarna i sjukvården är att hitta ett system som kan stödja och göra patienterna mer delaktiga i behandlingen, säger hon.

Men så fungerar det inte idag, enligt henne. Läkaren är alltför ofta fortfarande en allvetande auktoritet som inte möter patienten. Hon tar genast till sig begreppet patientcentrerad kommunikation som Cecilia Björkelund presenterade tidigare.

– Att dialogen mellan patienten och läkaren fungerar är helt avgörande för resultatet av behandlingen, det vill vi bestämt hävda, säger hon.

Hon får stöd av Margareta Kristensson som är lektor i socialmedicin och folkhälsovetenskap vid Linköpings universitet och har ägnat mycket tid till patientmötet.

– Jag skulle vilja vända på perspektivet att patienten självklart är en underlägsen part till ett synsätt där patienten är en medproducent till sin egen hälsa. Då får man ett möte mellan två kompetenta och jämbördiga parter snarare än en hierarkisk ordning, säger hon.

Läkarens inställning till patienten är helt avgörande för hur mötet och kunskapsöverföringen ska fungera och här finns det en hel del att göra, menar Margareta Kristensson.

– Vi i vården måste diskutera attityder och människosyn mycket mer. Det är en lika grundläggande fråga som patientsäkerhet. Här behövs ett paradigmskifte i vården, säger hon.

Vissa läkare har redan denna syn. Anne Carlsson citerar en ”klok reumatolog” som säger: ”Den kunliga och medvetna patienten ska alltid ses som en resurs”.

Men Anne Carlsson menar också att nya positioner och ett nytt ansvar tillsammans med allt dyrare läkemedel också ställer nya krav på dagens och framtidens patienter.

– Vi patienter måste, i den mån vi kan och förstår,

göra någon form av motprestation som att förändra vår kost eller börja motionera för att vår behandling ska bli så effektiv som möjlig, säger hon.

Och i den frågan verkar hon tala för en majoritet bland Läkemedelsriksdagens deltagare som röstade för att dyra läkemedel skulle kunna villkoras på ett sådant sätt att patienten till exempel måste sluta röka för att få behandlingen.

Ingela Jersenius från Stockholms patientnämnd har erfarenhet från många patienter som har haft synpunkter på den vård de har fått. Och hon vill anknyta till läkarnas perspektiv och lyfta fram tiden som en av de viktigaste faktorerna för en effektivare läkemedelsanvändning.

– Många vill hemskt gärna kunna sitta kvar längre och kunna ställa följdfrågor, men också hinna reagera på den information man får, säger hon.

### **Bristande datahantering en patientrisk**

Även patienterna förundras över landstingens svårigheter att få till en enhetlig datahantering och ett enhetligt journalsystem.

– Det är väl ytterst märkligt att det inte ska gå att få fram en samlad patientjournal, det går ju att få fram allt annat i detta land. Vi vill ha systemet en patient, en journal, säger Anne Carlsson.

Hon ser den bristande datahanteringen som en klar säkerhetsrisk i vården och uppmanar Socialstyrelsens generaldirektör Lars-Erik Holm att ta tag i frågan.

En annan faktor som påverkar möjligheterna till en effektiv läkemedelsanvändning är tillgången till läkemedel. Och den är allt annat än rättvis i olika delar av landet, menar Anne Carlsson.

– Jag vill hävda att svensk hälso- och sjukvård inte alltid bygger på medicinska bedömningar utan är i högsta grad ojämnt fördelad, säger hon.

När det till exempel gäller biologiska läkemedel som används mot reumatism är skillnaden mycket stor kan hon visa. Mellan olika landsting skiljer andelen som får dessa medel mellan 74 och 172 per 100 000 invånare

– Dessa läkemedel är jättedyra, men för en stor grupp av våra medlemmar är de väldigt effektiva. Det gör också att behandlingen totalt sett blir kostnadseffektiv, säger hon.

## **Debatt 3, Hälsoekonomi**

### **Prioritering är en balansakt mellan effektivitet och rättvisa**

– Tanken att vi skulle kunna spendera hur mycket pengar som helst på hälso- och sjukvård är tyvärr inte genomförbar i praktiken. Istället måste vi se till att de resurser vi har tillgängliga för hälso- och sjukvård används på ett rationellt sätt, säger sir Michael Rawlins.

Han är ordförande i den brittiska myndigheten ”National Institute of Clinical Excellence”, NICE, som fungerar som en blandning av SBU och TLV som gör vetenskapliga utvärderingar av medicinska

behandlingar och bedömer om de är tillräckligt bra i förhållande till sitt pris för att användas på den brittiska marknaden. Ett godkännande från NICE innebär att ett läkemedel får användas inom den offentliga vården och ett avslag omöjliggör användning trots att preparatet är godkänt av det europeiska läkemedelsverket EMEA.

Rationell läkemedelsanvändning brukar definieras som rätt läkemedel till rätt patient i rätt dos till ett överkomligt pris.

– Mycket kraft har lagts på de tre första punkterna tidigare, men det är först de senaste tio åren som fokus har hamnat på kostnaden, säger Michael Rawlins.

NICE tittar på kostnadseffektiviteten av olika behandlingar för att avgöra vilka behandlingar som verkar vettiga att ta in i det brittiska systemet. Som en ungefärlig gräns för vad som anses acceptabelt använder de kostnaden 350 000 kronor (30 000 £) per kvalitetsjusterat levnadsår, så kallat QALY. Men det är ingen fast gräns eftersom det finns fler variabler än bara kostnadseffektiviteten att ta hänsyn till.

– Vi måste balansera mellan kostnadseffektivitet och rättvisa. Man kan försöka åstadkomma största möjliga nytta för det största antalet människor, men även det kan leda till orättvisor, säger Michael Rawlins.

Till exempel berättar han att NICE använder sig av en annan måttstock när det gäller livsförlängande behandling som tillåts kosta mer per QALY än andra behandlingar.

Detsamma gäller behandlingar för ovanliga sjukdomar där utvecklingskostnaderna blir mycket högre utslaget per behandling.

– Vi är beredda att betala mycket höga priser för ovanliga behandlingar, men då förväntar vi oss att läkemedelsföretagen erbjuder oss läkemedel mot vanliga sjukdomar till ett lägre pris än tidigare, säger Michael Rawlins.

Ett annat undantag är väldigt ovanliga sjukdomar där behandlingen kan kosta i storleksordningen tio gånger så mycket per QALY som NICE:s gräns för kostnadseffektivitet. För beslut kring sådana behandlingar har NICE inrättat ett medborgarråd som får avgöra vad som ska ingå i den offentliga vården eller inte.

– Sådana beslut ska inte vi fatta utan det måste de som äger hälso- och sjukvården göra – det brittiska folket alltså, säger Michael Rawlins.

### **Ingen vill ta ansvar för prioriteringarna i Sverige**

När kliniker och vårdcentraler spränger sina budgetar och tvingar landstingen till underskott och smärtsamma besparingar och när nya dyra läkemedel introduceras på helt olika sätt i olika landsting är det uppenbart att Sveriges hälso- och sjukvård behöver en tydlig prioritering. Men vem ska göra den?

Alla är överens om att de terapier som används ska vara kostnadseffektiva, men vad innebär det?

– Kostnadseffektivitet i den etiska plattformen som riksdagen har antagit handlar om att bejaka en häl-

soförbättring även om den kostar mer. Det vi har att hålla oss till är att det ska vara en rimlig relation mellan kostnad och hälsovinst, säger Per Carlsson, professor i hälsoekonomi vid Linköpings universitet och chef för Prioriteringscentrum.

– Men vad som är rimligt har ingen myndighet eller riksdag och regering formulerat exakt. Det återstår att komma fram till, säger han lite syrligt.

Per Carlsson har förutom sitt arbete vid Linköpings universitet en lång erfarenhet av att granska läkemedelsbehandling hälsoekonomiskt. Han har varit ledamot av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets, TLV, läkemedelsförmånsnämnd sedan starten, han har arbetat med prioriteringar i Socialstyrelsens nationella riktlinjer och varit verksam inom Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU, i tio år. Det ger honom en unik position och överblick.

– Jag har arbetat med prioriteringar och hälsoekonomi i över 30 år. Jag har både ett perspektiv från det lokala landstinget och ett statligt perspektiv. Och jag uppfattar det som att mycket av de frågor som nu kommer upp handlar om gränslinjen mellan den statliga nivån och verksamhetsnivån, säger han.

Att kliniker och sjukhus spenderar över sina budgetar eller stryper vården visar tydligt på bristerna i systemet.

– Jag menar att kostnadskontroll alltid måste vara överordnat kostnadseffektivitet. Alternativet är ju någon form av anarki. Problemet idag är ju att vi inte har ett budgetsystem som är tillräckligt flexibelt, säger han.

– Någon måste göra omfördelningen utifrån någon form av prioriteringsresonemang, säger han.

Men i Sverige pekar alla på varandra när prioriteringsfrågorna kommer upp. Ingen vill ta ansvaret, menar Per Carlsson och visar en gammal bild av satirtecknaren Poul Ströyer.

Per Carlssons uppfattning är att det är de medicinska företrädarna och inte politikerna som måste axla detta ansvar.

– Man måste hitta ett system där man från verksamheten är beredd att ta mer av den interkollegiala diskussionen och inte förvänta sig att politiken är mäktigt att göra det, säger han.

– Läkare och verksamhetschefer inom sjukvården måste vara beredda på att utmana varandra i den här diskussionen för att få mer flexibilitet i systemet, säger han.

Framtidens kärvare ekonomi tillsammans med en fortsatt utveckling inom läkemedelsområdet kommer att tvinga fram ett sätt att hantera prioriteringar i Sverige. Enligt Per Carlsson kommer det inom de närmaste 1,5 åren närmare 50 stycken nya dyra cancerläkemedel.

– Jag ser en framtid där många av dessa knäckfrågor ska upp till ytan och det är då man ser vem som är beredd att ta bollen och försvara besluten när enskilda fall lyfts fram i pressen, säger han.

## Alla behandlingar bör bedömas

De aktuella prioriteringsfrågorna handlar om att hantera olika nya och dyra läkemedelsbehandlingar, men det är bara en liten del av den totala sjukvårdsbudgeten. Och nu växer insikten och kraven på att alla behandlingar inom sjukvården bör bedömas på ett likartat sätt.

– Idag har vi ett genomarbetat system när det gäller hälsoekonomi och läkemedel, men inte för några andra terapier. Det gör att man får en slagsida och ställer andra krav på läkemedel i förhållande till övriga terapier, säger Anders Lönnberg, tidigare socialdemokratisk landstingspolitiker i Stockholm och apoteksutredare, numera lobby-chef och vice vd på läkemedelsföretaget Novartis.

Han föreslår att Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, får i uppdrag att värdera alla terapier som används i hälso- och sjukvården och inte bara läkemedlen.

– Det största hindret för att göra det är att andra behandlingar är inte lika bra dokumenterade när det gäller effekter och annat som läkemedel. Det finns alltså inget att basera en kostnadseffektivitetsanalys på, säger Ann-Christin Tauberman, generaldirektör för TLV.

Men alla verkar ändå vara överens om att prioriteringsfrågorna måste vidgas trots de praktiska svårigheterna.

– Vi måste få fram ett likartat synsätt för alla terapier för att kunna göra de här prioriteringarna i framtiden, säger Lars-Erik Holm, generaldirektör för Socialstyrelsen.

## Debatt 4, Juridik

### Lagstiftningen kring prioriteringar är oklar

Grunden för den svenska hälso- och sjukvårdslagstiftningen är respekten för de mänskliga rättigheterna och varje människas rätt till ett liv med bästa uppnåeliga hälsa utan diskriminering. Det finns också ett lagstiftat företräde för de som har de största behoven, men prioriteringsgrupp ett är relativt omfattande.

– Den innehåller både livshotande och andra allvarliga skador och sjukdomar, kroniska allvarliga sjukdomar liksom personer med nedsatt autonomi som barn och dementa så det är en ganska stor grupp, säger Elisabeth Rynning professor i medicinsk rätt vid Uppsala universitet.

Dessa ska alltså prioriteras före mindre allvarliga sjukdomar, men när det gäller den övergripande prioriteringen bland de olika sjukdomarna, som görs av sjukvårdspolitiker, så kallad horisontell prioritering är lagen inte lika tydlig.

– Utrymmet för horisontella prioriteringar är oklart. Klart är dock att man inte behöver tillgodose alla behov i grupp ett innan man får börja ägna sig åt grupp två, säger Elisabeth Rynning.

Hon menar att det är en omöjlighet att reglera

dess medicinska avvägningar i lagtext.

– Vi vill ha tydlighet i lagen så att man vet vad man kan vänta sig. Men samtidigt måste vi ju ha viss flexibilitet för att kunna göra bedömningar från fall till fall. Och då förlorar vi genast i förutsebarhet, säger hon.

Istället blir det en balansgång på slak lina för läkare och landstingspolitiker att genomföra efter bästa förmåga.

– Det gäller att ha legitimitet och hitta principer som är förenliga med mänskliga rättigheter men som också går ihop med vad man kan klara av att genomföra, säger Elisabeth Rynning.

### Personalen får ta smällen

I verkligheten blir de vaga reglerna till svåra etiska problem ute på de svenska klinikerna. Carsten Rose, klinikchef på onkologkliniken vid Universitetssjukhuset i Lund, tvingades förra året att förbjuda all behandling med vissa nya dyra cancerläkemedel.

– Jag hade att välja mellan att stänga vårt hospice eller lägga begränsningar på läkemedlen, säger han.

Han berättar att han minst 25 gånger har skrivit till sin sjukhusledning och varnat för de nya dyra medlen och äskat mera pengar utan resultat.

– När det gäller onkologi har vi drabbats av en stadig incidensökning på två-tre procent per år. Samtidigt har det kommit en rad nya behandlingar som är ganska kostsamma i budgetsammanhang. Därför finns det idag inte en enda onkologiklinik i Sverige som håller budget. I ett sådant läge skulle jag behöva stöd från regiondirektör och sjukhuschef att de vågar göra en horisontell prioritering, säger Carsten Rose.

Och han får delvis stöd av Mona Broström, landstingsdirektör i Stockholms läns landsting. Hon menar att det är den behandlade vårdpersonalen som får ta smällen när landstingsledningarna inte klarar av att förändra verksamheten tillräckligt snabbt.

– Det är väldigt lätt att säga att det är slut på pengarna i sjukvården. Min uppfattning är att det inte är sant. Vi kan göra väldigt mycket mer än vad vi gör idag med de befintliga resurser vi har.

– Vi i ledningen måste bli väldigt mycket bättre på att styra och skapa förutsättningar för att åstadkomma den här effektiviteten. Det tycker jag är vårt ansvar, säger hon.

Men sedan menar hon att beslutet om hur en patient ska behandlas ändå i slutändan måste vara en fråga för läkaren.

– Man måste hela tiden utgå ifrån patientnyttan vilken typ av åtgärd och behandling man ska sätta in. Och det är en medicinsk bedömning. Man kan aldrig komma ifrån det och det finns ingen annan än den behandlande läkaren som ska kan göra den, säger hon.

Carsten Roses beslut att förbjuda vissa nya dyra cancerläkemedel vid onkologkliniken fick förra året mycket uppmärksamhet och kritik i medierna, främst i södra Sverige, men även på riksplanet. Och risken är att utan tydliga regler och någon som tar ansvar för prioriteringarna så blir medicie exponering en effektiv metod. Carsten Rose berättar att han nu har fått en utökad budget för 2009 med nio procent och han nu har hävt förbudet mot de dyra läkemedlen.

*Fredrik Hedlund, Medicinjournalist*

Prenumerera på nyheter från Läkemedelsverket  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



---

# Farmakologisk behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom – KOL

## – Ny rekommendation

Farmakologisk behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom – KOL – diskuterades vid ett expertgruppsmöte som anordnades av Läkemedelsverket i april 2008.

### Definitioner, diagnostik, differentialdiagnostik, svårighetsgradering

#### Definition och vanliga differentialdiagnoser

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är en inflammatorisk luftrörs-/lungsjukdom, som oftast är en följd av kronisk tobaksrökning. Den karakteriseras av kronisk luftvägsobstruktion, som manifesteras sig som sänkt FEV<sub>1</sub>/VC-kvot vid spirometri. Sjukdomens progression, mätt som årlig försämring av FEV<sub>1</sub>, varierar inom vida gränser. KOL är i de allra flesta fall möjlig att förebygga och kan även behandlas med gynnsam effekt hos många patienter. Lungfunktionsnedsättningen är dock irreversibel i den bemärkelsen att patienten aldrig uppnår normalvärden vare sig spontant eller efter behandling. Extrapulmonella manifestationer är vanliga.

Luftvägsobstruktionen vid KOL orsakas i varierande proportioner av inflammatoriskt betingade strukturella förändringar i små perifera luftrör (bronkiolit) samt av destruktion av lungvävnaden (emfysem).

Astma är den viktigaste differentialdiagnosen. KOL-patienten kan, liksom astmapatienten, ha en varierande luftvägsobstruktion som är påverkbar av läkemedel, även om variationen vanligtvis är mindre än vid astma och effekten av läkemedel är mindre eller helt saknas. Förekomst av effekt av luftrörsvidgande läkemedel (reversibilitet) skiljer dock dåligt mellan KOL och astma.

Kronisk bronkit betraktas i Sverige som en separat sjukdom, men uppträder ofta parallellt med KOL. Kronisk bronkit definieras som hosta med upphostning de flesta dagar under minst tre månader per år under åtminstone två på varandra följande år, utan annan påvisbar orsak. Kronisk bronkit kan förekomma utan samtidig luftvägsobstruktion och KOL kan utvecklas utan att patienten haft symtom på kronisk bronkit. Förekomst av kronisk bronkit tyder på inflammatoriska förändringar och slemkörtelhypertrofi/-plasi i centrala bronker och medför ökad risk för infektiösa skov.

#### Förekomst

Populationsbaserade studier tyder på att antalet personer med KOL i Sverige ligger mellan 400 000 och 700 000 beroende på vilka diagnoskriterier som tillämpas. KOL är ovanlig före 40-årsåldern för att därefter öka starkt med stigande ålder. Överdödligheten hos patienter med KOL är betydande. Överlevnaden är starkt beroende av ålder, FEV<sub>1</sub> och förekomst av komplikationer såsom exacerbationer, patologiska blodgaser, ödem, undernäring och samtidig kardiovaskulär sjukdom. Till skillnad från de flesta länder är förekomsten av KOL i Sverige lika bland kvinnor och män, och sjukvårdskonsumtionen till följd av KOL är numera högre bland kvinnor.

#### Riskfaktorer

Tobaksrökning är den viktigaste riskfaktorn för utveckling av KOL. Exempel på andra riskfaktorer är hereditet för obstruktiv lungsjukdom, yrkesmässig exponering och låg socioekonomisk grupptillhörighet. Eftersom sjukdomen är progressiv kommer den att kunna påvisas i ökande frekvens vid ökande ålder. Kronisk bronkit hos rökare kan betraktas som tidigsymtom på, eller riskfaktor för, utveckling av KOL. Påvisad obstruktiv lungfunktionsinskränkning bör även hos symptomfria rökare betraktas som en allvarlig riskfaktor för utveckling av svårare KOL.

#### Symtom

I tidiga stadier kan KOL sakna symtom även om långvariga eller upprepade episoder med hosta, med eller utan upphostning, är vanliga tidigsymtom. Pip i bröstet är ett vanligt symtom som kan uppträda tidigt i sjukdomsförloppet. Senare tillkommer andnöd vid ansträngning som kan progrediera till vilodyspné. Symtomutvecklingen kan ske mycket långsamt, och kan därför negligeras av patienten.

## Basal diagnostik och handläggning

### Faktaruta 1. När bör KOL misstänkas?

Exponering för luftvägsskadliga ämnen, främst cigarett, ålder över 45 år samt något av följande:

- luftvägssymtom som hosta, sputumproduktion, andfåddhet och/eller pip i bröstet
- återkommande bronkietpisoder eller långvariga förkylningar
- nedsatt prestationsförmåga
- lungröntgenbild som inger misstanke om KOL
- känd hjärtsjukdom med andfåddhet och nedsatt prestationsförmåga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Det finns en stark samvariation mellan hjärtsjukdom och KOL. Hos rökare med känd hjärtsjukdom kan därför diagnosen KOL lätt förbises. Gör spirometri!

### Kronisk luftvägsobstruktion vid KOL bekräftas genom:

- att med spirometri efter bronkdilatation påvisa att kvoten  $FEV_1/VC < 0,7$  upp till 65 års ålder, och för 65 år och äldre  $FEV_1/VC < 0,65$

### och genom att i vissa fall:

- påvisa att luftvägsobstruktionen inte heller normaliseras efter steroidbehandling.

Vid beräkning av kvoten  $FEV_1/VC$  används som VC högsta värdet av långsam och forcerad vitalkapacitet.

### Kommentarer till diagnostik

Diagnostik av KOL förutsätter tillgång till kvalitets-säkrad spirometri med en korrekt bestämning av både  $FEV_1$  och VC. Erfarenhetsmässigt är det svårast att få en korrekt mätning av VC.

Om  $FEV_1/VC$  ligger strax över 0,7, särskilt bland yngre personer, men  $FEV_1$  ligger under 80 % av beräknat normalvärde bör KOL misstänkas trots att det diagnostiska kriteriet ej är uppfyllt.

### Tobaksanamnesens betydelse vid diagnostik av KOL

En tobaksanamnes med debutålder, konsumtions- och inhalationsmönster samt rökningens duration ger vägledning. Inhalerad tobaksrök, "halsblosset" är främsta sjukdomsagens. Exponeringens intensitet och duration är avgörande och *alla* som rökt

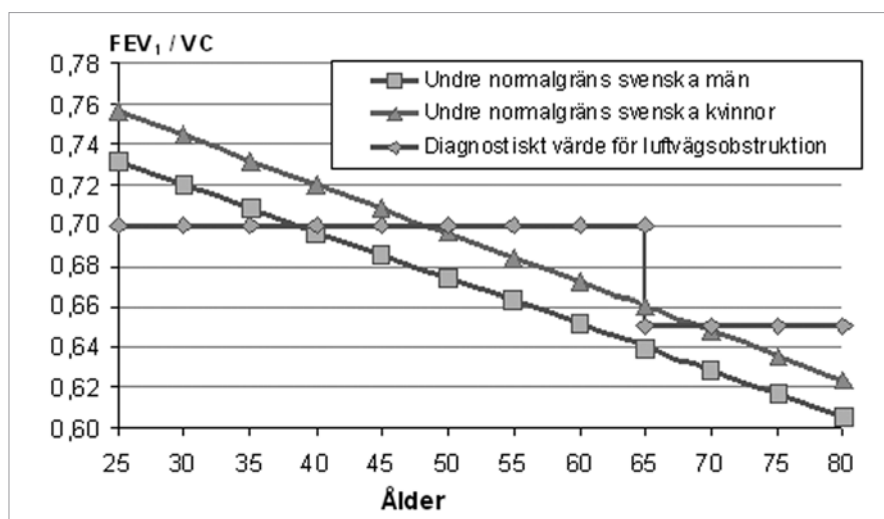
> 60 paketår torde ha påvisbar KOL. Antalet år sedan rökstopp är också viktig information.

### Ålderns betydelse vid diagnostik av KOL

I en frisk normalpopulation är förväntad  $FEV_1/VC$ -kvoten relaterad till åldern enligt Figur 1 nedan. Det betyder att den undre gränsen för  $FEV_1/VC$ -kvoten (0,7), som valts som diagnoskriterium för KOL i den internationella GOLD-rekommendationen, är bäst anpassad till förväntat värde för kvinnor i åldersintervallet 40–60 år och för män i åldersintervallet 30–50 år. Under dessa åldersintervall ger 0,7-gränsen en viss underdiagnostik och över åldersintervallen ger den en viss överdiagnostik av KOL. Därför har gränsen  $FEV_1/VC < 0,65$  i ålder > 65 år införts. Denna så kallade 65–65 regel är en tumregel. Diagnostiken av luftvägsobstruktion kan förbättras genom jämförelse med nedre normalgränsen för  $FEV_1/VC$ -kvoten i aktuella normalvärdestabeller. Sjukdomens progressiva natur innebär att en låg  $FEV_1/VC$  är ett allvarligare prognostiskt fynd ju yngre patienten är.

### Faktaruta 2. Diagnostik respektive stadiindelning av KOL.

- Kvoten  $FEV_1/VC$  efter bronkdilatation används för diagnostik av luftvägsobstruktion.
- $FEV_1$  i % av förväntat värde uppmätt efter bronkdilatation används för spirometrisk stadiindelning av KOL.



Figur 1. Nedre gränsen för förväntat  $FEV_1/VC$  i relation till åldern enligt ett svenskt normalmaterial, med gräns för  $FEV_1/VC = 0,7$  och  $0,65$  över 60 år. (Hedenström H, et al. Physiopathol Respir 1985;21(6):551-7 och Ups J Med Sci 1986;91(3):299-310).



**Faktaruta 3. Stadiindelning av KOL och benämning av stadierna.**

Gränser	Benämning enligt GOLD, som föreslås för Sverige	Benämning enligt GOLD	Tidigare svensk benämning
$FEV_1 \geq 80\%$ pred.	Stadium 1	Mild COPD	Preklinisk KOL
$50\% \leq FEV_1 < 80\%$	Stadium 2	Moderate COPD	Lindrig KOL
$30\% \leq FEV_1 < 50\%$	Stadium 3	Severe COPD	Medelsvår KOL
$FEV_1 < 30\%$ eller $FEV_1 < 50\%$ samt definierade negativa prognosfaktorer, se nedan	Stadium 4	Very severe COPD	Svår KOL

*Spirometrisk stadiindelning och benämning enligt en av de två modellerna i den internationella rekommendationen GOLD föreslås för Sverige. Indelningen baseras på spirometrivärden efter bronkdilatation. Kvotkriteriet  $FEV_1/FV < 0,7$  (0,65) ska vara uppfyllt.*

**Faktorer, utöver lungfunktion, som påverkar stadiindelning och prognosbedömning**

KOL-patienternas vårdbehov liksom risken för komplikationer ökar och prognosen försämras med ökande svårighetsgrad. Fortsatt rökning, ålder och  $FEV_1$  i procent av beräknat normalvärde är de viktigaste kända prognosfaktorerna vid KOL, men även andra faktorer än dessa är viktiga. Exempel på sådana prognosfaktorer är:

- svår kronisk hypoxi ( $PO_2 < 7,3$  kPa),
- kronisk hyperkapni ( $PCO_2 > 6,5$  kPa),
- cirkulationspåverkan, t.ex. perifera ödem eller takykardi,
- låg kroppsvikt, BMI  $< 22$  kg/m<sup>2</sup>,
- hypersekretion av slem med ökad infektionsbenägenhet.

Om någon av ovanstående manifestationer återfinns ska sjukdomen uppfattas befinna sig i stadium 4 redan vid  $FEV_1 < 50\%$  av beräknat värde. Vid  $FEV_1 > 50\%$  av förväntat värde bör i första hand alternativa förklaringar övervägas.

**Rökavvänjning**

Tobaksrökning är den dominerande orsaken till KOL. Rökavvänjning *måste* ingå i den långsiktiga behandlingen för varje rökande KOL-patient och ju tidigare och intensivare insats desto bättre resultat. Det professionella samtalsstödet för den som önskar sluta röka är integrerat med läkemedelsterapi och tillämpningen är utvärderad i systematiska översikter (Evidensgrad 1A). Ett rökstopp kan förbättra lungfunktionen, men framför allt hejda progressen. Det minskar exacerbationsrisken, förbättrar allmäntillståndet och livskvaliteten.

För en patient med KOL som lyckas bli rökfri är det dessutom inte ointressant att risken för debut av ett fyrtiotal andra sjukdomar minskar. En satsning på en tillgänglig och kompetent rökavvänjning är därför en angelägenhet för många specialiteter.

**Interventionsnivåer**

**Nivå 1:** Det korta symtomrelaterade läkarsamtalet (2–3 minuter) om rökning för att utröna beroendets art och eventuella tankar på att sluta ger 3–5 % fler rökfria mätt efter tolv månader jämfört med inget samtal.

**Nivå 2:** Det utvidgade samtalet inklusive rådgivning och vid behov förskrivning av läkemedel, förbättrar resultatet ytterligare upp till cirka 10–(20) % rökfria (tolv månader).

**Nivå 3:** Professionell rådgivning med beteendemo-difierande innehåll, helst från mer än en utbildad behandlare, 4–8 förstärkningsträffar och läkemedel kan uppnå 30–40 % rökfrihet mätt efter tolv månader.

**En någorlunda motiverad patient kan nå ett rökfrihetsutfall som är 5 à 6 gånger bättre med professionell hjälp jämfört med om han/hon lämnas åt sig själv att sköta avvänjningen. Varken nivå 1 eller 2 har någon plats som isolerad insats vid KOL!**

**Sluta-Röka-Linjen 020-84 00 00** uppvisar resultat som kan närma sig nivå 3. Denna insats ska vid KOL alltid kombineras med ytterligare professionellt stöd vid läkemedelsbehandling och uppföljning.

**Samtalet om tobak***Allmänt*

Frågor om tobak ställs med fördel tidigt i samtalet med patienten. Frågan följs upp mot slutet av samtalet då man haft möjlighet att etablera en förtroende-full kontakt och kan överblicka hur mycket tid som kan disponeras.

*Ny patient*

”Har du någonsin använt tobak?” Formuleringen öppnar bättre för dialog än ”Röker du?”

*Känd patient*

”Använder du tobak eller nikotin i någon form för närvarande?”

**Faktaruta 4. Övergripande riktlinjer för handläggning av KOL.**

OBS: FEV<sub>1</sub> avser värden uppmätta efter bronkdilatation! Väg alltid in åldern!

Stadium	Handläggning
1	Rökanamnes och rökstoppsprogram. Allmän hälsoinformation. Information om spirometriresultat. Influensa- och pneumokockvaccination. Utred kardiovaskulära riskfaktorer och behandla dessa vid behov.
2	Rökanamnes och rökstoppsprogram. Allmän hälsoinformation. Information om spirometriresultat. Influensa- och pneumokockvaccination. Stimulera till fysisk aktivitet och fullvärdig kost. Lungröntgen, åtminstone vid symtom. Överväg osteoporosutredning och -profylax. Överväg årlig uppföljning med spirometri. Uppföljning med längd, vikt och BMI. Läkemedelsbehandling enligt rekommendationer. Om den kliniska bilden inte stämmer – överväg alltid annan diagnos och fortsatt utredningen.
3	Rökanamnes och rökstoppsprogram. Allmän hälsoinformation. Influensa- och pneumokockvaccination. Stimulera till fysisk aktivitet och fullvärdig kost. Lungröntgen och övrig klinisk utredning. Utred och behandla osteoporos. Uppföljning med spirometri, längd, vikt och BMI. Pulsoximetri, om oxygenmättnad < 93 % bestäm artärblodgas. Läkemedelsbehandling enligt rekommendationer. Överväg multidisciplinär rehabilitering samt patientutbildning.
4	Rökanamnes och rökstoppsprogram. Allmän hälsoinformation. Influensa- och pneumokockvaccination. Stimulera till fysisk aktivitet och fullvärdig kost. Lungröntgen och övrig klinisk utredning inklusive artärblodgaser. Utred och behandla osteoporos. Uppföljning med spirometri, vikt, BMI och artärblodgaser. Välutredd patient i stabilt skede kan följas med pulsoximetri, om oxygenmättnad < 93 % bestäms artärblodgaser. Läkemedelsbehandling enligt rekommendationer. Multidisciplinär rehabilitering när detta bedöms meningsfullt samt patientutbildning.

**Samtalet om tobak, forts.**

*Följdfrågor till alla som bekräftar tobaksbruk (gärna senare i samtalet enligt ovan)*

”Hur ser du på din rökning?”

”Har du funderat någonting kring din rökning?”

”Skulle det vara OK om vi avslutningsvis ägnade några minuter åt din rökning?”

**Patienten positiv till att sluta röka**

Fråga om patienten har egna tankar om hur det ska gå till. Erbjud återbesök hos rökavvänjare eller tipsa om Sluta-Röka-Linjen.

**Om patienten tackar nej eller är ambivalent**

Försäkra dig om att patienten *verkligen* har förstått vilket hot fortsatt rökning innebär. Notera att ta upp frågan igen vid nästa besök.

**Mätvärden**

Att ta upp spirometriresultat utifrån Fletchers kurva eller att diskutera ”lungålder” kan vara till nytta.

**Farmakoterapi vid tobaksberoende**

Patient med KOL som vill sluta ska erbjudas läkemedel i kombination med professionellt stöd och uppföljning.

**Nikotinläkemedel**

Nikotinersättningsmedel är förstahandsmedel vid rökavvänjning. De finns många effektmässigt väsentligen likvärda beredningsformer. Nikotinläkemedel ökar möjligheten att bli bestående rökfri med cirka 60 % jämfört med placebo (Evidensgrad 1A). Effekten ökar med rådgivningens kvalitet och intensitet. Behandlingen kan med fördel inledas redan veckor före avsett rökstoppsdatum. Kombinationer av två olika bered-

ningsformer av nikotinersättningsmedel kan användas om högberoende personer ska behandlas.

#### *Bupropion*

Andrahandsmedel vid rökavvänjning. Bupropion är en selektiv återupptagshämmare av katekolaminer (noradrenalin och dopamin) med endast begränsad effekt på återupptaget av serotonin. Bupropion fördubblar möjligheten att bli bestående rökfri jämfört med placebo (Evidensgrad 1A). Bupropion sänker kramptröskeln och ska ej ges till gravida, personer med anamnes på krampsjukdom eller cerebral kontusion.

#### *Vareniklin*

Andrahandsmedel vid rökavvänjning. Vareniklin är en nikotinagonist/-antagonist som verkar på centrala nikotinreceptorer och ökar möjligheten att bli bestående rökfri med 2,5–3 gånger jämfört med placebo (Evidensgrad 1B). Gravida och personer med grav njursvikt ska inte förskrivas läkemedlet.

## Farmakologisk behandling av KOL

### Behandlingsmål

- Minska symtomen.
- Förbättra livskvaliteten.
- Förebygga exacerbationerna.
- Förbättra den fysiska prestationsförmågan.
- Bibehålla lungfunktionen.

### Medicinering vid behov

Många KOL-patienter har ett inslag av reversibel luftvägsobstruktion som svarar på behandling med bronkdilaterare. Även patienter med liten uppmätt reversibilitet i form av FEV<sub>1</sub>-ökning efter inhalation kan känna akut symtomlindring (sannolikt beroende på sänkt andningsmedelläge) och bör om så är fallet ha tillgång till en bronkdilaterare för akut bruk, det vill säga kortverkande beta-2-agonist eller ipratropium (Evidensgrad 5). Kortverkande beta-2-agonister har snabbare tillslagseffekt än ipratropium. Ipratropium ska inte användas vid behov hos patienter som behandlas med tiotropium.

### Regelbunden behandling

#### a) Bronkdilaterare

##### *Kortverkande beta-2-agonister*

Regelbunden behandling med kortverkande beta-2-agonister är mindre effektiv än behandling med antikolinergikum och långverkande beta-2-agonister (Evidensgrad 1B). Regelbunden behandling med kortverkande beta-2-agonister ska därför inte användas vid underhållsbehandling av KOL.

##### *Kortverkande antikolinergika*

Ipratropium har gynnsam men begränsad effekt på symtom och livskvalitet vid KOL (Evidensgrad 2). Studier som visar på exacerbationsförebyggande effekt av ipratropium saknas.

##### *Långverkande beta-2-agonister*

Långverkande beta-2-agonister (salmeterol, formoterol) har gynnsam effekt på lungfunktion och symtom (Evidensgrad 1). Vissa studier har visat positiv effekt på livskvalitet och fysisk prestationsförmåga samt att salmeterol har en förebyggande effekt på exacerbationer.

##### *Långverkande antikolinergika*

Tiotropium har effekt på lungfunktion, symtom, livskvalitet, fysisk prestationsförmåga och förebygger exacerbationer (Evidensgrad 1).

##### *Jämförelse mellan bronkdilaterare*

Tiotropium har bättre effekt på lungfunktion, symtom och livskvalitet än ipratropium (Evidensgrad 1). Tiotropium har fördelen att doseras en gång dagligen jämfört med ipratropium som doseras fyra gånger dagligen.

Jämfört med salmeterol har tiotropium bättre effekt på lungfunktion (Evidensgrad 1) och i vissa studier även på symtom. Direkta jämförelser av kliniska parametrar mellan behandling med tiotropium och formoterol saknas, men tiotropium och formoterol har additiv effekt avseende lungfunktion (Evidensgrad 1).

### Faktaruta 5. Behandling med beta-2-agonister och antikolinergika.

- Långverkande antikolinergika är förstahandsval när underhållsbehandling med bronkdilaterare är indicerad för behandling av KOL-patienter med symtom.
- Långverkande beta-2-agonister kan provas som alternativ eller tillägg.
- Kortverkande beta-2-agonister eller kortverkande antikolinergika kan provas för tillfällig symtomlindring.
- Kortverkande beta-2-agonister ska inte ges som underhållsbehandling.

#### b) Steroider

##### *Inhalationssteroider*

Inhalationssteroider har viss förebyggande effekt på exacerbationer jämfört med placebo. Effekten är dock sämre än kombinationen inhalationssteroid/långverkande beta-2-agonist (Evidensgrad 1). Därför bör inhalationssteroid alltid ges i kombination med långverkande bronkdilaterare när målsättningen med behandlingen är att förebygga exacerbationer. Studier av kombinationen tiotropium och inhalationssteroid har hittills inte publicerats.

##### *Kombinationsbehandling (inhalationssteroid/långverkande beta-2-stimulerare)*

Kombinationsbehandling har bättre effekt än varje enskild komponent var för sig på exacerbationsfrekvens, livskvalitet, symtom och lungfunktion (Evidensgrad 1).

**Faktaruta 6. Underhållsbehandling med inhalationssteroider.**

- Behandling med inhalationssteroider ges i första hand för att förebygga exacerbationer hos patienter med  $FEV_1 < 50\%$  av förväntat värde.
- Inhalationssteroider bör alltid ges som tillägg till en långverkande beta-2-agonist.

**Preparat och dos**

Budesonid 800–1 600 µg/dygn eller flutikason 500–1 000 µg/dygn.

*Perorala steroider*

Det finns inga kontrollerade studier av långtidsbehandling med perorala steroider vid KOL. På grund av detta och biverkningsprofilen rekommenderas inte perorala steroider som underhållsbehandling. Erfarenheten visar dock att en liten grupp av patienter med KOL stadium 4 kan undvika slutenvårdskrävande försämringstillstånd om behandling med låg dos perorala steroider ges (Evidensgrad 5).

**c) Teofyllin**

Underhållsbehandling med teofyllin vid KOL har länge använts i klinisk praxis men modern dokumentation saknas. Teofyllinpreparat har smal terapeutisk bredd och viktiga läkemedelsinteraktioner förekommer. Biverkningar är vanligt förekommande och ofta dosberoende. Vissa patienter kan känna symtomlindring av teofyllin som då ska ges med iakttagande av biverkningsrisker och möjlighet att, vid behov, bestämma plasmakoncentrationer.

**OBSERVERA!**

Teofyllin bör inte användas vid underhållsbehandling av KOL och perorala glukokortikosteroider bör endast användas i speciella situationer (se ovan) och inte rutinmässigt.

**d) Acetylcystein**

Tidiga studier visade att peroralt N-acetylcystein har en skyddseffekt mot exacerbationer av KOL hos patienter som samtidigt har kronisk bronkit (Evidensgrad 2). I en senare publicerad studie visades exacerbationsförebyggande effekt endast hos patienter som inte hade behandling med inhalationssteroider.

**Biverkningar***Antikolinergika*

Muntorrhet är vanligaste biverkningen och uppkommer hos  $> 10\%$  av patienterna. Fall av urinretention ( $< 1\%$ ) förekommer framför allt hos äldre män med predisponerande sjukdom, till exempel prostatahyperplasi.

*Beta-agonister*

Tremor är en vanlig biverkning ( $< 10\%$ ), takykardi är mindre vanlig ( $< 1\%$ ). Höga doser av beta-agonister kan förvärra hypoxi hos patienter som redan har lätt sänkt arteriellt  $PO_2$ .

*Inhalationssteroider*

Heshet och oral candidiasis är de vanligaste biverkningarna vid behandling med inhalationssteroider ( $< 10\%$ ). En annan vanlig biverkning är blåmärken, framför allt hos äldre patienter. Det finns indikationer på att behandling med inhalationssteroider ökar risken för osteoporos och osteoporosfrakturer, men bevis saknas. Behandling med inhalationssteroider bör därför inte användas annat än vid etablerad indikation och i rekommenderad dos. I senare studier har ökad förekomst av pneumoni observerats vid långtidsbehandling med inhalationssteroider. Hos KOL-patienter som behandlas med inhalationssteroider och insjuknar i pneumoni ska behandlingen därför utvärderas på nytt.

**Figur 2. Behandlingstrappa.**

Stadium 1–2 utan symtom $FEV_1 \geq 50\%$	Stadium 1–2 med symtom $FEV_1 \geq 50\%$	Stadium 3 $30 \leq FEV_1 < 50\%$	Stadium 4 $FEV_1 < 30\%$
Rökstopp, vaccination, fysisk aktivitet/träning. Bedöm och behandla kardiovaskulära riskfaktorer.			
Pröva vid behovsmedicinering med kortverkande bronkdilaterare.			
Pröva regelbunden behandling med långverkande bronkdilaterare, i första hand ett långverkande antikolinergikum. Som alternativ eller tillägg kan långverkande beta-2-agonist provas.			
Inhalationssteroider i kombination med långverkande beta-2-agonister vid anamnes på upprepade exacerbationer.			
Lägg till oxygen vid kronisk andningssvikt.			

## Behandling vid akut försämring av KOL

### Inledning

Akut försämring vid KOL kan ha flera orsaker såsom långvarig hypoxi, pneumothorax, lungemboli, hjärtsvikt, pneumoni och bortglömd eller suboptimal mediciner. Det är därför viktigt att diagnostisera orsaken till den akuta försämringen. Anamnes, blodgaser eller pulsoximetri bör utföras på alla KOL-patienter med svåra försämringstillstånd. Lungröntgen är av värde för diagnos av pneumothorax och pneumoni. Vid misstanke på lungemboli bör datortomografi övervägas. EKG och BNP-bestämning bör göras vid misstanke på hjärtsvikt.

### Akut exacerbation

Observera att den vanligaste orsaken till försämring dock är att grundsjukdomen förvärrats på grund av en så kallad akut exacerbation. Cirka två tredjedelar av exacerbationerna har infektiös orsak. Virus och bakterier är ungefär lika vanliga agens och dubbelinfektion är dessutom ofta förekommande. Vanligaste bakteriella agens är *Haemophilus influenzae* som svarar för halvparten eller mer av de bakteriella exacerbationerna. *Streptococcus pneumoniae* och *Moraxella catarrhalis* är de närmast vanligaste. Bland bakterier dominerar dessa tre agens stort. Hos patienter med svår eller mycket svår KOL förekommer *Staphylococcus aureus* och olika arter av gramnegativa tarmbakterier. Rhinovirus är vanliga virusagens.

### Klinisk bild

Akuta exacerbationer av KOL karakteriseras av en försämring i habitualtillståndet med ökad dyspné, ofta med förvärrad hosta med mukopurulent eller purulent upphostningar, ökad mängd slem, ökad slemviskositet och ökade upphostningssvårigheter. Påverkan på andningsfunktionen kan variera från obetydlig till livshotande andningssvikt. Ett förslag till svårighetsgradering presenteras i Faktaruta 7.

### Diagnostik

Diagnosen är rent klinisk och baseras på symtombild och inget enskilt test kan avgöra etiologin.

En akut exacerbation kännetecknas av ett eller flera av följande symtom:

- Nyttillkomna, missfärgade upphostningar.
- Ökad mängd upphostningar.
- Ökad dyspné.

Missfärgade upphostningar (purulens) är korrelerade till fynd av bakterier och höga bakterietal. Sputumodling behövs inte primärt för ställningstagande till antibiotikabehandling (se nedan), men är av värde vid behandlingssvikt för att bekräfta misstanken om bakteriell genes och är en förutsättning för att påvisa antibiotikaresistens. Normalt CRP utesluter inte en bakteriellt betingad exacerbation medan ett kraftigt förhöjt CRP i stället talar för pneumoni eller annan invasiv infektion.

### Faktaruta 7. Vägledning för klinisk värdering av svårighetsgraden vid akut exacerbation.

	Lindrig–medelsvår försämring	Svår försämring	Livshotande försämring
Allmänpåverkan	Obetydlig–lindrig	Påverkad, cyanos, ödem	Konfusion–koma
Andningspåverkan	Obetydlig till besvärande andnöd	Andnöd i vila	Kraftig andnöd i vila (behöver inte föreligga)
Andningsfrekvens	< 25/min	> 25/min	Varierande
Hjärtfrekvens	< 110/min	> 110/min	Varierande
Saturation	≥ 90 %	< 90 %	< 90 %
Blodgas	Behöver vanligtvis inte mätas	PO <sub>2</sub> < 8,0 kPa PCO <sub>2</sub> < 6,5 kPa	PO <sub>2</sub> < 6,5 kPa PCO <sub>2</sub> ≥ 9,0 kPa pH < 7,3

### Faktaruta 8. Behandling av akuta exacerbationer av KOL i hemmet.

Ipratropium, salbutamol, terbutalin	Ta kortverkande bronkvidgande behandling tätare, t.ex. 8 gånger dagligen.
Antibiotika, t.ex. amoxicillin, doxycyklin	Vid purulenta sputa efter läkarkonsultation eller hos utvalda patienter på deras eget initiativ.
Prednisolon	Efter läkarkonsultation kan behandling med prednisolon övervägas i dosen 20–40 mg peroralt dagligen i 5–10 dagar.
<b>Vid försämring, trots ovanstående behandling, ska patienten uppmanas söka akut!</b>	



**Behandling***Egenbehandling*

Patienter med KOL som har regelbunden läkar-kontakt bör ha en individuell behandlingsplan med åtgärder som patienten själv kan vidta vid försämringsepisoder. I första hand inhaleras ordinerade kortverkande bronkvidgande läkemedel oftare (Faktaruta 8). Efter läkarkonsultation, eller hos utvalda patienter på eget initiativ, kan det vara aktuellt med antibiotikabehandling och då framför allt vid symptom talande för bakteriell infektion (se nedan under avsnittet "Antibiotikabehandling"). Om patienten försämras bör hon/han söka sjukvårdsinrättning för behandling enligt nedan.

**Behandling på vårdcentral/akutmottagning***Inhalationsbehandling via nebulisator*

Salbutamol och/eller ipratropium (Evidensgrad 4). Vid behov kan behandlingen upprepas efter 30–45 minuter (Faktaruta 9).

*Perorala steroider*

Behandling med perorala steroider är indicerad vid medelsvår och svår exacerbation (Evidensgrad 2) (Faktaruta 9).

*Antibiotika*

Se nedan och Faktaruta 9.

**Uppföljning**

Kontroll av behandlingsresultatet med ställningstagande till eventuell upprepad behandling bör göras inom några dagar beroende på svårighetsgraden av besvären och resultatet av behandlingen.

Överväganden vid uppföljning av akut exacerbation:

- Är diagnosen tillräckligt underbyggd?
- Är underhållsbehandlingen optimal?
- Har patienten slutat röka?
- Finns adekvat behandlingsplan för egenvård?
- Har patientens ordinarie läkare informerats?

Patient med misstänkt KOL-exacerbation utan tidigare känd KOL-diagnos:

- Uteslut annan orsak.
- Behandla enligt ovan.

- Förskriv kortverkande beta-2-agonist.
- Ge snar återbesökstid med spirometri.

**Behandling av svår/livshotande exacerbation på vårdcentral/akutmottagning utan tillgång till blodgasanalys***Bronkdilaterare och oxygen*

Se Faktaruta 9.

*Systemisk steroidbehandling*

Vid ankomsten ges en glukokortikosteroid peroralt, till exempel betametason 4 mg eller prednisolon 30 mg (Evidensgrad 4). Om det bedöms nödvändigt ges motsvarande dos intravenöst och därefter oral steroidbehandling (Faktaruta 9).

*Antibiotika*

Se nedan och Faktaruta 9.

*Teofyllin*

Vid bristfälligt svar på bronkvidgande nebuliseringsbehandling, eller om patienten inte orkar inhalera, kan intravenös injektion av teofyllin prövas (Evidensgrad 4). Teofyllin doseras efter kroppsvikt och får inte ges i central ven. Till patient som inte står på teofyllin ges teofyllin 5–6 mg per kg kroppsvikt. Halvera dosen till patienter som står på oral teofyllinbehandling.

Risk för allvarliga biverkningar finns och risken för interaktion med andra läkemedel bör beaktas.

*Beta-2-stimulerare*

Om patienten inte orkar inhalera kan 0,25–0,5 mg terbutalin ges subkutant (Evidensgrad 4).

*Diuretika*

Vätskeretention är vanligt vid hypoxi och/eller koldioxidretention, varför behandling med loop-diuretika bör övervägas (Evidensgrad 4).

**Behandling vid ambulanstransport***Kontroller och åtgärder under transport*

Vid otillräcklig behandlingseffekt säkerhetsställs fri venväg. Patienten transporteras till sjukhus i ambulans.

**Faktaruta 9. Behandling av akuta exacerbationer av KOL på vårdcentral/akutmottagning.**

Salbutamol 2,5–5 mg och/eller ipratropium 0,5 mg	Ges via nebulisator. Upprepa behandlingen efter 30–45 minuter om otillfredsställande effekt.
Oxygen 1–2 liter/min	Oxygendosen är beroende på grad av hypoxi. Målet är PaO <sub>2</sub> ≥ 8 kPa eller SaO <sub>2</sub> ≥ 90 %. Risk för utveckling av hyperkapni!
Prednisolon	20–40 mg peroralt dagligen i 5–10 dagar utom vid lindriga exacerbationer.
Antibiotika, i första hand amoxicillin eller doxycyklin	Vid purulenta sputa.
<b>Om patienten försämras, akut inläggning</b>	



Under transporten bör följande göras:

- Koppla pulsoximeter och notera  $\text{SaO}_2$  och hjärtfrekvens.
- Oxygenbehandling (Evidensgrad 2C). Vid akut försämring av KOL föreligger risk för koldioxidretention varför oxygen bör ges med flöden på 1–2 L/min. Patienten bör observeras noga och saturationsvärdet kontrolleras.
- Läkemedelsbehandling enligt delegering.
- Om möjligt, lyssna på lungorna. Sidoskallnad?
- Notera  $\text{SaO}_2$  innan avlämning till akutmottagning.

#### Läkemedelsbehandling

Salbutamol 2,5–5 mg och/eller ipratropium 0,5 mg ges i nebulisator. Om patienten inte orkar inhalera ges subkutan terbutalin 0,25–0,5 mg.

#### Behandling på akutmottagning och sjukhus

##### Oxygen

Blodgaskontroll ska alltid göras och följas upp. Vid svår KOL-exacerbation föreligger vanligen hypoxi ( $\text{PaO}_2 < 8$  kPa) och inte sällan koldioxidretention ( $\text{PaCO}_2 > 6,5$  kPa) som även kan uppkomma till följd av oxygenbehandling som då ska ges i låga, exakta doser som bestäms utifrån blodgaskontroller.

Behandlingsmålsättningen är i normalfallet  $\text{PaO}_2 > 10$  kPa, men vid tendens till stigande  $\text{PaCO}_2$  begränsas målsättningen till  $\text{PaO}_2$  7,2–8,0 kPa. Om patienten har fått oxygen under transporten och  $\text{PaCO}_2$  ligger för högt minskas oxygentillförseln och blodgaskontrollen upprepas.

Uteslut astma som grundorsak till patientens akuta obstruktiva tillstånd. Koldioxidretention vid akut svår astma utgör indikation för kontakt med intensivvårdsläkare då patienten snabbt kan behöva intuberas och/eller ges andningsunderstöd (Evidensgrad 2C).

##### Andningsunderstöd

Andningsunderstöd med non-invasiv ventilation (NIPPV) bör övervägas vid akut andningssvikt (se Faktaruta 10). Om dessa åtgärder inte leder till önskat resultat bör patienten överföras till intensivvårdsavdelning för ställningstagande till kontrollerad ventilation.

#### Faktaruta 10. Indikation för non-invasivt andningsunderstöd finns när följande tre kriterier föreligger tillsammans.

- Andningsfrekvens över 24 andetag/minut.
- $\text{PaCO}_2 > 6,0$  kPa.
- $\text{pH} < 7,35$ .

##### Behandling i övrigt

Upprepad nebulisationsbehandling med salbutamol och/eller ipratropium var sjätte timme vid behandling av ineliggande patient (Evidensgrad 4). I övrigt se Faktaruta 9.

#### Antibiotikabehandling

De patienter som har nytta av antibiotikabehandling är de med missfärgade upphostningar tillsammans med ökad mängd upphostningar och/eller ökad dyspné (Evidensgrad 2). Patienter med exacerbation som kräver mekanisk ventilation har också nytta av antibiotika (Evidensgrad 2).

Vid exacerbationer av KOL bör i första hand amoxicillin 500 mg  $\times$  3, doxycyklin (200 mg dag 1–3, därefter 100 mg  $\times$  1), eller trimetoprim-sulfa 160/800 mg  $\times$  2 användas (Evidensgrad 2). Föreligger behov av parenteral administration har till exempel cefotaxim god effekt mot aktuella bakterier. Behandlingen ges i 5–7 dagar. Om missfärgade upphostningar saknas och exacerbationen inte är livshotande är antibiotikabehandling som regel inte indicerad (Evidensgrad 2).

#### Faktaruta 11. Indikationer för antibiotikabehandling vid exacerbation av KOL.

- Purulenta upphostningar samt endera eller båda av ökad mängd upphostningar och/eller ökad dyspné.
- Exacerbation som kräver intubation och respiratorbehandling.

Vid oförändrat purulenta upphostningar 4–5 dagar efter insatt antibiotikabehandling bör eventuellt byte till annat antibiotikum föregås av sputumodling för att bekräfta misstanken om bakteriell genes och ge resistensbesked för optimalt antibiotikaval.

#### Långtidsbehandling med oxygen i hemmet

För att identifiera patienter med svår KOL som utvecklar kronisk hypoxi krävs screening med pulsoximetri. Optimalt behandlade patienter med  $\text{SaO}_2 < 93$  % bör bli föremål för blodgasbestämning.

När långtidsoxygenterapi (LTOT) påbörjas i samband med KOL-exacerbation måste behovet av fortsatt LTOT utvärderas först efter en till tre månaders behandling eller ännu senare om patienten fortsätter att förbättras. Förbättringen av  $\text{PaO}_2$  efter en KOL-exacerbation kan nämligen fortsätta under tre månaders tid eller längre (Evidensgrad 2B). Om  $\text{PaO}_2$  vid luftandning överstiger 8 kPa avslutas behandlingen.

Dyspné eller desaturation vid ansträngning är inget etablerad indikation för LTOT.

För att välja rätt patient till LTOT fordras en lungmedicinsk bedömning. Detta kräver ofta medverkan av behandlingsteam betående av oxygensjuksköterska, (hem)sjukvårdspersonal och närstående. Oxygensjuksköterskan kontaktas då oxygenbehandling inleds och svarar för information till patient, närstående och i förekommande fall hemsjukvårdspersonal samt deltar i uppföljningen av patienten under LTOT.

LTOT fördubblar överlevnaden vid KOL med

kronisk hypoxi i vila och  $\text{PaO}_2 < 7,4$  kPa hos patienter som i övrigt är optimalt behandlade (Evidensgrad 1A). LTOT minskar hypoxiorsakade symtom såsom perifer ödem och intellektuell nivåsenkning men har obetydlig effekt på dyspné (Evidensgrad 2B). Vid måttlig hypoxi ( $\text{PaO}_2$  7,4–8 kPa) har ingen överlevnadsvinst påvisats men däremot lindring av hypoxiorsakade symtom (Evidensgrad 1B).

Om oxygenbehandlingen ordinerar för 24 timmar fördubblas överlevnaden jämfört med om oxygen ges under tolv timmar (Evidensgrad 1B). Behandling som ordinerar 16–24 timmar jämfört med ingen behandling ger också en ökad överlevnadsvinst (Evidensgrad 1B). Liksom vid annan läkemedelsbehandling är det inte alla patienter som exakt tar alla ordinerade doser. Detta är inget skäl att avsluta behandlingen men LTOT ska inte användas som behovsmedicinering. Om behandlingstiden underskrider 12 timmar/dygn bör därför utsättning av behandlingen övervägas.

Med ordinerad oxygendos ska  $\text{PaO}_2$  överstiga 8 kPa. Vid samtidig koldioxidretention kan oxygendosen behöva höjas successivt för att nå detta mål.

#### Faktaruta 12. Långtidsoxygenterapi.

##### Indikation för LTOT

$\text{PaO}_2$  (luftandning) i vila dagtid  $< 7,4$  kPa.  
 $\text{PaO}_2$  (luftandning) i vila dagtid 7,4–7,8 kPa, tecken på hjärtpåverkan eller polycytemi, EVF  $> 54$  %.

##### Genomförande av LTOT

LTOT ges helst 24 timmar/dygn och minst 16 timmar/dygn.  
 $\text{PaO}_2$  med oxygen ska vara  $\geq 8$  kPa.

##### Om start av LTOT i samband med exacerbation

Utvärdering av  $\text{PaO}_2$  (luft) om fortsatt indikation föreligger efter 1–3 månaders LTOT.

##### Utsättning av LTOT

$\text{PaO}_2$  (luft) i vila dagtid  $> 8$  kPa vid utvärdering efter 1–3 månaders LTOT.  
Bristande patientmedverkan.  
Dygnsbehandlingstid  $< 12$  timmar/dygn.  
Rökning (brandfara).

#### Oxygen vid träning

Oxygen rekommenderas som inslag i fysiska träningsprogram om  $\text{SaO}_2$  sjunker under 88 % vid träningen. Syftet är att förhindra hypoxiutlöst arytm.

#### Oxygenutrustning

För att uppnå en optimal överlevnadsvinst fordras såväl stationär som mobil oxygenutrustning. En stationär oxygenkoncentrator är oftast säkrast och billigast. Den mobila utrustningen ska vara individuellt utprovad. Oxygenflödet provas ut med hjälp av pulsoximetri både i vila och vid ansträngning.

#### Infektionsprofylax och vaccinationer

För majoriteten av de smittämnen som orsakar nedre luftvägsinfektioner hos patienter med KOL gäller att effektiv riktad profylax saknas. Undantag utgör vaccination mot influensa A och B samt pneumokocksjukdom. Möjlighet till postexponeringsprofylax och tidig behandling av influensa med neuraminidashämmare (oseltamivir, zanamivir) finns också och är ibland indicerad. Se även Information från Läkemedelsverket: Farmakologisk behandling av nedre luftvägsinfektioner 2008:(19)3 samt Behandling och profylax av influensa med antivirala medel 2007:(18)5.

#### Influensa A och B

##### Preexponeringsprofylax med vaccination

Den enskilt viktigaste åtgärden för att begränsa morbiditet och mortalitet i influensa för patienter med kronisk bronkit och/eller KOL utgörs av årlig vaccination med aktuellt vaccin. Influenzavaccin har hos personer med normalt immunförsvar en skyddseffekt på cirka 70 %. Även om skyddseffekten mot influensainfektion är ofullständig har ett stort antal studier visat att vaccination kan minska risken för allvarliga komplikationer och död (Evidensgrad 2A). Vaccination rekommenderas därför i första hand för personer som löper en ökad risk för allvarliga sjukdomsförlopp, till exempel KOL-patienter.

#### Rekommendationer

##### Vaccination

Årlig influenzavaccination rekommenderas till alla patienter med kronisk bronkit och/eller KOL (Evidensgrad 2A). Se också Faktaruta 13.

##### Postexponeringsprofylax

Profylax av säsongsinfluensa med neuraminidashämmare bör övervägas i följande situationer:

- influensa inom hushåll med individ som har KOL (Evidensgrad 1),
- influensautbrott på särskilda boenden och sjukhus.

##### Antiviral behandling

Antiviral behandling av influensa med neuraminidashämmare kan förkorta sjukdomstiden med en till tre dagar och minska risken för komplikationer. Antiviral behandling bör övervägas för patienter med KOL. Behandlingen bör sättas in så tidigt som möjligt och senast inom två dygn efter symptomdebut. Lokal influensaepidemi ska vara virologiskt verifierad.

#### Vaccination mot pneumokockinfektion

För vaccination mot pneumokocksjukdom finns ett 23-valent vaccin (23-PV) som innehåller kapselpolysackaridantigen från vardera av 23 olika pneumokockserotyper, vilka tillsammans orsakar cirka 90 % av all invasiv pneumokocksjukdom. Vaccination av vuxna med 23-PV leder i regel till en bra immunstimulering, även hos äldre personer (Evidensgrad

2). Vid en första revaccination svarar äldre patienter något sämre än vid primovaccinationen, men majoriteten får en signifikant antikroppsstegring mot flertalet serotyper (Evidensgrad 2). Allvarliga biverkningar är mycket ovanliga (Evidensgrad 2). Det 23-valenta vaccinet ger ett cirka 50-procentigt skydd mot invasiv pneumokocksjukdom hos äldre och kroniskt sjuka personer (Evidensgrad 2).

### Rekommendationer

Vaccination med det 23-valenta pneumokockvaccinet rekommenderas till patienter med kronisk bronkit och/eller KOL (Evidensgrad 2). Revaccination en gång rekommenderas när det gått > 5 år sedan primovaccinationen (Evidensgrad 2) (Faktaruta 13).

#### Faktaruta 13. Vaccinationer.

- Årlig influensavaccination rekommenderas till patienter med kronisk bronkit och/eller KOL.
- Vaccination med det 23-valenta pneumokockvaccinet rekommenderas till patienter med kronisk bronkit och/eller KOL. Vaccinet ges som en dos.
- Revaccination med pneumokockvaccin en gång rekommenderas när det gått > 5 år efter primovaccination.

### Utvärdering av behandlingseffekt av läkemedel

Man bör skilja på den allmänna sjukdomsmonitoreringen vid KOL och utvärderingen av behandlingseffekt av läkemedel. Utöver rökstopp, oxygenbehandling vid kronisk hypoxi och exacerbationsreducerande terapi påverkas inte långtidsförloppet av behandling.

Målsättningen med läkemedelsbehandling blir därför att reducera symtom, minska exacerbationsfrekvensen och förbättra patientens livskvalitet. I underlaget för bedömningen av behandlingseffekterna ingår lungfunktion, symtom (dyspné, hosta med slembildning och pip i bröstet) och effekt på fysisk prestationsförmåga. Spirometri har begränsat värde vid bedömning av behandlingseffekt men påtaglig förbättring av spirometrivärden talar för effekt av be-

handling, medan utebliven effekt på spirometridata inte utesluter behandlingsnytta. Utvärdering av exacerbationsfrekvens är svår men det är viktigt att registrera exacerbationsfrekvensen som led i en allmän monitorering av sjukdomen.

Rekommendationer för hur läkemedelsbehandling kan utvärderas ges i Faktaruta 14. Uppgifterna bör dokumenteras före och efter inledd behandling. Eventuella samtidiga förändringar av rökvanorna måste vägas in i denna bedömning. Vid utebliven behandlingseffekt ska utsättning av läkemedel övervägas vid varje återbesök.

### Behandling av andra associerade sjukdomstillstånd

#### Hjärt-kärlsjukdom

Patienter med KOL har ökad dödlighet i kranskärlsjukdom, stroke och i komplikationer till grundsjukdomen.

#### Ischemisk hjärtsjukdom

Vid samma ackumulerade tobaksexponering har KOL-patienten betydligt större mortalitetsrisk än personer med samma tobaksbörda och frånvaro av KOL. Detta återspeglas även i att överlevnad efter kranskärlsingrepp är betydligt lägre för KOL-patienten. Farmakologisk behandling av riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom ska ske enligt gängse riktlinjer. Även etablerad kardiovaskulär sjukdom behandlas enligt gällande riktlinjer. Det gäller dock att vara försiktig beträffande betablockad, då det hos enstaka patienter kan framkalla bronkobstruktion. Hos flertalet patienter kan betablockare emellertid ges utan några oönskade effekter på luftvägarna.

#### Vänsterkammarsvikt

Vid KOL kan vänsterkammarsvikt vara ett led i en generell kärlsjukdom. Det finns dessutom en ödemtendens på grund av vätskeretention, vilken i sin tur beror på blodgasrubbningens effekter på renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS). Denna vätskeretention kan försämra funktionen hos en redan påverkad vänsterkammare med ökad sviktendens som följd. Vänsterkammarsvikten kan vara svår att diag-

#### Faktaruta 14. Variabler vid utvärdering av behandlingseffekt.

Variabel	Metod
<b>Lungfunktion</b>	Utför och dokumentera spirometri med reversibilitetstest före insättning av läkemedelsbehandling. Utvärdera effekten av insatt läkemedelsbehandling med en ny spirometri; utebliven effekt utesluter inte behandlingsnytta.
<b>Symtom</b>	Utvärdera symtom såsom dyspné, hosta, slemproduktion och pip i bröstet med hjälp av frågeformulär där patienten får gradera sina besvär. Ett förslag till sådant bifogas sist i dokumentet.
<b>Biverkningar, inhalationsteknik</b>	Utvärdera biverkning av läkemedel, inhalationsteknik samt behandlingsföljsamhet med intervju.

nostisera. Detta gäller särskilt vid akuta exacerbationer, då det kan vara svårt att bedöma hur mycket av besvären som beror på hjärtsvikt och hur mycket som beror på obstruktivitet. Ett normalt EKG liksom ett normalt BNP talar emot hjärtsvikt. Ekokardiografi krävs i allmänhet för att bekräfta diagnosen hjärtsvikt. Vid konstaterad vänsterkammersvikt ges behandling enligt gällande riktlinjer för hjärtsviktsbehandling. Beträffande betablockarbehandling gäller viss försiktighet eftersom dessa kan framkalla bronkobstruktion. Hos flertalet patienter kan betablockare emellertid ges utan några oönskade effekter på luftvägarna.

#### *Högersvikt – pulmonell hypertension*

Pulmonell hypertension (PHT) kan förekomma isolerat eller mer vanligt som en kombinerad höger-vänstersvikt. Risken för högersvikt – pulmonell hypertension – ökar markant med stigande svårighetsgrad av KOL-sjukdomen. BNP-bestämning kan användas i screeningsyfte men diagnosen kan i de flesta fall fastställas med ekokardiografi. För definitiv diagnos kan hjärkteterisering behöva genomföras.

Diuretika används ofta i klinisk praxis och kan i vissa situationer ha god klinisk effekt, särskilt hos patienter med konstaterad vätskeretention och aktiverat RAAS. Ett observandum utgör att ett alltför excessivt diuretikaanvändande kan minska fyllnadstrycket och därigenom försämra tillståndet.

Oxygenbehandling ges vid hypoxi och är den enda behandlingen med dokumenterad långtidseffekt på PHT (Evidensgrad 2c).

#### **Tromboembolisk sjukdom**

Diagnos av lungemboli vid KOL är svår och det finns därför en risk att diagnosen förbises. Det är oklart om KOL-patienter har en ökad risk för lungemboliska komplikationer. Prevalensen av lungemboli hos patienter med akut exacerbation har i olika studier angivits från 6 till 25 %. I samtliga studier har emellertid den kliniska misstanken varit betydligt lägre än vad som sedan påvisats. Exacerbation av KOL med samtidig lungemboli ger en klart ökad mortalitetsrisk. Profylaktisk antikoagulantabehandling kan övervägas i speciella fall, till exempel till immobiliserade patienter.

#### **Lungcancer**

KOL-patienter löper en ökad risk för att drabbas av lungcancer jämfört med rökare utan KOL. Det finns därför anledning att vara något mer liberal med lungröntgen än vad som annars förespråkas. Däremot finns det inget som talar för att regelbundna röntgenkontroller ökar chansen till tidig diagnostik och därigenom förbättrar prognosen.

#### **Oro, nedstämdhet, depression, kognitiv störning**

Dessa tillstånd är vanligt förekommande vid KOL, men är ofta underskattade. Oro är framför allt kopp-

lat till ökande dyspné, försämrad fysisk kapacitet och ADL. Det är även en prediktor för exacerbation och sjukhusinläggning. Vid utvärdering av nedstämdhet och depressiva symtom är det viktigt att bedöma kognitiv förmåga, framför allt hos patienter med svår KOL och hypoxi. Förutom att försöka syresätta patienten adekvat har rehabiliteringsprogram en viktig roll i detta sammanhang. Kognitiv terapi och antidepressiva läkemedel är även av betydelse.

## **Osteoporos, nutrition, fysisk träning och rehabilitering**

### **Osteoporosprofylax/-behandling**

Osteoporos vid KOL är så vanligt att profylax alltid bör övervägas. Uppmärksamma därför riskfaktorer och utred högriskpatienter (observera längdminskning och utför vid misstanke bentäthetsmätning). Nedsatt bentäthet kan misstänkas hos patienter med kraftigt nedsatt fysisk aktivitet, hos dem som kräver upprepade steroidkurer eller står på regelbunden steroidbehandling, är underviktiga, har ett  $FEV_1 < 50\%$  av beräknat normalvärde, har stor längdförlust sedan ungdomen eller har hereditet för sjukdomen. Profylax i form av livsstilsråd om rökstopp, kost och motion bör ges till alla patienter med KOL.

Diagnos och behandling av osteoporos sker efter samma principer som gäller för andra patientgrupper. (Se Behandling av osteoporos. Information från Läke-medelsverket 2007:(18)4). För mer detaljerade råd se också Nationellt vårdprogram för KOL, [www.slmf.se](http://www.slmf.se)

### **Faktaruta 15. Farmakologisk osteoporosprofylax/-behandling vid KOL.**

#### **Ges till alla**

- som står på regelbunden systemisk steroidbehandling,
- med konstaterad osteoporos.

#### **Genomförande**

- Säkra tillräckligt näringsintag inklusive dygnsbehovet av kalcium och D-vitamin.
- Överväg bisfosfonater, särskilt vid peroral steroidbehandling, framför allt hos patienter < 80 år.

### **Viktnedgång**

Viktnedgång definieras som en förlust på  $\geq 10\%$  av kroppsvikten under sex månader eller  $> 5\%$  under tre månader. Undervikt och viktnedgång är ett betydande problem vid KOL och representerar en ökad risk för mortalitet. I ett flertal studier har man sett att mortaliteten ökar vid  $BMI < 22 \text{ kg/m}^2$ . Det är betydelsefullt att identifiera denna problematik så tidigt som möjligt. Regelbunden mätning av vikt och längd bör ingå i utredning och uppföljning av dessa patienter. Viktnedgång beror på ökat energibehov och/eller ett otillräckligt energiintag vilka kan ha flera olika orsaker.



## Behandling

Man bör säkerställa en adekvat energibalans genom en proteinrik och energirik kost kombinerat med fysisk aktivitet/träning. Orsaker till bristande nutrition kan behöva utredas och kan vara en viktig del av behandlingen (tandstatus, aptitlöshet, social situation, depression–nedstämdhet, illamående, mag–tarmproblem, inkontinens, ätstörning etc.) Vid BMI under 20, otillräcklig viktuppgång, fortsatt viktnedgång eller vid aptitlöshet rekommenderas remiss till dietist. Ett speciellt screeningformulär kan vara till god hjälp (Faktaruta 16). Mer utförlig beskrivning finns i nationella vårdprogrammet för KOL, [www.slmf.se](http://www.slmf.se).

### Faktaruta 16. Enkel screening vid misstanke på undernäring.

1. Hur vill du karaktärisera din viktutveckling de sista två månaderna?  
Uppgång (0 p) Oförändrad (0 p) Nedgång (1 p)
2. Hur har din aptit varit de sista 2 mån?  
Ökad (0 p) Oförändrad (0 p) Minskad (1 p)
3. Patientens BMI  
> 20 = 0 p    18–20 = 1 p    < 18 = 2 p

#### Summera poängen ovan

0–1 p Välnutrierad.

2–4 p Patienten behöver kvalificerad hjälp med sin nutrition.

## Fysisk träning/rehabilitering vid KOL

Fysisk träning är en av hörnstenarna i behandlingen av KOL av alla stadier. Rehabilitering bör övervägas hos patienter med sänkt livskvalitet och/eller fysisk kapacitet. KOL-rehabilitering har visat sig vara mycket kostnadseffektiv för patient och samhälle. Träningen ska vara individuellt anpassad men bedrivs med fördel i grupp. Målsättningen ska vara att patienten fortsätter med en fysiskt aktiv livsstil efter avslutad rehabilitering. Träningen ska vara allsidig, det vill säga innehålla konditions-, styrke- samt rörlighetsträning. Träning kan ordinerars ”på recept” (FaR). Patienter som sjunker i syrgasmättnad under ansträngning (< 88 %) kan under övervakad träning ges extra syrgas så att syrgasmättnaden är ≥ 90 %.

### Faktaruta 17. Fysisk aktivitet för KOL-patienter.

#### Råd om fysisk aktivitet och fysisk träning

- Alla patienter bör få allmänna hälsotips om att vara fysiskt aktiva ≥ 30 min per dag minst fem dagar per vecka.
- Konditions-, styrke- och rörlighetsträning bör ingå.
- Intervallträning kan vara att föredra eftersom belastningen på ventilationen är lägre.
- Aktiviteter som gång, cykling och gymnastik rekommenderas.
- Använd gärna sluten läppandning i samband med träningen.

Ett väl fungerande team för omhändertagande av KOL-patienterna är värdefullt. Detta team bör ha en tvärprofessionell sammansättning. Exempel på sådan sammansättning finns i Faktaruta 19.

### Faktaruta 18. Rehabilitering av KOL-patienter.

#### KOL-rehabilitering bör omfatta följande:

- fysisk träning,
- utbildning inklusive strategier för beteendeförändring,
- energibesparande arbetssätt,
- psykosocial intervention,
- kostintervention – nutrition.

### Faktaruta 19. Sammansättning av KOL-team.

#### Rehabiliteringen är med fördel multidisciplinär. Följande personalkategorier kan ingå:

- sjuksköterska (astma/KOL-sköterska),
- sjukgymnast,
- arbetsterapeut,
- kurator/psykolog,
- dietist,
- läkare.

**Frågeformulär****Utvärdering av läkemedelseffekter vid KOL**

Namn \_\_\_\_\_ Personnummer \_\_\_\_\_

Du har under \_\_\_\_\_ veckor prövat läkemedlet/-n \_\_\_\_\_

Hur har det påverkat dina besvär?

Besvara frågorna genom att ringa in det svarsalternativ som du tycker stämmer bäst.

- |   |         |            |                                 |
|---|---------|------------|---------------------------------|
| 1. Hur klarar du ansträngning                               | bättre  | oförändrat | sämre?                          |
| 2. Är andfåddheten  | bättre  | oförändrad | sämre?                          |
| 3. Sover du   | bättre  | oförändrat | sämre?                          |
| 4. Känner du dig  | piggare | oförändrad | tröttare?                       |
| 5. Är det   | lättare | oförändrat | svårare att leva med sjukdomen? |
| 6. Hostar du  | mer     | oförändrat | mindre?                         |
| 7. Har du   | mindre  | oförändrat | mer slem?                       |
| 8. Har du   | mindre  | oförändrat | mer pip i bröstet?              |
| 9. Skulle du vilja fortsätta med de(n) här medicinen/-erna? | Ja      |            | Nej                             |

**Kvalitetsgradering av evidens**(efter NHS Research and Development, 1999; [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#levels](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels)).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

**Gradering av rekommendationer**

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5



**Deltagarlista**

*En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)*

Assistent Kristina Bergström  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Professor Leif Björner  
Lung- och allergisektionen  
Universitetssjukhuset  
221 85 Lund

Överläkare, klinisk utredare Inger Dahlgren  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare Marie Ekberg-Aronsson  
VO Lungmedicin HLD  
Universitetssjukhuset i Lund  
221 85 Lund

Överläkare Ann Ekberg Jansson  
Lungmedicinkliniken  
Bruna stråket 11 B  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
413 45 Göteborg

Med dr, leg sjukgymnast Margareta Emtner  
Uppsala Universitet  
Akademiska sjukhuset  
Ing 15 1tr,  
751 85 Uppsala

Gruppchef, med dr Lennart Forslund  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Docent Karl Franklin  
Lung- och allergikliniken  
Norrlands Universitetssjukhus  
901 85 Umeå

Professor, överläkare Hans Gilljam  
Centrum för folkhälsa  
Västgötagatan 2  
118 27 Stockholm

Docent, överläkare Hans Hedenström  
Klinisk Fysiologi  
Bild- och funktionsmedicinskt centrum  
Akademiska Sjukhuset  
751 85 Uppsala

Professor Christer Janson  
Lung- och allergikliniken  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Överläkare Per Jakobsson  
Lungmedicinkliniken  
Universitetssjukhuset  
581 85 Linköping

Farmaceut Karin Klintberg  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Professor Kjell Larsson  
Astma & allergiforskning IMM  
Karolinska Institutet  
171 77 Stockholm

Överläkare Matz Larsson  
Lungkliniken  
Universitetssjukhuset Örebro  
701 85 Örebro

Professor Sven Larsson  
Avd för Internmedicin/lungmed-allergologi  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
413 45 Göteborg

Överläkare, sektionschef Anne Lindberg  
Lung- och allergisektionen  
Sunderby sjukhus  
971 80 Luleå

Professor, överläkare Anders Lindén  
VO Lungmed och Allergiologi  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
Bruna Stråket 11 B  
413 45 Göteborg

Docent Björn Ruben Lindgren  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Docent Bo Lundbäck  
Avd för invärtesmedicin/lungmed och allergologi  
GU/Sahlgrenska akademien  
Bruna Stråket 11  
413 45 Göteborg

Distriktsläkare Karin Lisspers  
Gagnefs VC  
780 41 Gagnef

Professor Claes-Göran Löfdahl  
Lung- och allergisektionen  
Universitetssjukhuset  
221 85 Lund

Överläkare Lennart Nilholm  
Lungkliniken  
Universitetssjukhuset Örebro  
701 85 Örebro

Överläkare Ingemar Qvarfordt  
Infektionshygien vid bakteriologiska laboratoriet  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
Guldhedsgatan 10  
413 45 Göteborg

Professor Thomas Sandström  
Lung- och allergikliniken  
Norrlands Universitetssjukhus  
901 85 Umeå

Professor Magnus Sköld  
Lung/Allergikliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset/Solna  
171 76 Stockholm

Post doc Frode Slinde  
Göteborgs Universitet  
Sahlgrenska Akademin  
Institutionen för medicin/Avd för klinisk näringslära  
405 30 Göteborg

Docent, överläkare Kerstin Ström  
Medicinkliniken  
Blekingesjukhuset, Karlskrona  
371 85 Karlskrona

Distriktsläkare Björn Stållberg  
VC Trosa  
619 33 Trosa

Du vet väl att samtliga behandlingsrekommendationer finns på  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# Farmakologisk behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom – KOL

## – Bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

## KOL – definition, diagnostik och svårighetsbedömning

*Sven Larsson, Hans Hedenström*

### Definition

KOL definieras i det svenska nationella vårdprogrammet på följande sätt (1):

”Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är en långsamt progredierande inflammatorisk luftrörs/lungsjukdom som karakteriseras av kronisk luftvägsobstruktion. Lungfunktionsmässigt manifesteras detta som sänkt  $FEV_1/VC$ -kvot vid spirometri. Lungfunktionsnedsättningen är irreversibel i den bemärkelsen att patienten aldrig uppnår normalvärden, varken spontant eller efter behandling. Luftvägsobstruktionen vid KOL orsakas i varierande proportioner av inflammatoriska förändringar i små perifera luftrör (bronkiolit) samt av emfysem i lungvävnaden. Sjukdomens progression, mätt som årlig försämring av  $FEV_1$ , varierar inom vida gränser.”

I det internationellt mest citerade dokumentet GOLD (2) ges följande definition:

“COPD is a preventable and treatable disease with some significant extrapulmonary effects that may contribute to the severity in individual patients. Its pulmonary component is characterized by airflow limitation that is not fully reversible. The airflow limitation is usually progressive and associated with an abnormal inflammatory response to the lung to noxious particles and gases.”

Det föreligger således en god överensstämmelse mellan dessa dokument. Uttrycket ”preventable disease”, som används i GOLD-dokumentet, har visst definitionsvärde. Det innebär att normalt åldrande, som i sig innebär utveckling i riktning mot mindre lungelasticitet och lägre flödesförmåga i lungorna (3,4) – förhållanden som också är typiska för KOL – inte definitionsmässigt skall betraktas som KOL. Uttrycket ”treatable disease” har mindre värde ur definitionssynpunkt. Relativt stora grupper av patienter med KOL, som utan detta tillägg till definitionen skulle betraktas ha KOL, kräver ingen behandling och ingen finns heller att erbjuda. Det känns felaktigt att dessa inte definitionsmässigt skulle betraktas ha KOL.

Den nu gällande svenska definitionen beskriver

emellertid ytterligare ett viktigt basalt förhållande i KOL-sjukdomen, nämligen de bakomliggande patologiskt anatomiska förändringarna i lungorna: bronkiolit och emfysem (5). Sjukdomsbilden blir olika om emfysem eller bronkiolit dominerar patologin. Emfysem medför nedsatt lungelasticitet och nedsatt gasutbytesförmåga – förhållanden som kan belysas med mätning av lungelasticitet, lungvolymbestämning och bestämning av gasutbytesförmågan med kolmonoxiddiffusionskapacitetsmätning. Om det rör sig om uttalade förändringar kan dessa påvisas även med radiologisk undersökning.

En uppdaterad svensk definition av KOL skulle därför kunna utgå från innehållet både i den nuvarande svenska definitionen och i den som ges i GOLD-dokumentet.

Kronisk bronkit förorsakas liksom KOL i första hand av rökning. Kronisk bronkit definieras som ett sjukdomstillstånd med hosta och upphostningar åtminstone tre månader om året under två på varandra följande år (6). Kronisk bronkit förorsakas främst av förändringar i de stora luftrören (5). KOL beror på förändringar i små luftrör och i alveoler (5). Rökare med kronisk bronkit utvecklar inte alltid kronisk luftvägsobstruktion. Patienter med KOL har inte alltid kronisk bronkit. Många rökare har emellertid både KOL och kronisk bronkit. Infektionskänsligheten vid KOL är främst en komplikation hos de KOL-patienter som samtidigt har kronisk bronkit och det medför att gruppen KOL-patienter som har kronisk bronkit har sämre prognos än de som inte har kronisk bronkit (7). Vi förordar, i enlighet med det svenska nationella vårdprogrammet, därför att KOL och kronisk bronkit betraktas som separata sjukdomsentiteter.

### Diagnostik av KOL

#### Spirometri vid diagnostik av KOL

Det framgår av definitionen att spirometri är en obligat undersökning för diagnostik av KOL. Vid miss-

tanke om KOL är därför spirometri den undersökning som bör göras för att påvisa luftvägsobstruktion. Hos svårt sjuka KOL-patienter kan spirometri vara svår genomförbar. Diagnosen kan då undantagsvis baseras på lungröntgenbild med för KOL typiska förändringar, omfattande rökvanor, respiratorisk svikt med hypoxi och koldioxidretention samt auskultationsfynd som kan stämma med diagnosen KOL.

#### När bör KOL misstänkas?

Exponering för luftvägsskadliga ämnen, främst cigarettrök, ålder över 45 år samt något av följande:

- Luftvägssymtom som hosta, sputumproduktion, andfäddhet och/eller pip i bröstet.
- Återkommande bronkietepisoder eller långvariga förkylningar.
- Nedsatt prestationsförmåga.
- Lungröntgenbild som inger misstanke om KOL.
- Känd hjärtsjukdom med andfäddhet och nedsatt prestationsförmåga.\*

\*Det finns en stark samvariation mellan hjärtsjukdom och KOL (8). Symtombilden kan vid båda tillstånden vara likartad med andfäddhet och nedsatt prestationsförmåga. Hos rökare med känd hjärtsjukdom kan därför lätt diagnosen KOL förbises. Kombinationen rökning-hjärtsjukdom och andfäddhet eller nedsatt prestationsförmåga kan därför också motivera spirometriundersökning.

Typiskt för luftvägsobstruktion vid KOL är ökat flödesmotstånd vid utandningen. Det leder till att den forcerade enskundsvolymen ( $FEV_1$ ) nedsätts. Förmågan att tömma lungorna på luft vid utandningen är relativt sett bättre. Vitalkapaciteten (VC) är vid luftvägsobstruktion också ofta sänkt men i liten omfattning. Vid luftvägsobstruktion blir därför kvoten mellan  $FEV_1$  och VC lägre än normalt. Det är dock viktigt att mäta den största vitalkapaciteten, vilket innebär mätning av såväl snabb som långsam vital-

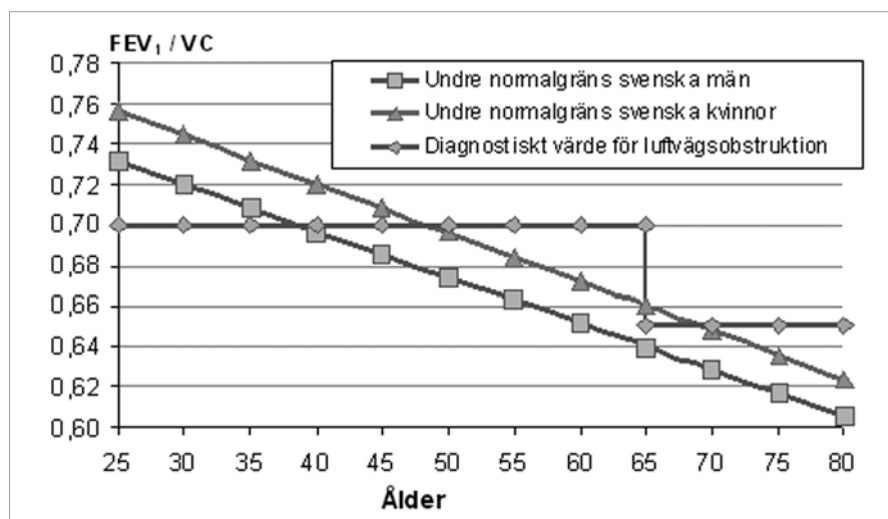
kapacitetsmanöver. Vid restriktiva lungsjukdomar är både vitalkapacitet och  $FEV_1$  sänkta men kvoten  $FEV_1/VC$  är normal eller till och med förhöjd. I alla rekommendationer har därför nedsättningen av kvoten  $FEV_1/VC$  använts för diagnostik. Var gräns mellan normalitet och patologi skall läggas har däremot varit föremål för intensiva diskussioner.

Två principer har använts. I det ena fallet definieras luftvägsobstruktion utifrån en fix gräns för  $FEV_1/VC$ -kvoten. I allmänhet har man då valt gränsen 0,7. Alla värden under 0,7 definieras som luftvägsobstruktion. GOLD-dokumentet (2) definierar luftvägsobstruktion på detta sätt. Den andra principen tar hänsyn till ålderns betydelse. Med ökande ålder sjunker kvoten mellan  $FEV_1/VC$ . Hos äldre personer kan ett värde för  $FEV_1/VC$  under 0,7 hamna inom ett definierat normalvärdesområde. Man väljer därför att på något sätt ta hänsyn till åldersutvecklingen. I Figur 1 visas hur åldern påverkar nedre normalvärdesgräns i en svensk befolkning för män och kvinnor om ett svensk normalmaterial används (3,4). I det svenska nationella vårdprogrammet har man anslutit sig till att en åldersrelaterad modell bör användas (1). Som riktvärde för normalitet för kvoten  $FEV_1/VC$  hos personer yngre än 65 år har valts 0,7. Hos personer över 65 års ålder har i stället valts värdet 0,65. Det rekommenderas dock att man ser detta som ett riktmärke och jämför med en individs nedre normalvärde för  $FEV_1/VC$ .

Fördelen med en fix gräns för normalitet vid  $FEV_1/VC$  mindre än 0,7 som rekommenderas i GOLD är enkelheten. En nackdel är att hos 35–40 år gamla personer kan ett högre värde på  $FEV_1/VC$  redan påvisa luftvägsobstruktion och en fix gräns leder i denna åldersgrupp till risk för underdiagnostik. Se Figur 1! Ett numeriskt större problem är att hos äldre kommer en fix gräns vid 0,7 att leda till att åldrandeffekter kommer att betraktas som patologiska. Man får en överdiagnostik. Om man som GOLD

betonar att sjukdomen är förebyggbar verkar det ologiskt att betrakta normalt åldrande som patologiskt.

Man skall dock komma ihåg att GOLD skall användas internationellt. Normalvärden för spirometri konstrueras oftast genom undersökning av i övrigt friska icke-rökare. I många länder på vår jord finns det emellertid många faktorer annat än rökning som ger upphov till kronisk luftvägsobstruktion. Problemen med KOL är där särskilt stora (9). Hit hör till exempel genomgången tuberkulos (10), yrkesmässig



Figur 1. Figuren visar hur åldern påverkar nedre normalvärdesgräns i en svensk befolkning för män och kvinnor om ett svensk normalmaterial används (3,4).

exponering för damm och gaser på dåliga arbetsplatser (11), exponering för förbränningsgaser inomhus (12) och exponering för luftföroreningar utomhus (9). I en sådan omgivning kommer effekter av alla dessa faktorer som leder till luftvägsobstruktion att inkluderas i normalvärdesintervall. Detta får med ökande ålder allt större betydelse. Använder man då en åldersrelaterad modell för att definiera normalitet kommer man att missa en hel del luftvägsobstruktion som i själva verket är exponeringsbetingad. I ett sådant land kan en fix gräns för normalitet som GOLD förespråkar vara av värde.

I Sverige är dock rökning den dominerande faktorn till kronisk luftvägsobstruktion. Vi har nu en liten del av populationen som haft en allvarlig tuberkulos i sin ungdom, arbetsmiljön är med internationella mått mätt god, inomhus- och utomhusluft är också god. I en sådan miljö kommer en fix nivå för normalitet att ge en betydande överdiagnostik av luftvägsobstruktion hos äldre. Den svenska modellen kan därför försvaras för Sverige om ett normalmaterial representativt för icke-rökande svensk befolkning används.

## KOL-diagnostik i epidemiologiska sammanhang

Vid stora befolkningsundersökningar brukar man sätta likhetstecken mellan spirometriskt påvisad luftvägsobstruktion, som i olika undersökningar kan definieras på olika sätt, och KOL. Man tar då inte hänsyn till att luftvägsobstruktion och även kronisk sådan förekommer också vid andra sjukdomstillstånd som till exempel vid astma (13) som i sådana sammanhang kan utgöra en inte ringa del av antalet fall med påvisad kronisk luftvägsobstruktion. Undersökningar av detta slag kommer således att i viss mån överskatta förekomsten av sjukdomen KOL. Tabell I visar förhållanden som talar för astma respektive KOL.

## Klinisk diagnostik av KOL

Algoritmen för diagnostik av KOL i kliniken kan beskrivas i följande steg:

1. KOL misstänks
2. Spirometri utförs
3. Luftvägsobstruktion påvisas<sup>#</sup>

<sup>#</sup>Vissa patienter med emfysemdominerad sjukdomsbild kan dock ha välbevarad ventilationsförmåga och normal FEV<sub>1</sub>/FVC-kvot men klart nedsatt gasutbytesförmåga påvisbar med ett CO-upptagstest. De bör bedömas ha KOL även om de inte uppfyller definitionens krav.

4. Bedömningen av spirometriresultat under punkt 3. bör göras efter bronkdilatation. Ett bronkdilatationstest, reversibilitetstest bör därför göras om luftvägsobstruktion primärt påvisats. Om testet leder till att spirometriresultatet hamnar inom normalvärdesvariation har inte kronisk luftvägsobstruktion och därmed inte KOL påvisats. Astma kan då emellertid föreligga. Ett positivt rever-

sibilitetstest skiljer i övrigt astma dåligt från KOL (14). I vissa fall måste också behandlingsförsök med steroider genomföras innan man konkluderar att luftvägsobstruktionen är kronisk.

5. När kronisk luftvägsobstruktion påvisats bör följande frågor övervägas innan diagnosen KOL ställs:

A. Är symtom och fynd förenliga med KOL?

Här föreligger två problem:

1. Det finns ingen tydlig gräns mellan sjunkande FEV<sub>1</sub>/VC-kvot på grund av normalt åldrande och begynnande utveckling av KOL. Då avviken från definierad normalitet för spirometri är liten, föreligger ofta ingen symtombild. Gränsen mellan kliniskt betydelsefullt sjukdomstillstånd och normal variation kan därför inte alltid avgöras. I första hand måste man ta hänsyn till detta i sitt kliniska handlande. Informationen till den spirometriundersökte rökaren bör då präglas av måttfullhet och ha följande karaktär: Spirometriundersökningen, som du genomfört, antyder att sjukdomen KOL kan vara under utveckling. Det är ett starkt skäl att sluta röka.
2. Sjukdomsbilden vid KOL kan ibland likna den vid astma. Gränsdragningen är inte alltid klar. Tillstånden kan också förekomma samtidigt. Astma är den viktigaste differentialdiagnosen och i Tabell I (15) anges faktorer som talar för eller emot astma.

B. Är andra förklaringar till kronisk luftvägsobstruktion uteslutna?

Astma är den viktigaste differentialdiagnosen gentemot KOL då kronisk luftvägsobstruktion påvisats, men en lång rad andra specifika sjukdomstillstånd kan leda till kronisk luftvägsobstruktion. Hit hör LAM, ett antal specifika bronkiolitsjukdomar, sena stadier av cystisk fibros, immunbristsjukdomar och primär ciliärdyskinesi samt autoimmuna sjukdomar som Churg Strauss sjukdom. Särskilt hos patienter med kronisk luftvägsobstruktion som inte är rökare bör man utreda dessa möjligheter. Kronisk luftvägsobstruktion som förorsakas av andra specifika sjukdomstillstånd än KOL betraktas inte som KOL i Sverige (1).

## Svårighetsgradering

Prognosen av sjukdomen KOL påverkas av flera kända faktorer. Luftvägsobstruktionens svårighet är en sådan faktor. Ju lägre värde på FEV<sub>1</sub> desto sämre prognos. Andningssvikt med hypoxi och koldioxidretention är markörer för dålig prognos (16). Malnutrition innebär sämre prognos vid KOL och särskilt gäller detta om muskelmassan är drabbad (17). Samtidig förekomst av kronisk bronkit som leder till exacerbationer medför vid KOL en försämrad prognos (7).

Svårighetsgradering som används i riktlinjer brukar utgå från spirometrivärden. I Tabell II anges de benämningar som getts på svårighetsgrader av KOL i Det Svenska Nationella Vårdprogrammet och GOLD-dokumentet.

Tabell I. Förhållanden som talar för astma respektive KOL.

	Astma	KOL
Rökning	–	Ifrågasatt diagnosen hos icke-rökare.
Ålder	Kan debutera i alla åldrar.	Ovanligt med symtomgivande KOL före 45 års ålder.
Sjukdomsdebut	Ofta akut.	Ofta smygande.
Karakteristiska symtom	Triggerutlösta andningsbesvär.	Andfåddhet vid ansträngning. Nedsatt prestationsförmåga.
Lungfunktion	Lungfunktion kan oftast normaliseras. Bronkiell hyperreaktivitet. Normal CO-diff.	Lungfunktion kan inte normaliseras. Nedsatt CO-upptag. Nedsatt lungelasticitet. Ökad residualvolym.
Effekt av läkemedel	God effekt av bronkvidgare och steroider.	Ingen till måttlig effekt av bronkvidgare och steroider.
Provtagning	Eosinofili. Lab-test antydande IgE-förmedlad allergi.	–
Röntgen	Normal i anfallsfritt intervall.	Tecken på emfysem. Tecken på hyperinflation. Tecken på påverkad cirkulation.
Kronisk produktiv hosta	Ovanligt.	Vanligt.
Bakteriella luftvägsinfektioner	Ovanligt.	Vanligt om kronisk produktiv hosta föreligger.
Malnutrition	–	Vanligt förekommande.
Osteoporos	–	Vanligt.
Respiratorisk insufficiens	Ovanligt.	Vanligt då $FEV_1 < 40$ procent av förväntat värde.

Tabell II.

Stadium	Gränser	Benämning GOLD	Svensk benämning
1	$FEV_1 \geq 80$ % Pred.	Mild KOL	Preklinisk KOL
2	$50 \% > FEV_1 < 80 \%$	Lindrig (moderat) KOL	Mild KOL
3	$30 \% < FEV_1 < 50 \%$	Svår KOL	Medelsvår KOL
4	$FEV_1 < 30 \%$ eller $FEV_1 < 50 \%$ plus respiratorisk svikt	Mycket svår KOL	Svår KOL

Som synes finns skillnader i benämning av svårighetsgrad men samma gränssnitt mellan nivåerna används. GOLD-dokumentets benämningar betonar mer än det svenska nationella vårdprogrammets benämningar sjukdomens svårighet och allvar. Det kan synas av mindre betydelse vad de olika nivåerna kallas, men problemet har väckt debatt. Det opraktiska i att ha ett unikt svenskt benämningssätt som kan ställa till förväxlingar har påpekats.

Rekommendationer om läkemedelsbehandling har baserats på sjukdomens svårighetsgrad. Särskilt inom detta område är förväxlingar oönskade. Den svenska vokabulären kan dock ha fördelar. Särskilt tveksam kan man vara till benämning mild KOL för stadium 1. Gränsdragningen mellan friskt och sjukt är här

ofta omöjlig. Särskilt bland äldre personer med lungfunktionsbortfall av denna obetydlighet förekommer många personer som aldrig kommer att utveckla en symtomgivande sjukdom. Med tanke på riskerna för förväxling föreslås ändå att benämningarna av svårighetsgraden i Sverige harmoniseras med GOLD-dokumentet och att man utnyttjar de neutrala beteckningarna Stadium 1, 2, 3 och 4.

I sitt kliniska handlande har man emellertid anledning att bedöma sjukdomens svårighet inte bara från dessa relativt stelbenta rekommendationer. Man bör också bedöma den utifrån bland annat

1. förekomst av exacerbationer,
2. förekomst av lågt BMI och ännu viktigare nedsatt muskelmassa och styrka,



3. förekomst av nedsatt prestationsförmåga,
4. svårigheten av andfåddhet vid ansträngning,
5. förekomst av andra komplikationer som osteoporos.

Ett försök att väva in flera av dessa faktorer i en riskprofil utgör det så kallade Bode Index (18). Ett sådant index har betydelse till exempel vid bedömning av en patients prognos. Vi har ändå tills vidare anledning att använda en svårighetsgradering baserad på spirometriutfall, framför allt i samband med rekommendationer om läkemedelsbehandling. Inklusion av patienter i studier har ofta skett baserat på svårighetsgrad bedömd efter spirometriska kriterier. Våra kunskaper om läkemedlens effekter är således knutna till grupper av KOL-patienter med viss spirometrisk nedsättning av andningsfunktionen.

### Referenser

1. [www.slmf.se/KOL](http://www.slmf.se/KOL)
2. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
3. Hedenström H, Malmberg P, Agarwal K. Reference values for lung function tests in females. Regression equations with smoking variables. *Bull Eur Physiopatol Respir* 1985;21:551–7.
4. Hedenström H, Malmberg P, Friðriksson HV. Reference values for pulmonary function tests in men. Regression equations which include tobacco smoking variables. *Ups J Med Sci* 1986;91:299–310.
5. Lamb D, Pathology. In: *Chronic obstructive pulmonary disease*. Calverley and Pride (eds.). Chapman and Hall Medical London 1995:9–34
6. CIBA Foundation Guest Symposium (1959). Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959;14:286–99.
7. Pistelli R, Lange P, Miller DL. Determinants of prognosis in COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity. *Eur Respir J Suppl* 2003 May;40:10s–14s.
8. Wu L, Man P. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality. A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952–9.
9. Tan WC, Ng TP. COPD in Asia: where east meets west. *Chest* 2008;133:517–27.
10. Chakrabarti B, Calvery PM, Davies PD. Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:263–72.
11. Torén K, Brisman J. KOL är också en yrkessjukdom. *Läkartidningen* 2007;104:3656–8.
12. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ* 2000;78:1078–92.
13. Silva GE, Sherill DL, Guerra S, et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59–65.
14. Chhabra SK. Acute bronchodilator response has limited value in differentiating bronchial asthma from COPD. *J Asthma* 2005;42:367–72.
15. Socialstyrelsens riktlinjer för vård av astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom/KOL. Socialstyrelsen 2004;p70. ISBN 91-7201-907-7.
16. Celli BR. The importance of spirometry in COPD and asthma: effect on approach to management. *Chest* 2000;117(2 Suppl):15S–9S.
17. Slinde F, Grönberg A, Engström CP. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005;99:1004–9. Epub 2005 Apr 12.
18. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005–12.

# Underhållsbehandling med bronkdilaterande läkemedel vid KOL

*Kjell Larsson, Anders Lindén*

Denna presentation tar upp underhållsbehandling med bronkdilaterande läkemedel vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Angivna referenser är därför valda med detta syfte för ögonen och refererade undersökningar är i de flesta fall större studier med en duration på flera månader. Detta innebär att vi inte har inkluderat studier av akuta effekter på till exempel lungfunktionsvariabler.

Bronkvidgande läkemedel har använts vid behandling av luftvägssjukdomar i flera hundra år och inhalation av rök från torkad spikklubba, som innehåller alkaloider med antikolinerga egenskaper, beskrevs i den indiska Vedalitteraturen redan på 1600-talet. Vid KOL används idag huvudsakligen två behandlingsprinciper för bronkdilatation, antikolinergika och  $\beta_2$ -receptoragonister. Även om teofyllinpreparat har bronkdilaterande egenskaper och kan ge en tilläggs-effekt hos enstaka patienter används dessa läkemedel inte i någon större utsträckning idag. I enlighet med detta togs teofyllin också bort från läkemedelsförmånssystemet 2007. Vid astma används även läkemedel som hämmar effekter av leukotriener och i Sverige finns ett sådant preparat registrerat – montelukast, som är en leukotrienreceptorantagonist. Det saknas idag dokumentation för att leukotrienreceptorantagonister har effekt vid KOL och därför bör denna typ av läkemedel inte användas vid KOL.

De två viktiga indikationerna för läkemedelsterapi vid KOL är förekomst av symtom (i första hand dyspné) och för att förebygga akuta exacerbationer. Antikolinergika och  $\beta_2$ -receptoragonister har en dokumenterad effekt på symtom, medan än så länge endast ett långverkande antikolinergikum (tiotropium) har dokumenterad effekt på akuta exacerbationer givet som monoterapi.

Känslan av att inte få luft (andnöd, dyspné) vid KOL är relaterad till lungfunktionen, men symtomet korrelerar tämligen dåligt med enkla spirometriska mått som vitalkapacitet (VC) och FEV<sub>1</sub>. Andnöd vid KOL är nära korrelerad till andningsmedelläget, det vill säga den luftvolym som finns kvar i lungorna efter en normal utandning. Denna slutexpiratoriska lungvolym benämns funktionell residualkapacitet (FRC) och en ökad FRC speglar graden av hyperinflation vilken är nära relaterad till graden av dyspné. Efter-som mätning av FRC kräver mätning av residualvolym (RV) låter sig denna mätning endast utföras på specialutrustade andningsfysiologiska laboratorier. Ett alternativ för att få en uppfattning av andningsmedelläget är att bestämma inspiratorisk kapacitet (IC), det vill säga den volym som kan andas in efter en normal utandning. Denna lungvolym utgör spe-

gelbilden av FRC och ger en god bild av andningsmedelläget. Även forcerad vitalkapacitet (FVC) ger en uppfattning om grad av hyperinflation genom att FVC i viss mån speglar RV. Behandling med bronkdilaterare vid KOL innebär, hos de patienter som svarar på behandlingen, att litet mer luft kan blåsas ut och att andningsmedelläget därmed sänks något, vilket minskar dyspné och möjliggör ökad ansträngningskapacitet (se nedan).

Exacerbationer vid KOL är ofta infektionsutlösta och innebär perioder om veckor med ökade symtom och påtaglig försämring av allmäntillståndet. Exacerbationerna ger ofta, förutom en slutenvårdskrävande akut försämring, upphov till perioder med långvarig allmän försämring innan patienten långsamt återhämtar sig. En exacerbation kan ge negativ påverkan på patientens lungfunktion och allmäntillstånd under flera månader efter det akuta skedet. Bronkdilaterande terapi med ett långverkande antikolinergikum (tiotropium) har i flera undersökningar visats ha en förebyggande effekt på exacerbationer vid KOL (se även nedan).

## Antikolinergika

Antikolinergika utmärks av sin förmåga att hämma kolinerga receptorer, vilka kan delas upp i två huvudgrupper: nikotinreceptorer (N-receptorer) och muskarinreceptorer (M-receptorer). Dessa beteckningar har uppkommit därför att de biologiska effekter som observeras vid stimulering av de båda receptortyperna liknar dem man iakttar efter intag av alkaloiderna nikotin respektive muskarin. M-receptorer tros vara viktigast vid reglering av bronktonus och det finns idag fem olika subtyper av M-receptorer identifierade: M<sub>1</sub>–M<sub>5</sub>, varav M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> och M<sub>3</sub> finns i luftvägarna. M<sub>1</sub>-receptorn finns bland annat i parasympatiska ganglier där den medierar facilitering av impulstrafiken, samt i stor mängd perifert i luftvägar där man inte identifierat deras roll (1). M<sub>2</sub>-receptorn är en så kallad autoreceptor som är belägen pre-junktionellt på det parasympatiska neuronet och medierar hämning av acetylkolinfrisättning från det pre-junktionella neuronet. Vid behandling med läkemedel som hämmar M-receptorer är det således, åtminstone teoretiskt sett, önskvärt med ett preparat som har så liten M<sub>2</sub>-receptorantagonistisk effekt som möjligt. M<sub>3</sub>-receptorer är belägna på glatt bronkialmuskulatur och submukösa körtlar i luftvägarna och förmedlar glattmuskelkontraktion och slemsekretion samt ökad salivsekretion.

Förutom dessa muskarinerga effekter som förmed-

las genom innerverade M-receptorer har man på senare år upptäckt att det finns M-receptorer på flera typer av inflammatoriska celler och att dessa celler både har acetylkolinsyntas (kan bilda acetylkolin) och acetylkolinesteras (kan bryta ned acetylkolin) (2). Detta för fram nya, intressanta aspekter på effekten av antikolinerga substanser (M-receptorantagonister) vid KOL, men kunskaperna är i detta avseende fortfarande bristfälliga. Försök med  $M_1$ -sektiv blockad har inte givit uppmuntrande resultat (3) och det torde vara blockaden av  $M_3$ -receptorerna som utgör den viktigaste komponenten vad gäller effekten av antikolinergika vid KOL.

### Ipratropiumbromid (Atrovent)

Det första ”rena” läkemedlet med antikolinerga egenskaper som registrerades på indikationen KOL i Sverige var ipratropium som har funnits tillgänglig sedan slutet av 1970-talet. Effekten av ipratropium dokumenterades vid såväl underhållsbehandling som vid akut behandling vid akuta exacerbationer. Vid underhållsbehandling rekommenderas dosering fyra gånger dagligen, vilket i allmänhet har negativ inverkan på patientens följsamhet för ordinationen.

I en del av den så kallade Lung Health Study jämfördes ipratropium med placebo i två grupper, där man även hjälpte patienter med KOL till rökstopp. I denna delstudie följdes cirka 2 000 patienter i varje grupp under fem år (4). En liten, initial bronkdilatation identifierades i ipratropiumgruppen, men sedan föll lungfunktionen parallellt i de två grupperna och skillnaden dem emellan upphörde när man avslutade behandlingen.

Det har inte publicerats några studier av ipratropiumbromid i vilka effekt på livskvalitet och förebyggande effekt på exacerbationer har varit primära effektvariabler.

Patienter med KOL kan ibland behöva en bronkdilaterare för akut bruk, till exempel i samband med fysisk ansträngning. Det finns inte några bra publicerade studier som dokumenterar bronkdilaterare på denna ”indikation vid behov”. Vanligtvis förskrivs, av historiska skäl, kortverkande  $\beta_2$ -agonister på denna indikation. Vissa patienter kan dock uppleva biverkningar av denna behandling som då kan ersättas av ipratropium vid behov. Det är då viktigt att klargöra för patienten att tillslagstiden för ipratropium är något längre än för till exempel salbutamol och terbutalin.

### Tiotropium (Spiriva)

Tiotropium är ett antikolinergikum med antimuskulära egenskaper. Jämfört med ipratropium har tiotropium längre effektduration, vilket medger att preparatet endast doseras en gång per dygn. Tiotropium är en mer selektiv  $M_3$ -receptorantagonist och har betydligt mindre effekt på  $M_2$ -receptorer än ipratropium (5,6). Detta torde, åtminstone teoretiskt sett, vara en

fördel men det är inte klart om denna selektivitet har någon klinisk betydelse.

I en publikation beskrevs effekten av tiotropium hos 921 KOL-patienter under ett år, med effekt på lungfunktion ( $FEV_1$ ) som primär effektvariabel (7). I publikationen redovisades resultatet från två identiska studier och man fann att tiotropium har en signifikant bättre effekt på lungfunktion, dyspné och behov av tillfällig behandling med bronkdilaterande farmaka, jämfört med placebo. Dessutom noterades högre livskvalitet i tiotropiumgruppen, både bedömt med ett sjukdomsspecifikt frågeformulär (S:t Georges Respiratory Questionnaire) och med ett generellt frågeformulär (SF-36).

Tiotropium jämfördes med placebo hos 261 KOL-patienter i en sex veckor lång randomiserad studie med två parallella grupper, i vilken uthållighet vid arbete (”endurance time”) var primär effektvariabel (8). Studien identifierade en övertygande bättre uthållighet samt en lägre grad av dyspné vid samma arbetsbelastning vid tiotropiumbehandling, jämfört med placebo. Dessa kliniska effekter var relaterade till en sänkning av andningsmedelläget (ökad IC). Resultaten från denna studie bekräftade en tidigare undersökning från samma forskargrupp (9).

I en studie jämfördes behandling med ipratropium och tiotropium under ett år hos 535 patienter med KOL (10). Studieresultatet visade att tiotropium hade bättre effekt på dyspné, livskvalitet och lungfunktion än ipratropium. Även behovet av tillfällig behandling med bronkdilaterande läkemedel var lägre i tiotropiumgruppen.

Behandling med tiotropium förbättrar även effekten av fysisk rehabilitering enligt en randomiserad, placebokontrollerad dubbelblindundersökning i vilken 91 KOL-patienter genomgick ett åtta veckor långt fysiskt rehabiliteringsprogram. Primär effektvariabel i denna studie var gångtid (11).

### Lungfunktion

Det är inte klart visat att något läkemedel påverkar försämringstakten för lungfunktion under en längre observationstid. I de studier i vilka KOL-patienter följts under flera år har man, både för inhalationssteroider och bronkdilaterare, noterat en viss initial förbättring av lungfunktion, oftast mätt som  $FEV_1$ , men därefter dokumenterat en parallell och mycket likartad årlig försämring av lungfunktionen i den aktivt behandlade gruppen och placebogruppen. Det finns dock indikationer på att tiotropium påverkar lungfunktionsförlust över tid mätt som årlig minskning av  $FEV_1$ . I en retrospektiv analys baserad på data från två mindre studier fann man en genomsnittlig sänkning av  $FEV_1$  på ungefär 40 mL mindre i tiotropiumgruppen än i placebogruppen (12). Dessa retrospektiva data är osäkra och för närvarande pågår en fyra år lång placebokontrollerad tiotropiumstudie av 6 000 KOL-patienter med årlig lungfunktionsförlust

som primär effektvariabel. Resultat förväntas under 2008 (13).

I ytterligare en annan retrospektiv analys visades att effekt av tiotropium på kliniska parametrar som dyspné och livskvalitet inte i någon större utsträckning kan förutsägas av det initiala bronkdilaterande svar som iakttas efter den första tiotropiumdosen (14).

### Mortalitet

Det har inte publicerats några studier med mortalitet som primär effektvariabel för tiotropium. I en publicerad metaanalys fann man ingen effekt på mortalitet jämfört med placebo (15).

### Exacerbationer

I ett flertal tidiga studier fanns indikationer på att tiotropium hade en förebyggande effekt på exacerbationer vid KOL (7,10). Den exacerbationsförebyggande effekten av tiotropium har sedermera specifikt studerats i två stora prospektiva studier (16,17). I en ettårig, placebokontrollerad undersökning av 1 010 KOL-patienter identifierades 35 % reduktion av antalet exacerbationer och 37 % minskning av antal dagar med exacerbation i tiotropiumgruppen (16). I samma studie visades en förebyggande effekt som var oberoende av sjukdomens svårighetsgrad bedömd genom uppmätt FEV<sub>1</sub> (16). Tiotropiumgruppen uppvisade även ett minskat antal oplanerade läkarbesök samt minskat behov av antibiotika och oral steroidbehandling. I en annan placebokontrollerad, sex månader lång studie av tiotropium följdes 1 829 patienter (99 % män) med KOL. Tiotropium minskade andelen patienter som upplevde en eller flera exacerbationer under studietiden och minskade även antalet oplanerade läkarbesök, inläggningar på sjukhus och behov av antibiotikabehandling jämfört med placebo (17). I en sammanställning inom ramen för The Cochrane Collaboration konkluderades att tiotropium minskar antalet exacerbationer och behov av sjukhusvård relaterat till exacerbationer jämfört med placebo och ipratropium (18). Enligt rapporten krävs behandling av 14 patienter med tiotropium per år för att förebygga en exacerbation och 30 patienter per år för att förhindra en sjukhusinläggning jämfört med placebo och ipratropium (18).

Inhalation av tiotropium (18 µg dagligen) gav inga EKG-förändringar, ingen påverkan på hjärtfrekvens eller arytmibenenägenhet och ingen förändring av QT-tid i en tolv veckor lång studie hos 196 KOL-patienter (19).

## β<sub>2</sub>-agonister

### Salmeterol (Serevent)

I en tidig, 16 veckor lång, studie av 674 patienter med KOL erhöles resultat som talar för att dag- och nattsymtom och behov av extramedicinering med salbutamol reduceras vid behandling med salmeterol

(50 och 100 µg) jämfört med placebo (20). Salmeterol hade dock ingen signifikant effekt på sex minuters gångsträcka enligt denna studie. I en senare, liten studie av 20 KOL-patienter fann man dock en ökning av gångtid och gångsträcka 2,5 timmar efter inhalation av salmeterol (50 µg) jämfört med placebo (21). O'Donnell och medarbetare visade hos 23 patienter med KOL att salmeterol ökar IC och tidalvolym under arbete samt ökar arbetskapacitet och minskar dyspné vid samma grad av arbete jämfört med placebo (22).

Hos mindre än hälften av patienterna som ingick i den ovan citerade studien av Boyd och medarbetare (20) studerades även livskvalitet före och efter 16 veckors behandling med salmeterol (50 och 100 µg och placebo). Då noterades en positiv effekt på livskvalitet, uppmätt med ett sjukdomsspecifikt frågeformulär (St Georges Respiratory Questionnaire, SGRQ) av den lägre, men inte av den högre salmeteroldosen (23). Vid en retrospektiv analys av data från två tidigare publicerade studier (24,25) visades att den bronkvidgande effekten omedelbart före och två timmar efter dosering vid regelbunden salmeterolbehandling kvarstod oförändrad efter 24 veckors behandling (26). Det har även visats att salbutamol som ges två timmar efter formoterol (24 µg), salmeterol (50 µg) eller oxitropiumbromid (0,2 mg) ger en bronkdilaterande tilläggs effekt (27).

Det finns inte många studier som jämför formoterol med salmeterol hos KOL-patienter. Bouros et al. jämförde effekten av formoterol (12 och 24 µg) och salmeterol (50 och 100 µg) på inspiratorisk kapacitet i en akut randomiserad, dubbelblind cross over-studie av 47 KOL-patienter och fann att formoterol överträffade salmeterol under den första timmen, men att preparaten därefter var likvärdiga (28).

Tolv KOL-patienter med arytmier och hypoxi (PaO<sub>2</sub> < 8,0 kPa) inhalerade formoterol (12 och 24 µg), salmeterol 50 µg och placebo i en liten, randomiserad, "single blind cross over"-studie och EKG följdes under ett dygn (29). Hos dessa patienter återfanns signifikant högre hjärtfrekvens och mer supraventrikulära extrasystolier efter formoterol 24 µg än efter de andra behandlingarna. Effekter på plasmakaliumnivåer påvisades efter inhalation av alla nämnda β<sub>2</sub>-agonister i samtliga doseringar, av vilka den högre formoteroldosen dock hade störst effekt.

Det finns inga publicerade data för effekt på årlig förlust av lungfunktion vid behandling med långverkande β<sub>2</sub>-agonister.

Monoterapi med salmeterol har ingått som en "behandlingsarm" i prospektiva studier, vilka i första hand avsett att studera effekten av kombinationsbehandling med långverkande β<sub>2</sub>-agonister och inhalationssteroider. Dessa studier är inte primärt planerade för att jämföra salmeterol och placebo, även om dessa jämförelser finns redovisade i de aktuella publikationerna (30,31). I båda dessa studier påvisas bättre

effekt på lungfunktion och en förebyggande effekt på exacerbationer vid monoterapi med salmeterol jämfört med placebo, medan effekt på livskvalitet inte skilde sig mellan behandlingarna. Den exacerbationsförebyggande effekten av salmeterol noterades för såväl medelsvåra som svåra exacerbationer (31). I en av studierna, vilken pågick under tre år (31), var mortalitet primär effektvariabel. Monoterapi med salmeterol påverkade ej mortalitet, vid jämförelse med placebobehandling.

### Formoterol (Oxis, Foradil)

Behandling med formoterol (4,5 µg, 9 µg eller 18 µg två gånger dagligen) jämfördes med placebo i en randomiserad, "double blind", tolv veckor lång parallellgruppsstudie omfattande 692 patienter med KOL. Dessa patienter hade vid studiestart en reversibilitet av FEV<sub>1</sub> på maximalt 7 % av förväntat värde (32). De två högsta formoteroldoserna minskade trånghets känsla i bröstet och behov av extra bronkdilaterare. Därtill ökade antalet symptomfria dagar jämfört med placebo vid behandling med de två högsta formoteroldoserna. Endast den högsta formoteroldosen (18 µg) minskade totalt symtomscore och dyspné mätt med transitional dyspnea index (TDI), medan man i samtliga tre formoterolbehandlade grupper fann en positiv effekt på lungfunktionen, jämfört med placebo (32). Formoterol hade, oavsett dos, ingen effekt på gångsträcka bedömd med så kallad shuttle walking test.

Även monoterapi med formoterol har ingått som en behandlingsarm i studier som primärt avsett att studera kombinationen långverkande  $\beta_2$ -agonist och inhalationssteroid och jämförelser mellan formoterol och placebo har således redovisats tidigare (33,34). I sådana studier visade monoterapi med formoterol bättre effekt än på lungfunktion jämfört med placebo men ingen betydande skillnad påvisades vad gäller effekt på livskvalitet och förebyggande effekt på exacerbationer.

### Jämförelser mellan antikolinergika och $\beta_2$ -agonister

I en publikation har data från tre studier med mycket likartad uppläggning sammantagits till en metaanalys omfattande 1 067 KOL-patienter, vilka alla behandlades med ipratropiumbromid (42 mg fyra gånger dagligen), salbutamol (0,24 mg fyra gånger dagligen) eller en kombination av ipratropiumbromid och salbutamol under 85 dagar (35). I nämnda publikation redovisades fler exacerbationer och större behov av sjukhusvård i den grupp som erhöll monoterapi med salbutamol, jämfört med ipratropiumgruppen och kombinationsgruppen.

I två stora undersökningar jämfördes regelbunden behandling med salbutamol, ipratropium och kombination av dessa båda läkemedel i nebuliserad lösning hos 534 respektive 662 KOL-patienter (36,37). Doseringen var dock olika i dessa två studier. I båda fallen redovisades trots detta att kombinationen hade

bättre effekt på lungfunktion än varje enskilt läkemedel för sig och det redovisades ingen påtaglig skillnad mellan salbutamol och ipratropium i detta avseende.

I en svensk studie jämfördes ipratropium, formoterol och placebo hos 183 KOL-patienter med gångsträcka som primär effektvariabel (38). I den här studien noterades ingen tydlig skillnad i gångsträcka mellan grupperna, medan en positiv effekt på lungfunktion och symptom noterades i båda de aktivt behandlade grupperna.

Det är också visat att effekten på FEV<sub>1</sub> och FVC är större vid behandling med tiotropium än vid behandling med placebo, ipratropium och långverkande  $\beta_2$ -agonister när behandlingen ges under 6–12 månader (15;18;39).

I en publikation, i vilken resultaten från två sexmånadersstudier hade slagits samman, jämfördes tiotropium, salmeterol och placebo hos 1 207 KOL-patienter (40). I denna undersökning fann man bättre effekt på livskvalitet och tid till första exacerbation av tiotropium jämfört med placebo, medan salmeterol inte skilde sig från vare sig placebo- eller tiotropiumgruppen. Effekt på FEV<sub>1</sub> var större för tiotropium än för de andra grupperna och såväl tiotropium som salmeterolbehandling överträffade effekt på dyspné jämfört med placebo (40). Donohue och medarbetare fann i en sex månader lång placebokontrollerad studie av 623 KOL-patienter att tiotropium hade bättre effekt på lungfunktion och dyspné än salmeterol (41). I denna studie observerades en positiv och kliniskt relevant effekt på livskvalitet i tiotropiumgruppen, medan man i salmeterolgruppen inte iakttog någon säkerställd effekt i detta avseende; skillnaden mellan grupperna var emellertid inte signifikant.

I en placebokontrollerad jämförelse mellan ipratropium (36 µg fyra gånger dagligen) och salmeterol (42 µg två gånger dagligen) hos 405 KOL-patienter fann Rennard och medarbetare att maximal bronkdilatation var lika för ipratropium och salmeterol, men att salmeterol hade längre duration, utan tecken på takyfylaxi (42).

I ytterligare en studie noterades att behandling med en kombination av tiotropium och formoterol ger adderad bronkdilaterande effekt (jämfört med varje läkemedel givet var för sig) men inga funktionella parametrar som effekt på dyspné och exacerbationer undersöktes (43).

Läkemedlets effekt på tid till utmattning vid arbetsprov på ergometercykel undersöktes i en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind cross over-studie av 34 KOL-patienter. Efter en veckas behandling med ipratropium (80 µg tre gånger dagligen) respektive formoterol (4,5; 9 och 18 µg två gånger dagligen) observerades, något förvånande, att tid till utmattning var längre efter ipratropiumbehandling än efter den högsta formoteroldosen (18 µg × 2), medan det inte var någon skillnad mellan ipratropium och de lägre formoteroldoserna.

Mahler och medarbetare visade tidigt, i en tolv veckor lång studie av 411 KOL-patienter, att såväl salmeterol som ipratropium har en signifikant effekt på lungfunktion och dyspné jämfört med placebo (45). I denna studie var effekten på FEV<sub>1</sub> och FVC bättre av salmeterol än av ipratropium.

I en liten, icke-placebokontrollerad, randomiserad, dubbelblind cross over-studie av 16 patienter med KOL jämfördes effekten av salmeterol och ipratropium på dyspné och andningsmedelläge (inspiratorisk kapacitet, IC) i samband med ett arbetsprov på ergometercykel (46). Här förelåg ingen betydande skillnad vad gäller spirometriska värden i vila mellan grupperna och ej heller vad gäller det kardiovaskulära svaret på arbete, fränsett en något högre hjärtfrekvens under arbete efter salmeterol än efter ipratropium. Inspiratorisk kapacitet skilde sig inte mellan behandlingarna en timme efter arbete men var något högre sex timmar efter arbete efter salmeterolinhalation (46).

I en meta-analys jämfördes effekten på studiebortfall, sjukhusinläggningar och respiratorisk mortalitet av underhållsbehandling med antikolinergika och  $\beta_2$ -agonister (47). I denna analys fann man att effekten på studiebortfall och sjukhusinläggningar var signifikant bättre för antikolinergika än för  $\beta_2$ -agonister medan den positiva effekten på mortalitet inte uppnådde statistisk signifikans. I nämnda analys jämfördes även antikolinergika och  $\beta_2$ -agonister med placebo. Då noterades att antikolinergika överträffade placebo för samtliga tre parametrar. För behandling med  $\beta_2$ -agonister observerades dock ingen skillnad mot placebo vad gäller sjukhusinläggningar medan  $\beta_2$ -agonister hade bättre effekt på studiebortfall än placebo. Studien redovisade även en ökad mortalitet vid behandling med  $\beta_2$ -agonister jämfört med placebo. Det skall dock framhållas att denna analys bygger på fyra sammanlagda studier med ett totalt sett relativt litet antal dödsfall (29 dödsfall, varav 8 vid placebobehandling) vilket gör att det är svårt att dra några definitiva slutsatser.

## Sammanfattning

Det föreligger övertygande studieresultat som stöder att behandling med bronkdilaterande läkemedel har positiv effekt på flera utfallsp parametrar vid KOL. Antikolinergika har generellt bättre effekt än  $\beta_2$ -agonister och långverkande preparat skall i första hand väljas framför kortverkande vid underhållsbehandling. Kortverkande  $\beta_2$ -agonister bör inte ordinerars vid underhållsbehandling av KOL. Långverkande antikolinergika (tiotropium) har bättre effekt på symtom, livskvalitet, sjukhusinläggningar och exacerbationsprofylax än kortverkande antikolinergika (ipratropium) och är därför försthandsval vid underhållsbehandling. Underhållsbehandling med långverkande  $\beta_2$ -agonister bör ges i kombination med inhalationssteroider. Det kan även finnas indikation

för kombinationsbehandling med långverkande antikolinergika och  $\beta_2$ -agonister, men det behövs mer dokumentation i prospektiva studier av denna typ av kombinationsbehandling.

## Referenser

1. Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1559–68.
2. Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, et al. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir Res* 2006;7:73.
3. Ceyhan B, Celikel T, Simsir S, et al. Comparison of the bronchodilator efficacy of nebulized pirenzepine and ipratropium bromide in patients with airway obstructive lung disease. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993;31:510–3.
4. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497–505.
5. Disse B, Speck GA, Rominger KL, et al. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999;64:457–64.
6. Takahashi T, Belvisi MG, Patel H, et al. Effect of Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic agent, on cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. *Am J Respir Critical Care Med* 1994;150(6 Pt 1):1640–5.
7. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217–24.
8. Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2005;128:1168–78.
9. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832–40.
10. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209–16.
11. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809–17.
12. Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, et al. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:75–81.
13. Decramer M, Celli B, Tashkin DP, et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. *COPD* 2004;1:303–12.
14. Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest* 2003;123:1441–9.
15. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, et al. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006;61:854–62.
16. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006;27:547–55.
17. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005 6;143:317–26.
18. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, et al. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2005(2):CD002876.
19. Covelli H, Bhattacharya S, Cassino C, et al. Absence of electrocardiographic findings and improved function with once-daily tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2005;25:1708–18.



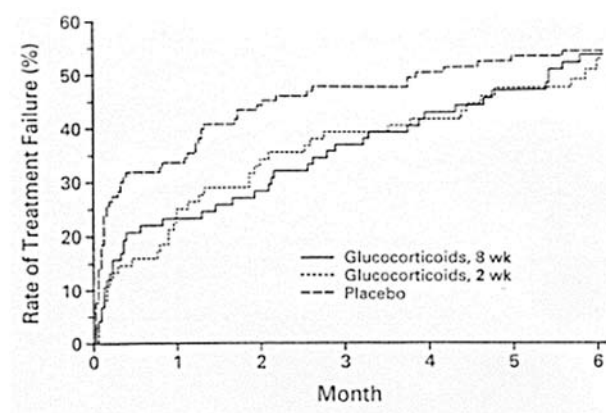
20. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, et al. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997;10:815–21.
21. Brouillard C, Pepin V, Milot J, et al. Endurance shuttle walking test: Responsiveness to salmeterol in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:579–84. Epub 2007 Dec 5.
22. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, et al. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;24:86–94.
23. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Critical Care Med* 1997;155:1283–9.
24. Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834–3.
25. Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Critical Care Med* 2002;166:1084–91.
26. Hanania NA, Kalberg C, Yates J, et al. The bronchodilator response to salmeterol is maintained with regular, long-term use in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:19–22.
27. Cazzola M, Di Perna F, Noschese P, et al. Effects of formoterol, salmeterol or oxitropium bromide on airway responses to salbutamol in COPD. *Eur Respir J* 1998;11:1337–41.
28. Bouros D, Kottakis J, Le Gros V, et al. Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV(1) reversibility. *Curr Med Res Opin* 2004;20:581–6.
29. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998;114:411–5.
30. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449–56.
31. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
32. Aalbers R, Ayres J, Backer V, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002;19:936–43.
33. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912–9.
34. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74–81.
35. Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, et al. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999;115:635–41.
36. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest* 1994;105:1411–9.
37. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. *Chest* 1997;112:1514–21.
38. Wadbo M, Lofdahl CG, Larsson K, et al. Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD: a 3-month placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002;20:1138–46.
39. Briggs DD, Jr., Covelli H, Lapidus R, et al. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:397–404.
40. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2005;58:399–404.
41. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122:47–55.
42. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Critical Care Med* 2001;163:1087–92.
43. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214–22.
44. Liesker JJ, Van De Velde V, Meysman M, et al. Effects of formoterol (Oxis Turbuhaler) and ipratropium on exercise capacity in patients with COPD. *Respir Med* 2002;96:559–66.
45. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115:957–65.
46. Ayers ML, Mejia R, Ward J, et al. Effectiveness of salmeterol versus ipratropium bromide on exertional dyspnoea in COPD. *Eur Respir J* 2001;17:1132–7.
47. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011–9.

# Glukokortikoider vid KOL

Anne Lindberg, Claes-Göran Löfdahl

Glukokortikoidernas effekt vid inflammatoriska sjukdomstillstånd har varit välkända sedan minst 50 år, då oral behandling med glukokortikoida substanser introducerades för behandling av till exempel reumatoid artrit och astma. Under de första åren av behandling med orala glukokortikoider vid astma uppmärksammades, dels den mycket goda effekten på astmasjukdomen, dels noterades också ganska snart långtidsbiverkningarna vid systemiskt tillförd glukokortikoid. Dessa medel kom därför att i största utsträckning att användas vid akutbehandling och vid korttidskurer med oral behandling. Under 1970-talet syntetiserades nya glukokortikoida substanser med ökad första passagemetabolism och därmed mindre systemisk effekt efter att de tillförts lokalt i lungan, och inhalationsglukokortikoiderna har sedan dess etablerat sig som den viktigaste komponenten vid regelbunden underhållsbehandling av astma. Välgjorda studier ger god evidens för minskad frekvens av astmaattacker, minskade astmasymtom, minskad bronkiell hyperaktivitet, och förbättrad lungfunktion (SBU-utredning 2001). Dödligheten i astma har minskat hos patienter som står på inhalationsglukokortikoider (1).

De utomordentligt viktiga effekterna av inhalationsglukokortikoider vid astma har medfört att förhoppningarna om lika goda behandlingseffekter också finns vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Under det senaste decenniet har flera studier gjorts av såväl akuteffekter som långtidseffekter av glukokortikoider vid KOL – långtidseffekter givetvis studerade med inhalationssteroider. Den fortsatta framställningen kommer att beskriva dels akutbehandling dels underhållsbehandling med glukokortikoider.



Figur1. Frekvens återfall i akut KOL-exacerbation, efter behandling med systemisk glukokortikoid eller placebo (2).

## Akutbehandling

Den största studien av akutbehandling av akuta exacerbationer vid KOL har publicerats från USA (2). Man har vid 25 centra studerat 271 patienter som har randomiserats till antingen en åtta veckors behandling (80 patienter) eller till två veckors behandling (80 patienter) med initialt höga doser metylprednisolon och prednisolon eller till placebo (111 patienter).

Studien visar, att under de första månaderna efter behandling med glukokortikoider minskar frekvensen återfall i KOL-exacerbation, och effekten är likartad för de två behandlingsmodellerna (Figur 1). Efter 30 dagar har 33 % respektive 23 % ( $p = 0,04$ ), haft återfall, och efter 90 dagar 48 % respektive 37 % ( $p = 0,04$ ). Aktiv behandling var också förenad med kortare sjukhusvård, 8,5 dagar mot 9,7 dagar efter placebo ( $p = 0,03$ ). Man såg också en snabbare förbättring av  $FEV_1$  under det första dygnet. Efter sex månader sågs inga skillnader i någon mätparameter. De höga initiala glukokortikoiddoserna resulterade i en ökad frekvens med hyperglykemi, 15 % mot 4 % efter placebo ( $p = 0,002$ ).

Ytterligare en studie har med ett liknande patientmaterial kommit till liknande resultat. Man behandlade 29 patienter med en lägre dos, 30 mg prednisolon dagligen i två veckor, och jämförde med placebo hos 27 patienter (3).  $FEV_1$  efter bronkdilaterarbehandling steg från 26 % förväntat värde till 32 % i placebo-gruppen och från 28 % till 42 % hos de prednisolonbehandlade patienterna. Behandlingstiden på sjukhus var kortare vid aktiv behandling. Vid kontroll efter sex veckor var det ingen skillnad på de båda grupperna.

En studie med något svårare sjuka patienter finner även effekter på  $FEV_1$  och vårdparametrar, och en snabbare symtomatisk förbättring (4). Dessutom visar denna studie att man får en snabbare blodgasförbättring (0,15 kPa/dygn mot 0,005 kPa/dygn) efter en nedtrappande behandling med prednisolon, med startdosen 60 mg än med placebo.

Sammanfattningsvis har flera randomiserade och kontrollerade studier visat positiva effekter av akutbehandling av KOL-exacerbationer, med avseende på ventilationsförbättring, minskad sjukvårdskonsumtion, snabbare symtomförbättring, och förbättrat akut blodgasstatus, där sannolikt doser kring 30 mg dagligen har tillräcklig effekt. Biverkningsfrekvensen står i relation till den givna dosen.

## Underhållsbehandling

### Oral behandling

En retrospektiv öppen studie av patienter som behandlats med orala glukokortikoider under 14–20 år har talat för att en minskad försämringstakt av lungfunktionen hos en andel av patienterna med KOL. Selektionen av patienter i denna studie är något oklar, och möjligen finns i materialet patienter med astma (5,6). Det finns inga kontrollerade studier av långtidsbehandling med orala steroider.

En meta-analys av oral behandling med glukokortikoider har visat att korttidsbehandling leder till en förbättring av FEV<sub>1</sub>-nivån om 20 % hos cirka 10 % av patienterna (7). Denna mindre effekt vid korttidsbehandling motsvarar närmast den effekt man ser vid behandling av akuta exacerbationer. Det finns således ingen tillfredsställande dokumentation för användning av orala glukokortikoider som underhållsbehandling vid KOL. Praktiskt bör således underhållsbehandling ges i inhalationsform med tanke på biverkningsmönster.

### Inhalationsbehandling

Fyra stora randomiserade, kontrollerade långtidsstudier av enbart inhalede glukokortikoider i jämförelse med placebo har publicerats (8–11) (Tabell I). Som framgår av tabellen har olika svårighetsgrader av KOL-sjukdomen studerats. Gemensamt för alla fyra studierna är att man valt patienter som ej har någon visad reversibilitet, vilket kan minska generaliserbarheten av resultaten till hela populationen av KOL-

patienter. Alla dessa studier har valt nedgång i FEV<sub>1</sub> som primärvariabel, men också studerat effekter på symtom, livskvalitet, sjukvårdsutnyttjande och exacerbationsfrekvens.

En observationsstudie har också presenterats med data om akuta exacerbationer med inriktning på inhalationssteroider effekt på sjukvårdsutnyttjande och mortalitet (12). En senare presenterad meta-analys av de nämnda studierna med inhalede glukokortikoider tillsammans med behandlingsarmarna med endast inhalationssteroider i senare studier som även haft behandlingsarmar med kombinationspreparat har visat en signifikant minskning av mortaliteten hos dem som behandlats med inhalationssteroid jämfört med placebo (risk ratio 0,73 med 95 % konfidensintervall 0,55–0,96) (Sin DD, et al. 2005. Thorax). En post-hoc-analys av EUROSCOP-studien har också visat en minskad rapportering av kardiovaskulära händelser under behandling med inhaled steroid jämfört med placebo (Löfdahl, et al. ERJ 2007).

### Lungfunktionens försämringstakt

Samtliga studier har jämfört långtidsutvecklingen av FEV<sub>1</sub> under cirka tre år (se Figur 2). Ingen av studierna har funnit någon förändring jämfört med placebo under huvuddelen av den undersökta perioden. Den årliga nedgången av FEV<sub>1</sub> var mellan 42 och 69 mL/år, alla måttligt ökade jämfört med normal årlig försämring. En av studierna visade en tendens, men ej statistiskt signifikant, till mindre årlig försämring hos personer som rökt något mindre (< 36 paket/år (9).

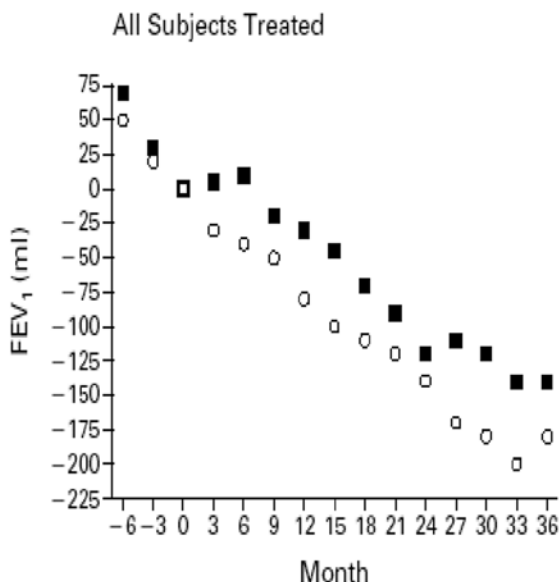
Den senaste studien, TORCH, visar också en signifikant effekt på FEV<sub>1</sub>-minskning av enbart inhalationssteroid (Calverley, et al. 2007).

Två av studierna visar en mindre förbättring av FEV<sub>1</sub>-nivån under det första halvåret med inhaled glukokortikoid (8,9). Ytterligare en studie med sex månaders duration har visat en liknande initial förbättring av lungfunktionen (13).

Dagens studier har således ej kunnat visa att inhalede glukokortikoider påverkar den snabba försämringstakten av lungfunktionen vid KOL. Däremot förefaller det som om man kan se en initial förbättring av lungfunktionen. Orsaken till denna förbättring är oklar, men sannolikt sker en minskning av den lokala inflammationen i mindre luftvägar. En nyligen genomförd meta-analys av långtidsstudierna visar en signifikant minskning av nedgången av FEV<sub>1</sub> med cirka 8 mL/år (14). Denna effekt skulle kunna vara kopplad till den effekt man har visat på exacerbationer.

### Frekvens av exacerbationer

Antalet exacerbationer som krävde behandling med orala steroider eller antibiotika var cirka 25 % lägre hos dem som behandlats med inhaled glukokortikoid än i placebogruppen i ISOLDE-studien (8). I en korttidsstudie fann man lägre svårighetsgrad av



Figur 2. FEV<sub>1</sub>-värden från EUROSCOP-studien, där fylla kvadrater visar förändring av värden efter bronkdilatation jämfört med värdet vid randomiseringen. Inhaled glukokortikoid visas med fylla kvadrater, placebo med öppna cirklar (9).

Tabell I. Inhalationssteroider vid underhållsbehandling av KOL. Fyra viktiga långtidsstudier: randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade.

Författare År	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (Antal Individuer)	Behandlingstid	Effektmått	Resultat	Kommentar
Burge, 2000 (Isolde) (8).	KOL, medelsvår till svår (FEV <sub>1</sub> % pred. 50) Ålder 64 M/K: 560/191	FP 1000 µg (376) Placebo (375)	3 år	Exacerbationer QoL (SGRQ) Årlig minskning av FEV <sub>1</sub>	FP minskade exacerbationerna med 25 % Placebopatienternas livskvalitet försämrades snabbare.	FP gav en liten initial förbättring av lungfunktionen men påverkade inte den årliga försämringen.
Pauwels, 1999 Euroscop (9).	KOL, lindrig till medelsvår, (FEV <sub>1</sub> % pred. 77) Ålder 52 M/K: 932/345, varav 912 fullföljde 3 år	BUD DPI: 800 µg (454) Placebo (458)	3 år	Årlig minskning av FEV <sub>1</sub>	BUD gav initial förbättring av FEV <sub>1</sub> , därefter ingen skillnad i årlig minskning. Måttlig hetsrökare syntes ha en gynnsammare effekt av BUD.	BUD var associerat med ökad frekvens hudblödningar. Ingen skillnad i bentätthet (102/92 personer).
Vestbo, 1999 Copenhagen, City study (10).	KOL, lindrig, populationsstudie (FEV <sub>1</sub> % pred. 87) Ålder 59 M/K: 175/115	BUD DPI: 1200 µg i 6 mån därefter 800 µg i 30 mån (109) Placebo (94)	36 mån	Årlig minskning av FEV <sub>1</sub> Symtomskala Exacerbationer	Inga signifikanta skillnader mellan placebo och BUD.	Pat. reversibla på 10 dagars peroral steroidkur exkluderades FEV <sub>1</sub> % < 70. Inget krav betr. FEV <sub>1</sub> .
Lung Health Study research group (11).	KOL, medelsvår, (FEV <sub>1</sub> % pred. 65) Ålder 56 M/K: 704/412	Triamcinolon 1200 µg/dag (559) Placebo (557)	40 mån	Årlig minskning av FEV <sub>1</sub> Symtom QoL Morbidity Hyperreaktivitet	Ingen effekt på årlig FEV <sub>1</sub> -minskning. Mindre symtom, färre läkarbesök, minskad hyperreakt. i triamcinolongruppen.	Triamcinolongrupp: minskad bendensitet, ökad frekvens hudblödningar.

### Frekvens av exacerbationer, forts.

exacerbationerna i gruppen som behandlades med inhalerad glukokortikoid (13). Den senast publicerade studien har inte redovisat exacerbationsfrekvens, men istället sjukvårdskonsumtion. Man fann att antalet oplanerade besök hos allmänläkare minskade till cirka hälften, och antalet sjukhusinläggningar också tenderade att minska (11). Det bör emellertid påpekas, att de studier som visat en säkerställd effekt på exacerbationsfrekvens har studerat patienter med förhållandevis svår KOL,  $FEV_1 < 50\%$  förväntat. De studier som rekryterat framför allt lindrigare KOL har ej visat någon säkerställd effekt på exacerbationer. De har heller inte varit power-beräknade för studium av exacerbationer. En senare publikation av EUROS-COP-studien visar också på dess lätta KOL-klientel en signifikant minskning av antalet exacerbationer (Löfdahl, et al. 2007). Även i detta avseende har den nyligen publicerade TORCH-studien visat att enbart inhalationssteroid minskar risken för måttlig eller svår exacerbation med i medeltal 18 %, att jämföra med den signifikant större effekten med kombinationsbehandling (25 %).

### Livskvalitet och symtom

ISOLDE-studien har värderat hälsorelaterad livskvalitet med hjälp av det luftvägsspecifika SGRQ-formuläret (8). Man finner att det sker en successiv försämring av livskvaliteten under den studerade treårsperioden i båda behandlingsgrupperna. Emellertid är försämringstakten långsammare i gruppen som behandlas med inhalerad glukokortikoid, vilket kan vara av betydelse för patienterna (Figur 3).

En studie har visat effekt på symtom. Den senaste studien (11) finner att antalet patienter med dyspné var mindre i den grupp patienter som behandlats med triamcinolon, och nyttillkomna symtom var också mindre vanliga hos dessa patienter.

### Mortalitet

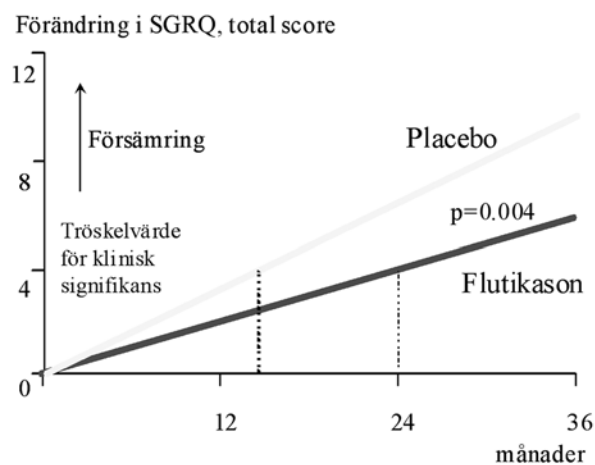
En kanadensisk kohort-studie indikerar en minskad mortalitet hos KOL-patienter som behandlas med inhalationssteroider. Äldre patienter som har behandlats för akut exacerbation av KOL på sjukhus har studerats, och mortaliteten har minskat 29 % (96 % CI 22;35) hos dem som behandlats med inhalationssteroider. Parallellt har morbiditeten minskat 24 %, mätt som återinläggningar. En annan observationsstudie har också visat minskad mortalitet bland patienter som har behandlats med inhalationssteroider (15). Den epidemiologiska metodiken har diskuterats, och olika åsikter om validiteten i dessa data har framförts. En meta-analys av alla placebokontrollerade studier av inhalationssteroider med minst ett års duration har också visat en reduktion av mortaliteten i den grupp som behandlats med inhalationssteroider (16).

### Kombinationsbehandling med långverkande beta-2-stimulerare

Då bronkdilaterare har visat sig ha åtminstone en effekt på KOL-relaterade symtom har man under de senaste åren undersökt effekten av fasta kombinationer av inhalerad glukokortikoid och långverkande  $\beta_2$ -stimulerare. Fyra viktiga studier har publicerats där dessa kombinationer har jämförts med delkomponenterna och med placebo. Man har som viktigaste utfallsvariabler använt förändringar i lungfunktion och exacerbationsfrekvens. Tabell II visar översiktligt dessa studier (17,18,19). De är ettåriga studier, och har ett stort antal patienter. Det är viktigt att vara medveten om att patienturvalet är i en förhållandevis svår fas av KOL, med medel  $FEV_1$  oftast under 50 % förväntat. "Tristan" och Szafranski-studien har mycket liknande design, medan Calverleys budesonid/formoterol-studie studerar utfallet av fortsatt behandling efter en optimering behandlingen med oral glukokortikoid och formoterol. Kombinationspreparat är framför allt studerade på individer med måttligt till svår KOL med  $FEV_1$  under 50 eller 60 % av förväntat värde. Studier för dokumentation av kombinationsbehandling vid lindrig eller preklinisk KOL ( $FEV_1 > 60\%$  av förväntat värde) saknas.

En viktig fråga då man värderar dessa studier är om man visat att kombinationsbehandlingen är mer gynnsam än endast inhalationsglukokortikoiden. Symtomreduktion och förbättrad hälsostatus är vanligast hos patienter som fått kombinationsbehandling, och exacerbationsfrekvensen (tiden till första exacerbation) är signifikant mindre med jämfört med budesonid i en studie (18).

Ett flertal studier har påvisat reducerad exacerbationsfrekvens vid behandling med kombinationspreparat jämfört med placebo. De tidigare studierna (17,18,19) påvisade minskad exacerbationsfrekvens hos patienter med  $FEV_1 < 50\%$  av förväntat värde



Figur 3. Försämringstakt av SGRQ, totalscore, hos patienter med KOL med eller utan inhalationssteroid (8).

**Tabell II. Studier av exacerbationer vid KOL med kombinationspreparat av inhalationssteroider och långverkande bronkdilaterare under ett år.**

Studie	Patientpopulation antal	Intervention	Resultat	Kommentar
"TRISTAN"	735 patienter. Medel FEV <sub>1</sub> 44 % förv.	Flutikason/salmeterol 500/50 µg × 2, fluticason 500 µg × 2, salmeterol 50 µg × 2 vs. placebo.	Alla aktiva behand- lingar förbättrade FEV <sub>1</sub> symtom och exacerba- tioner jämfört placebo. Kombinationsbehandling gav kliniskt signifikant effekt på hälsostatus, och störst symtomreduktion.	Kombinationen minskade exacer- bationsfrekvensen 25 %, ej sign. skilt från effekten av flutikason.
Szafranski	812 patienter Medel FEV <sub>1</sub> 36 % förv.	Budesonid/formoterol 320/9 µg × 2, budesonid 400 µg × 2, formoterol 9 µg × 2 vs placebo.	Reduktion av exacerba- tioner av kombinationen jämfört med placebo och formoterol. FEV <sub>1</sub> förbät- ring av alla aktiva be- handlingar jämfört med placebo, och kombina- tionen vs. budesonid.	Kombinationen gav 25 % reduktion av exacerbationer endast budesonid 15 %.
Calverley	1022 patienter, Medel FEV <sub>1</sub> 36 %	Efter optimering med oralt prednisolon och for- moterol: Budesonid/ formoterol 320/9 µg × 2, formoterol 9 µg × 2, budesonid 400 µg × 2 vs. placebo.	Budesonid/formoterol reducerade antalet exa- cerbationer med 24 % vs. placebo och 23 % vs. formoterol. Tid till första exacerbation också sign. skild för kombination vs. budesonid. Kombina- tionen visade signifikant bäst effekt med avse- ende på hälsostatus.	Studiedesignen testar möjligheten att vidmakthålla en initial förbättring.

och tidigare dokumenterad exacerbation. Senare resultat från TORCH-studien (20) har visat att exacerbationsfrekvensen minskar oavsett tidigare exacerbationsanamnes hos individer med FEV<sub>1</sub> < 60 % av förväntat värde vid behandling med kombinationsbehandling i jämförelse med placebo men också jämfört med behandling med inhalationsglukokortikoider.

### Mortalitet

Resultaten från TORCH-studien (20), som hade total mortalitet som primärvariabel kunde inte påvisa statistiskt signifikant reduktion av mortalitet vid behandling med kombinationsbehandling jämfört med placebo i enlighet med förutsatta kriterier och planerad analysmetodik. I gruppen som behandlades med kombinationsbehandling var den relativa mortalitetsreduktionen 17,5 % med en signifikansnivå av  $p = 0,052$ . En sekundär analysmetod, Cox proportional hazard, visade en skillnad mellan kombinationspreparatet och placebo med en signifikansnivå av 0,03. Med största sannolikhet saknade studien power att upptäcka en säkerställd effekt, då den totala dödligheten i studien var klart lägre än den man beräknat vid power-kalkylen, och bortfallet i placebogruppen var större än förväntat. Patienter som lämnat placebogruppen kunde behandlas efter behandlande läka-

res gottfinnande, men mortaliteten bedömdes givetvis efter "intention to treat". I en nyligen publicerad Cochrane review (21) poolades data från TORCH med fyra andra studier varvid en signifikant reduktion av risk för död kunde påvisas vid behandling med kombinationspreparat jämfört med placebo.

Publicerade data kan således tala för att långtidsbehandling med kombinationspreparat, men inte inhalationssteroider enbart, kan reducera mortaliteten vid KOL hos individer med måttlig till uttalad lungfunktionsnedsättning. Denna slutsats kan givetvis ifrågasättas på strängt formella grunder, men TORCH-studiens resultat gör att en förnyad placebokontrollerad studie förefaller svår att genomföra ur etisk synpunkt. De klart visade effekterna på exacerbationer är emellertid helt odiskutabla.

I den svårighetsgraden av KOL finns således vinster att göra med avseende på symtom och exacerbationsförekomst vid användning av kombinationspreparat jämfört med att ge endast inhalationsglukokortikoid.

### Dosering av kombinationspreparat

I publicerade studier av behandling med kombinationspreparat vid KOL har de beredningsformer använts som innehåller högsta dos glukokortikoider (budesonid/formoterol 320/9 respektive flutikason/



salmeterol 500/50). Det finns inte några publicerade studier där kombinationspreparat med lägre dos av inhalationskortikosteroider ingår. Däremot är enbart kombinationspreparat med en lägre dos av inhalationssteroid (flutikason/salmeterol 250/50) godkänt för behandling av KOL i USA. Som underlag för denna registrering finns icke-publicerade studier där den lägre dosen ger lägre exacerbationsfrekvens hos individer med KOL och  $FEV_1 \leq 50$  procent av förväntat och dokumenterad exacerbation senaste året. Det är således möjligt att lägre dos inhalationskortikosteroider i kombinationspreparat vid behandling vid KOL skulle ge effekt på exacerbationer, livskvalitet och symtom men det finns idag inte publicerade studier som stödjer detta antagande.

### Biverkningar

Biverkningar har studerats på olika sätt i de olika studierna. I Euroscop-studien fann man en ökad mängd hudblödningar på underarmarna hos dem som behandlades med budesonid, samt ökad frekvens av lokala biverkningar (9). På en subgrupp patienter gjordes bendensitetsmätningar, utan någon påvisad minskning av bendensitet efter tre års behandling (9). En Cochranestudie av randomiserade kontrollerade undersökningar av benmetabolism hos patienter med astma eller lindrig KOL har ej visat någon sänkning i bendensitet, eller ökning i frakturer. I nyare epidemiologiska studier har man funnit en viss ökning av frakturfrekvensen efter långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser (22). ISOLDE-studien fann en något lägre nivå av serumkortisol hos flutikasonbehandlade patienter, och fler lokalsymtom, dysfoni, candidiasis hos dessa patienter (8). Den senare stora studien har också visat ökad frekvens av hudblödningar, och hos en subgrupp har man också visat en minskad bendensitet efter tre års behandling med triamcinolon. Man skall emellertid påpeka att triamcinolon sannolikt har större systemisk effekt än de i Sverige förekommande budesonid och flutikason. I TORCH-studien gjordes en delstudie ( $n = 658$ ) med bentäthetsmätning och ögonkontroller. Man kunde inte påvisa någon skillnad avseende bendensitet och kataraktutveckling mellan de aktiva behandlingsarmarna och placebo efter tre års behandlingstid.

Alla dessa studier försvåras av att KOL *per se* medför en ökad risk för osteoporos, och ofta har en eventuell effekt relaterad till behandling med inhalerad glukokortikoid, eller kombinationspreparat försvunnit då man gjort korrektion för svårighetsgrad av sjukdomen. En viktig faktor har då varit att korrigera för användandet av bronkdilaterare vid behov (DeVries, Jörgensen, Hubbard). Studierna lider av att modellerna som använts ej med säkerhet visar en effekt annat än med höga doser av inhalerade steroider. Det framgår ej heller vilka steroider som använts, och som tidigare sagts är med säkerhet olika steroider olika systemiskt tillgängliga, och har därmed olika risk att

leda till osteoporos. Den praktiska slutsatsen att risken för fraktur beroende på inhalationssteroider ej kan sägas vara visad, hos KOL-populationen, särskilt med svår KOL, där det föreligger en ökad osteoporos pga. sjukdomen. Som alltid gäller att man skall undvika att gå upp till höga doser, och att patienter med svår KOL-sjukdom bör undersökas med bendensitetsmätning, och profylaktiska åtgärder vidtagas vid osteoporos.

I TORCH-studien fann man att antal pneumonier var högre i behandlingsarmarna som innehöll flutikason. Förekomst av pneumoni var dock inte relaterat till någon ökad mortalitet. Detta väcker ju farhågan att inhalationssteroiden ökar risken för djupa infektioner. Det bör emellertid påpekas att det rör sig om spontanrapporterade pneumonier, och röntgenologisk konfirmation saknas i ett stort antal. En ytterligare faktor som bör beaktas är att man i studien ej hade några fastställda behandlingsnormer vid exacerbationer, vilket ledde till att endast omkring hälften av patienterna fick antibiotika vid exacerbation. En fråga för ytterligare belysning är därför om man alltid skall rekommendera antibiotikabehandling vid exacerbation om man står på en inhalationssteroid.

Sammanfattningsvis kan sägas att de systemiska biverkningarna är mycket få vid användning av inhalationssteroider i ordinära doser, men givetvis bör man eftersträva att ge en så låg dos som möjligt.

### Sammanfattning

Inhalationssteroiderna har en liten effekt på patienter med KOL. Man har endast kunnat visa en mindre effekt på långtidsförsämringen av  $FEV_1$ , men en mindre förbättring i denna variabel ses vid korttidsbehandling upp till sex mån. Det finns en viss effekt på symtom vid KOL, och sjukdomens livskvalitetsförsämring kan bromsas något med inhalationssteroidbehandling. Nyligen genererade data talar för att en påverkan på mortaliteten kan föreligga. En klar effekt på exacerbationsfrekvens föreligger. Kombinationspreparat med inhalerad glukokortikoid och långverkande beta-2-stimulerare har en bättre effekt än enbart inhalationsglukokortikoid. De gjorda studierna visar förväntade biverkningar med relativt låg frekvens med dessa substanser.

### Referenser

1. Suissa S, Benayoun S, Baltzan M, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *NEJM* 2000;343(5):332–6.
2. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, 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.
3. 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.
4. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2):407–12.

5. Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ, et al. Moderately severe chronic airflow obstruction. Can corticosteroids slow down obstruction? *Eur Respir J* 1988;1(1):22–6.
6. Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele LT, et al. Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur J Respir Dis* 1985;67(1):56–64.
7. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;114(3):216–23.
8. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of flutikason propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320(7245):1297–303.
9. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340(25):1948–53.
10. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9167):1819–23.
11. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343(26):1902–9.
12. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):580–4.
13. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled flutikason propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998;351(9105):773–80.
14. Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT et al. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2003;58(11):937–41.
15. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB et al. Survival in COPD patients after regular use of flutikason propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002;20(4):819–25.
16. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(12):992–7. Epub 2005.
17. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and flutikason in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9356):449–56.
18. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(6):912–9.
19. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(1):74–81.
20. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. for the TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356(8):775–9.
21. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003794. DOI: 10.1002/14651858.CD003794.pub3.
22. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(7):855–9. Epub 2004.

# Behandling vid exacerbationer av KOL

Christer Janson

## Inledning

Akuta exacerbationer av KOL karakteriseras av en försämring med ökad dyspné ofta med förvärrad hosta, ökad mängd slem, ökad slemviskositet och ökade upphostningssvårigheter. Exacerbationer är oftast orsakade av luftvägsinfektioner. Cirka 50 % av insjuknandena är associerade med bakteriell infektion, men även virusinfektioner kan vara orsak till akut exacerbation (2). De vanligaste bakterierna är *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* och *Moraxella catarrhalis*. Akuta exacerbationer av KOL är vanliga och ungefär en tredjedel av patienter med KOL har återkommande akuta exacerbationer (1).

## Läkemedel

### Bronkdilaterare

Inhalerade  $\beta_2$ -agonister (salbutamol, terbutalin) och inhalerade antikolinergika (ipratropium) används för behandling av den akuta obstruktionen vid KOL-exacerbationer. Behandling med  $\beta_2$ -agonister ger ibland en tillfälligt ökad hypoxi. Den effekten ses inte vid inhalation av antikolinergika (3). Den bronkvidgande effekten av antikolinergika och  $\beta_2$ -agonister är likvärdig vid akutbehandling av KOL, men det osäkert om antikolinergika har någon tilläggs effekt till inhalerade  $\beta_2$ -stimulerare (4). I Sverige ges behandlingen oftast via nebulisator, men dosaerosol med inandningskammare (spacer) är ett fullgott alternativ (5).

### Teofyllin

Teofyllin har länge använts som komplement till övrig bronkvidgande behandling vid akuta exacerbationer. Det finns dock inga studier som visar att teofyllin har en tilläggs effekt till inhalerade  $\beta_2$ -agonister och/eller antikolinergika vid akuta KOL-exacerbationer (6).

### Andra bronkvidgare

Infusion av magnesium har i vissa studier visat sig ge en tilläggs effekt till annan bronkdilaterande behandling vid akut astma. Det finns även en kontrollerad studie där man fann att patienter med akuta KOL-exacerbationer som erhöll i.v. MgSO<sub>2</sub> hade en större ökning av PEF (ungefär 20 L/minut) än patienter som bara erhöll inhalerat salbutamol (7). Ytterligare undersökningar behövs dock innan det går att rekommendera användningen av magnesium vid behandling av akuta KOL-exacerbationer.

Heliox är en blandning av 80 % helium och 20 % oxygen. Gasblandning skulle teoretiskt kunna ge en bronkvidgande effekt vid användning som drivgas i nebulisatorer. Ingen kliniskt relevant effekt av Heliox vid behandling av KOL-exacerbationer har hittills påvisats (8).

## Oxygen

Ökade ventilations-perfusionsstörningar gör att patienter med akuta exacerbationer av KOL ofta har hypoxi och dessa patienter bör få oxygen. Det är dock viktigt att kontrollera effekten av oxygenbehandlingen, eftersom KOL-patienter har en betydande risk för koldioxidretention. Denna kontroll görs helst med artärgasprov. Om detta inte är möjligt får man följa oxygensaturationen med pulsoximeter, där ett SaO<sub>2</sub>-värde runt 90 % eftersträvas, med noggrann observation på kliniska tecken på koldioxidretention, såsom nedsatt vakenhetsgrad eller huvudvärk (9).

## Kortikosteroider

Vid akuta exacerbationer av KOL är effekten av steroider sämre kartlagd än vid astma. Det finns inget bevis för att endosbehandling med systemsteroider är bättre än placebo vid akutbehandling vid KOL; däremot finns det studier som visar att perorala steroidkur minskar risken för recidiv (10,11). Det finns också stöd för att systemisk steroidbehandling är av nytta till patienter som sjukhusvårdas på grund av KOL-exacerbationer (12,13).

## Antibiotika

Eftersom det ofta är virusinfektioner som utlöser exacerbationer av KOL, är rutinmässig användning av antibiotika ingen självklarhet vid akutbehandling. I en meta-analys av ett antal placebokontrollerade studier fann man att patienter som fick antibiotika hade en något större förbättring av PEF (10 L/minut) än obehandlade patienter (14). I den största av de inkluderade studierna var det framför allt patienter med purulenta sputa som hade effekt av antibiotikabehandlingen (15). En nyligen publicerad meta-analys bekräftade tidigare fynd men påvisade också en minskad mortalitet under vårdtiden hos patienter som sjukhusvårdas på grund av KOL-exacerbation (16). Indikationer för antibiotikabehandling presenteras i Faktaruta 1. Vid behandling av KOL-exacerbationer används i regel antibiotika med brett spektrum som doxycyklin, ampicillinderivat eller trimetoprim-sulfa. Sputumodlingar är sällan av nytta eftersom många patienter koloniserade med till

### Faktaruta 1. Rekommendation för antibiotikabehandling vid infektionsutlöst exacerbation av KOL. Källa: Nationella KOL vårdprogrammet (9).

Förekomst av minst två av symtomen:

- Ökad sputumproduktion
- Purulent sputum
- Ökad dyspné

exempel *Haemophilus influenzae* även i stabil fas. Sputumodling med resistensbestämning kan dock vara av värde vid terapivikt.

### Övriga läkemedel

Behandling med diuretika, till exempel furosemid, är aktuellt när akuta exacerbationer av KOL är kombinerade med hjärtsvikt. Slemlösande läkemedel som acetylcystein används av många patienter med KOL. Inhalationer av acetylcystein används ibland vid sjukhusvård av patienter med KOL-exacerbationer som har problem med segt slem. Det vetenskapliga underlaget för detta saknas. Observera att acetylcystein kan ge en bronkkonstriktion vid inhalation och alltid måste kombineras med inhalation av bronkvidgande läkemedel som salbutamol eller terbutalin!

### Egen behandling

Lindriga försämringsepisoder kan ofta skötas i hemmet. I Tabell I presenteras förslag till behandlingsschema för akuta exacerbationer i hemmet. Patienten

bör söka sjukvård om tillståndet är mera påverkat eller om patienten ej förbättras trots behandlingen.

### Omhändertagande på sjukvårdsinrättning

I det inledande omhändertagandet görs en enklare fysikalisk undersökning, där bedömning av allmäntillstånd, andningsfrekvens, hjärtfrekvens, förekomst av cyanos och ödem samt lungauskultation är viktigast (Tabell II). Graden av obstruktivitet bedöms i regel genom mätning av PEF. Förekomsten av andningsvikt undersöks genom pulsoximetri eller artärprov. Om patienten har produktiva upphostningar bör man titta om dessa är purulenta eller blodtillblandade. Det är också viktigt att ta ställning till om patienten efter den inledande behandlingen skall lungröntgas för att diagnostisera till exempel en pneumothorax eller pneumoni. EKG bör göras om patienten har bröstsmärta eller om pulsen är oregelbunden. Venblodprov kan också vara aktuellt (Tabell III). Mätning av

**Tabell I. Behandling av akuta exacerbationer av KOL i hemmet.**

Ipratropium Salbutamol Terbutalin	Ta ordinarie bronkvidgande behandling tätare, t.ex. 8 gånger dagligen
Prednisolon	<i>Efter läkarkonsultation eller hos utvalda patienter på eget initiativ:</i> 30 mg p.o. dagligen i 5–10 dagar utom vid lindriga exacerbationer
Antibiotika, t.ex. doxycyklin eller amoxicillin	<i>Vid purulenta sputa efter läkarkonsultation eller hos utvalda patienter på eget initiativ.</i>
<b>Om patienten försämras</b>	
Sök akutmottagningen eller motsvarande	Se Tabell III.

**Tabell II. Omhändertagande av akuta exacerbationer av KOL på akutmottagningen eller motsvarande.**

Fysikalisk undersökning	Allmäntillstånd Andningsfrekvens Hjärtfrekvens Cyanos? Ödem?
PEF	Jämför med tidigare värden
Pulsoximetri Artärgaser	SaO <sub>2</sub> PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , pH
Ev. EKG	Hjärtinfarkt? Arytmi?
Sputum	Purulent? Blodtillblandat?
Ev. lungröntgen	Pneumothorax? Pneumoni? Lungstas?
Ev. venblodprov	CRP, BNP

”brain natriuretic peptide” (BNP) kan vara av nytta för att upptäcka hjärtsvikt hos patienter med KOL-exacerbationer (17).

## Behandling på sjukvårdsinrättning

I Tabell III och IV presenteras förslag till behandlingsschema för akuta exacerbationer på mottagning respektive på sjukhusavdelning.

## Behandling vid ambulanstransport

Patienter med svåra exacerbationer bör behandlas under ambulanstransport. Bronkvidgande behandling och oxygen ges som vid Tabell III. Det är viktigt att undvika alltför höga mängder oxygen under transporten. Oxygenbehandling ges med samtidig övervakning av  $\text{SaO}_2$  och med särskild uppmärksamhet på kliniska tecken på hyperkapné (se nedan).

## Assisterad ventilation

Assisterad ventilation är aktuellt om patientens vakenhet sänks, vid stigande  $\text{PaCO}_2$ -värden eller acidosis (Faktaruta 2). I första hand provas non-invasiv respiratorbehandling via mask (18). Denna typ av behandling minskar mortaliteten och behovet av invasiv respiratorbehandling. En annan fördel är att be-

handlingen kan ges på en vanlig lungavdelning under förutsättning att det finns välutbildad personal. Om non-invasiv respiratorbehandling inte finns tillgänglig eller ej ger önskvärt resultat är alternativet intubation och invasiv respiratorbehandling.

**Faktaruta 2. Indikation för non-invasiv andningsunderstöd finns när följande tre kriterier föreligger tillsammans. Källa: Nationella KOL vårdprogrammet (9).**

- Andningsfrekvens över 24 andetag/minut
- $\text{PaCO}_2 > 6,0$  kPa
- $\text{pH} < 7,35$

## Prognos

Recidiv efter akuta exacerbationer av KOL är vanliga. Av patienter som intagits på fem större sjukhus i Norden på grund av akuta exacerbationer av KOL, hade drygt hälften en ny sjukhusinläggning på grund av exacerbation inom ett år (19). Ett lågt  $\text{FEV}_1$  efter akutbehandling är ett tecken på att en ökad risk för tidig ”relapse” föreligger (20). Svåra akuta exacerbationer är förenade med en betydande mortalitetsrisk. Graden av acidosis och samtidig sjukdom i andra or-

**Tabell III. Behandling av akuta exacerbationer av KOL på akutmottagning eller motsvarande.**

Ipratropium 0,25–0,50 µg eller salbutamol 2,5–5 mg	Ges via nebulisator, alternativt kan dosaerosol med inandningskammare användas. Dosen reduceras då 2–5 ggr. Upprepa behandlingen efter 1 timme om otillfredsställande effekt.
Oxygen	Dos beroende på grad av hypoxi. Försök uppnå $\text{PaO}_2 \geq 8$ kPa eller $\text{SaO}_2 \geq 90$ %. Var aktsam på utveckling av hyperkapné!
Prednisolon	30 mg p.o. dagligen i 5–10 dagar utom vid lindriga exacerbationer
Antibiotika, t.ex. doxycyklin eller amoxicillin	Se Faktaruta 1!
<b>Om patienten försämras</b>	
Inläggning på sjukhus	Se Tabell IV!

**Tabell IV. Behandling av akuta exacerbationer av KOL på sjukhusavdelning.**

Ipratropium 0,25–0,50 µg eller salbutamol 2,5–5 mg	Ges via nebulisator, alternativt kan aerosol via spacer användas. Dosen reduceras då 2–5 ggr. Behandling ges initialt 1 g/timme, därefter var 4:e till 6:e timme.
Oxygen	Dos beroende på grad av hypoxi. Försök uppnå $\text{PaO}_2 > 8$ kPa eller $\text{SaO}_2 > 90$ %. Var aktsam på utveckling av hyperkapné!
Prednisolon	30 mg p.o. dagligen i 5–10 dagar.
Antibiotika t.ex. doxycyklin, amoxicillin eller trimetoprim-sulfa	Se Faktaruta 1!
<b>Om patienten försämras</b>	
Non-invasiv eller invasiv respiratorbehandling	Om vakenheten påverkas, om $\text{PaCO}_2$ stiger eller $\text{pH} < 7,3$

gansystem är faktorer som ökar risken att avlida vid en akut exacerbation av KOL (21,22). Diabetes och låg hälsorelaterad livskvalitet är andra faktorer som är relaterade till en dålig prognos efter KOL-exacerbation (19,23).

## Förebyggande behandling

Det är viktigt att patienter som behandlats för exacerbationer följs upp för att försöka minska risken för nya försämringsepisoder. Rökande patienter bör uppmuntras att sluta röka. Vaccination mot influensa (24) och pneumokocker kan minska recidivrisk. Studier tyder på att vaccination mot *Haemophilus influenzae* i framtiden kan vara aktuell för att minska exacerbationer hos KOL-patienter (25). Hos patienter med medelsvår till svår KOL ger behandling med inhalede steroider (26), inhalede steroider i kombination med långverkande beta-2-stimulerare (27,28) och tiotropium (29) en minskad risk för exacerbationer.

## Sammanfattning

Inhalede  $\beta_2$ -agonister eller ipratropium och kontrollerad oxygentillförsel är förstahandsbehandling vid akuta exacerbationer av KOL. Peroral steroidkurer minskar risken för recidiv. Patienter med purulenta sputa kan ha nytta av antibiotikabehandling. Non-invasiv respiratorbehandling är ett bra alternativ till intubation och invasiv respiratorbehandling. Lågt FEV<sub>1</sub>, acidosis och annan samtidig sjukdom är prognostiskt ogynnsamma tecken vid akuta exacerbationer. Patienter med akuta exacerbationer av KOL bör följas upp och behandlingen bör inriktas på att reducera antalet framtida exacerbationer.

## Referenser

1. Lisspers K, Stållberg B, Janson C. Omhändertagande av patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) i Uppsala-Örebroregionen. [www.lul.se](http://www.lul.se)
2. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;16:677–83.
3. Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987;82:59–64.
4. Gross NJ, Bankwala Z. Effects of an anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with a beta-adrenergic agent. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1091–4.
5. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157:1736–44.
6. Duffy N, Walker P, Diamantea F, et al. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:713–7.
7. Skorodin MS, Tenholder MF, Yetter B, et al. Magnesium sulfate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1995;155:496–500.
8. Hess DR. Heliox and noninvasive positive-pressure ventilation: a role for heliox in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *Respir Care* 2006;51:640–50.
9. Nationella KOL vårdprogrammet. [www.slmf.se/kol](http://www.slmf.se/kol)
10. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 1989;95:563–7.
11. 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;354:456–60.
12. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980;92:753–8.
13. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, 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;340:1941–7.
14. Saint S, Bent S, Vittinghof E, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Am Med Assoc* 1995;273:957–60.
15. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196–204.
16. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: A Systematic Review and Metaanalysis. *Chest* 2008;133:756–66.
17. Stolz D, Breidhardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008;133:1088–94. Epub 2008 Mar 13.
18. Ram FSF, Picot J, Lightowler J, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3.
19. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J* 2005;26:414–9.
20. Murata GH, Gorby MS, Kaspner CO, et al. A multivariate model for the prediction of relapse after outpatient treatment of decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1992;152:73–7.
21. Jeffrey AA, Warren PM, Flenley DC. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors and use of guidelines for management. *Thorax* 1992;47:34–40.
22. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Assoc* 1995;274:1852–7.
23. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: The role of treatment and comorbidity. *Respir Res* 2006;7:109.
24. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1.
25. Foxwell, Cripps AW, Dear KBG. *Haemophilus influenzae* oral whole cell vaccination for preventing acute exacerbations of chronic bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
26. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297–303.
27. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:91–9.
28. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
29. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, et al. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006;61:854–62.



# Utvärdering av läkemedelsbehandling vid KOL

Marie Ekberg-Aronsson, Lennart Nilholm och Magnus Sköld

## Bakgrund

KOL är en komplex sjukdom som engagerar flera delar av luftvägarna. Patofysiologiska förändringar kan ses både i de större luftvägarna (bronkit), i de små luftvägarna (bronkiolit) samt i lungvävnaden (emfysem). Dessa tre manifestationer kan i varierande grad bidra till den kroniska luftvägsobstruktionen. Dessutom finns vid KOL en systemisk komponent med inflammation, viktfförlust, skelettmuskeldysfunktion, osteoporos och kardiovaskulär co-morbiditet (1–3). KOL är således en heterogen sjukdom där manifestationer kan skilja sig åt mellan patienter. Man talar om att det föreligger olika fenotyper, till exempel med avseende på symtom, inslag av bronkit, bronkiolit, emfysem, grad av reversibilitet, exacerbationsfrekvens, systemiskt engagemang etc. Vid KOL finns ännu inte validerade sjukdomsmarkörer för viktiga utfallsvariabler som morbiditet, livskvalitet och mortalitet (4). I läkemedelsstudier används ofta FEV<sub>1</sub> som utfallsvariabel (5). Denna korrelerar dock dåligt med symtom, livskvalitet och ansträngningstolerans (1). I många studier har också de KOL-patienter med reversibilitet exkluderats, vilket kan tyckas underligt då man velat studera effekten av läkemedlet på just FEV<sub>1</sub>. Inom andra kliniskt medicinska områden kan som jämförelse nämnas förhöjt blodtryck, vilken är en validerad sjukdomsmarkör, som korrelerar med ökad risk för hjärtinfarkt och stroke. Blodtryckssänkande terapi minskar också risken för dessa sjukdomar (4). Med tanke på KOL-sjukdomens uttalade heterogenitet är det mindre sannolikt att endast en variabel kan användas för att definiera, klassificera och prognostisera ett så komplext sjukdomstillstånd och för att utvärdera läkemedelseffekter. Trots detta används idag endast FEV<sub>1</sub> för diagnostik och gradering av KOL, och det är denna lungfysiologiska variabel som till största del styr val av läkemedel (6–8).

En rad läkemedel rekommenderas för behandling av KOL (6–8). Emellertid saknas evidensbaserade riktlinjer för hur läkemedlens effekt ska utvärderas. I de internationella riktlinjer för behandling av KOL som publicerats, saknas vetenskapligt underlag för de flesta rekommendationer avseende uppföljning och monitorering (9). Rekommendationerna baseras i huvudsak på expertutlåtanden. Dessutom klargörs inte skillnader mellan monitorering av läkemedelseffekt och monitorering av variabler relaterade till prognos av grundsjukdomen (9). KOL är en kronisk sjukdom där definitiv bot saknas, och läkemedel som minskar mortalitet saknas ännu (6–8). I majoriteten av riktlinjerna rekommenderas utvärdering av läkemedelseffekter på patientens lungfunktion, symtom

och exacerbationsfrekvens. Vidare skall eventuella biverkningar, inhalationsteknik och behandlingsföljsamhet registreras (6–9). Dessa rekommendationer överensstämmer med de svenska riktlinjerna för behandling av KOL (8).

## Utvärderingsvariabler

### Lungfunktion

Spirometri skall utföras för diagnostik, men bör även regelbundet göras vid uppföljning. Om det föreligger reversibilitet kan man till exempel med en uppföljande spirometri utvärdera effekten av bronkdilaterande läkemedel. En uppföljande lungfunktionsundersökning är också viktig för information till patienten (9,11). Man kan vidare identifiera patienter med snabb förlust av lungfunktion, så kallade rapid decliners. Att rutinmässigt utföra spirometri oftare än en gång per år kan dock inte anses vara motiverat. Det är viktigt att komma ihåg att förändringar i lungfunktion efter behandling också kan bero på variabilitet i spirometrin (12). Det mest sannolika är att FEV<sub>1</sub> är oförändrad efter insatt farmakoterapi. Detta utesluter emellertid inte att patienten upplever symptomlindring eller kommer att ha mindre exacerbationer (8).

Det finns även andra lungfunktionsvariabler som har diskuterats. Inspiratorisk kapacitet (IC) – ett indirekt mått på hyperinflation – har visat sig korrelera till grad av dyspné och arbetskapacitet. Statisk spirometri med bestämning av residualvolym samt diffusionskapacitetsmätning kan användas som ett mått på emfysem. Dock är dessa parametrar ännu inte validerade för att rutinmässigt kunna användas för läkemedelsutvärdering i klinisk praxis.

### Symtom

De viktigaste symtomen vid KOL är dyspné, hosta med slembildning samt pip i bröstet. Vid exacerbationer ökar dessa besvär. Effekt av läkemedelsbehandling på patientens symtom bör utvärderas med hjälp av frågor som ställs till patienten på ett likartat sätt före och efter insatt behandling (6).

### Dyspné

För att värdera patientens dyspné före och efter insatt behandling rekommenderas Medical Research Council (MRC) dyspnéskala. Denna korrelerar med funktionsstatus, gångsträcka och livskvalitet (13). I tidigare studier har MRC-skalan visat sig vara en bättre prediktor för mortalitet vid KOL än FEV<sub>1</sub> (14). Den har också använts i ett flertal läkemedelsstudier (15,16). Vid KOL är läkemedelseffekten ofta mindre

uttalad och graderingen i MRC-skalan medger ibland inte detektion av små skillnader i dyspné (12). Man kan då anamnestiskt komplettera med frågor som relaterar till patientens vardagliga liv (8). Exempel på sådana frågor kan vara: "Hur mycket kan du göra innan du blir andfådd?" Här kan man ge ett vardagsnära exempel som att gå och handla, att gå till garaget etc. (17): "Har din andfåddhet förbättrats, försämrats eller är den oförändrad jämfört med tidigare?" "Har du den senaste tiden behövt reducera någon aktivitet på grund av andfåddhet?" "Har din sömn blivit störd på grund av din andfåddhet?" (6).

#### Faktaruta 1. Dyspné enligt Medical Research Council (MRC).

0. Ingen andnöd annat än vid mycket kraftig ansträngning.
1. Andnöd vid snabb promenad eller vid gång i uppförsläge.
2. Går långsammare än personer i samma ålder på grund av andnöd eller behov av att stanna och hämta andan vid gång i egen takt på plan mark.
3. Stannar efter cirka 100 meters promenad eller några minuters gång på plan mark på grund av andnöd.
4. Kan inte lämna huset på grund av andnöd eller andnöd vid på- och avklädning.

#### Hosta och slembildning

I en stor epidemiologisk studie på KOL-patienter ifrån Europa och Nordamerika var hosta det vanligast förekommande symtomet (18). Standardiserade frågor om hosta med slemproduktion har tidigare använts i epidemiologiska studier (11). Nedan ges exempel på sådana frågor; 1. "Brukar du hosta på morgnarna?", 2. "Brukar du hosta andra tider på dygnet?", 3. "Brukar du hosta upp slem eller har du slem i bröstet som är svårt att få upp?", Om ja: 3.b "Har detta förekommit i de flesta dagar under perioder som varar i minst tre månader?" 3.c "Har du haft sådana perioder minst två år i rad under de senaste åren?" Andra frågor som har använts i läkemedelsstudier (19) är följande: "Hur mycket problem hade du med hosta idag?" Denna fråga har ställts till patienterna som sedan fått gradera besvaren enligt följande: 1. Hostar inte alls (avsaknad av hosta); 2. Hostar sällan (hostar då och då); 3. Hostar ibland (mindre än en gång per timme); 4. Hostar ofta (en eller två gånger per timme); 5. Hostar hela tiden (aldrig fri ifrån hosta eller behov av att hosta). På samma sätt har frågan ställts: "Hur mycket problem hade du med slemproduktion/upphostningar idag?", och patienterna graderade problemet enligt följande 1. Inget problem; 2. Lätta problem (sällan märkt av); 3. Måttliga (märkbart); 4. Kraftiga (orsakat mycket problem); 5. Uttalade problem (konstant problem). Frågorna ger exempel på hur hosta och slemproblem kan beskrivas och kvantifieras (19).

#### Pip i bröstet

Distansronki (pip eller väsningar i bröstet) är ett vanligt symtom vid KOL. Exempel på frågor (11) som använts är: 1. "Brukar du ha pip i bröstet eller väser det i bröstet när du andas?" Om ja: 1.b "Förekommer detta de flesta dagar i veckan?" Om nej: 2. "Har du haft pip eller har det väst i bröstet vid något tillfälle under de senaste tolv månaderna?" 3. "Har du haft pip i bröstet utan att vara förkyld?" Andra frågor som använts i vetenskapliga studier (20) är: "Vaknar du med pip i bröstet?" och "Hur ofta har du pip i bröstet?" Patienten har fått gradera problemet enligt följande 1. Aldrig; 2. Ibland; 3. En gång per vecka; 4. Varje dag.

#### Clinical COPD questionnaire (CCQ)

I den kliniska situationen kan det vara svårt att hålla sig till samma frågor och på ett likartat sätt upprepa dessa före och efter insättande av farmakoterapi. Genom att använda instrumentet Clinical COPD Questionnaire (CCQ) kan man på ett enkelt sätt skaffa sig en uppfattning om klinisk symtomkontroll före och efter insatt läkemedelsbehandling (21). CCQ mäter inte livskvalitet utan är framtaget för att värdera klinisk symtomkontroll vid KOL. Instrumentet uppvisar dock god validitet gentemot generella och sjukdomsspecifika livskvalitetsinstrument såsom SF-36 och S:t Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) samt gentemot lungfunktion mätt med spirometri. CCQ är ett självadministrerande frågeformulär som omfattar tre domäner: symtom, fysiskt funktionsstatus samt mentalt status. Frågeformuläret, som är enkelt, består av tio frågor där patienten graderar graden av symtom såsom hosta med slembildning och dyspné, fysisk och mental funktion på en skala från 0 till 6 (0 = bäst, 6 = värst). Ett "CCQ-score" räknas sedan fram genom att poängen på de besvarade frågorna adderas och summan divideras med 10 (totala antalet frågor). CCQ kan användas för utvärdering av medicinsk intervention såsom rökstopp och farmakoterapi vid KOL (21). Den minsta kliniskt betydelsefulla skillnaden av CCQ-scoret, det vill säga den minsta förändring av CCQ-score som svarar till klinisk förbättring eller försämring, är 0,4 (22). I likhet med övriga frågeformulär har CCQ endast validerats på gruppnivå.

#### Exacerbationsfrekvens

KOL-exacerbationer är svåra att monitorera och det är ofta omöjligt att värdera effekt av förebyggande läkemedel. Att sätta ut behandling, som i studier har visat sig vara förebyggande, kan därför öka risken för exacerbation (23) och behandling skall därför ges kontinuerligt under lång tid. Detta får anses vara försvårat med tanke på den dåliga prognos som frekventa exacerbationer medför (24). Det är dock viktigt att patienter med KOL för dagbok över sina exacerbationer vilket också kan ge en viss utvärdering av

behandlingseffekt (11). Man kan då be patienter att gradera försämringsepisoderna i milda (som patienten behandlat själv i hemmet), medelsvåra (antibiotika och/eller steroider) och svåra (sjukhusvistelse). Patienten bör också registrera årstid för händelsen.

## Övriga variabler

### Livskvalitet och fysiskt funktionsstatus

Det finns ett stort antal livskvalitetsformulär som använts i läkemedelsstudier men dessa är inte validerade annat än på gruppnivå och rekommenderas inte för utvärdering av den enskilde patienten. På samma sätt förhåller det sig med olika fysiska funktionstest såsom exempelvis sex minuters gångtest. Dessa test har framför allt använts för att utvärdera effekt av KOL-rehabilitering (11).

### Inflammationsmarkörer

En lång rad biomarkörer med koppling till KOL har identifierats. Exempel på systemiska sådana är serumnivåer av högsensitivt CRP och TNF- $\alpha$ . Den lokala inflammationen vid KOL kan monitoreras genom inflammatoriska markörer från exempelvis sputum och bronkoalveolärt lavage (1,4). Det finns ännu inga validerade biomarkörer att tillgå för kliniskt bruk vid KOL. Forskning pågår i syfte att finna biomarkörer som återspeglar sjukdomsprogress och som kan användas för att utvärdera behandling vid KOL.

### Läkemedelsbiverkningar och inhalationsteknik

Läkemedelsbiverkningar och inhalationsteknik samt behandlingsföljksamhet bör utvärderas efter insatt behandling (6,9). God inhalationsteknik har relaterats till minskade symtom, bättre livskvalitet, minskad exacerbationsfrekvens och ökad ansträngningstolerans. Det är också viktigt att följa upp patientens behandlingsföljksamhet.

### Referenser

1. Gross NJ. Chronic obstructive pulmonary disease outcome measurements: what's important? What's useful? *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:267–71; discussion 290–1.
2. Agustí AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med* 2005;99:670–82.
3. Kardos P, Keenan J. Tackling COPD: a multicomponent disease driven by inflammation. *MedGenMed* 2006;8:54.
4. Jones PW, Agustí AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:822–32.
5. Casaburi R, Briggs DD Jr., Donohue JF, et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group. *Chest* 2000;118:1294–302.
6. Global initiative for chronic obstructive lung disease, Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease update 2000.
7. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932–46.
8. Svensk Lungmedicinsk Förening. Riktlinjer för behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom. [www.slmf.se](http://www.slmf.se), 2008.
9. van den Bemt L, Schermer T, Smeele I, et al. Monitoring of patients with COPD: a review of current guidelines' recommendations. *Respir Med* 102:633–41. Epub 2008 Jan 31.
10. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675–9.
11. Larsson, K. Utfallsvariabler vid KOL. Svensk Lungmedicinsk Förening, 2007. Tryckfolket Malmö 2007, Malmö Sverige.
12. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008;31:416–69.
13. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581–6.
14. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;122:1434–40.
15. Akamatsu K, Yamagata T, Takahashi T, et al. Improvement of pulmonary function and dyspnea by tiotropium in COPD patients using a transdermal beta(2)-agonist. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:701–7.
16. Kardos P, Wencker M, Glaab T, et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144–9.
17. Larsson, K. Underhållsbehandling vid KOL. *Läkartidningen* 2007;104:1043–6.
18. Smith J, Woodcock A. Cough and its importance in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1:305–14.
19. Leidy NK, Rennard SI, Schmier J, et al. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest* 2003;124:2182–91.
20. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ et al. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration* 2006;73:285–95.
21. van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, et al. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:13.
22. Kocks JW, Tuinenga MG, Uil SM, et al. Health status measurement in COPD: the minimal clinically important difference of the clinical COPD questionnaire. *Respir Res* 2006;7:62.
23. Choudhury AB, Dawson CM, Kilvington HE, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2007;8:93.
24. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925–31.

# Akuta exacerbationer av KOL och kronisk bronkit – vilka skall antibiotikabehandlas?

Ingemar Qvarfordt, Mats Kalin

## Definition och svårighetsgradering

*Akuta exacerbationer* är episodiskt förekommande försämringar i habitualtillståndet hos patienter med KOL och/eller kronisk bronkit (KB). En av alla forskare och kliniker accepterad och enhetlig definition av en akut exacerbation saknas ännu.

I vetenskaplig litteratur har akuta exacerbationer definierats utifrån två skilda principer, antingen med utgångspunkt från den kliniska bilden (antal av vissa definierade symtom) (1), eller utifrån utnyttjande av sjukvårdsresurser (läkarbesök, antibiotikakurer) (2), med många variationer inom dessa huvudtemata. Det har nyligen visats hur denna brist på enhetlighet i definition och registrering av exacerbationer har försvårat en korrekt tolkning av behandlings- och epidemiologiska studier (3). Det av den medicinska professionen och WHO bildade "Global initiative for chronic obstructive lung disease" (GOLD) har formulerat en definition som pragmatiskt söker förena båda principerna. En akut exacerbation definieras här som *"an event in the natural course of the disease characterized by a change in the patient's baseline dyspnea, cough, and/or sputum that is beyond normal day-to-day variations, is acute in onset, and may warrant a change in regular medication in a patient with underlying COPD"* (4). Denna definition tar dock ej hänsyn till att en rad olika tillstånd kan förvärra dyspné och andra symtom och därmed likna eller förvärra en exacerbation utan att därför orsaka den, till exempel pneumoni, lungemboli och hjärtsvikt.

Mest citerad och använd, särskilt i behandlingsstudier, är den av Anthonisen, et al. (1) uppställda symtombaserade definitionen, som delar in exacerbationer i tre typer beroende på förekomsten av tre kardinalsymtom; ökad dyspné, ökad sputumvolym, ökad sputumpurulens (se Tabell I). Snarlika symtombinationer har fått definiera en akut exacerbation i andra studier (5). I den akuta handläggningen av en enskild patient är naturligtvis symtombilden avgörande för bedömning av den sannolikaste etiologin, och som kommer att framgå nedan är förekomst av

purulent sputum viktigast för bedömning av om indikation för antibiotikabehandling föreligger.

Symtomens svårighetsgrad vid en akut exacerbation är mindre beroende av exacerbationen i sig än av hur svår grundsjukdomen är och är därför oftast inte avgörande för om exacerbationen skall antibiotikabehandlas eller ej. Svårighetsgradering är däremot central för att avgöra behov av vårdnivå. Till hjälp för bedömningen av rätt vårdnivå finns i det svenska nationella vårdprogrammet för KOL en vägledning för värdering av svårighetsgraden vid akut exacerbation (6). Denna återges i Tabell II.

## Epidemiologi och betydelse

Akuta exacerbationer är vanliga vid KB/KOL och är den kanske viktigaste orsaken till mortalitet och vårdbehov. En mortalitet på 11 % i samband med sjukhusvård för akut exacerbation med hyperkapni och en total tvåårsmortalitet på 49 % därefter har rapporterats i en amerikansk studie (7). I en holländsk studie var mortaliteten 8 % under vårdtiden och 23 % under året efter (8).

Hur svår grundsjukdomen är betyder mest för utfall och prognos vid en akut exacerbation men även exacerbationen i sig har betydelse. I en studie av 304 män med KOL och en uppföljningstid på fem år, befanns mortaliteten vara signifikant korrelerad till frekvensen akuta exacerbationer som krävde sjukhusvård. Däremot hade ålder, samtidig annan sjukdom, lungfunktion och behov av långtids oxygenbehandling ingen betydelse (9).

Patienter med täta akuta exacerbationer uppvisar sämre hälsorelaterad livskvalitet och snabbare försämring i sitt allmänna hälsotillstånd (10,11). Dessutom finns allt mer evidens för att exacerbationer påverkar det progressiva lungfunktionsbortfallet vid KOL (12–14) och att exacerbationsfrekvensen ökar med graden av luftvägsobstruktion (15,16).

Akuta exacerbationer svarar också för en stor an-

Tabell I. Symtombaserad indelning av akuta exacerbationer enligt Anthonisen, et al. (1).

Typ I	Ökad dyspné, ökad sputumvolym, ökad sputumpurulens.
Typ II	Två av symtomen ovan.
Typ III	Ett av symtomen i kombination med minst ett av följande: snuva, pip i bröstet, halsont, ökad hosta, oförklarad feber, 20 % ökad hjärtfrekvens eller andningsfrekvens

del av de kostnader och resurser som tas i anspråk i vården av patienter med KOL. En svensk beräkning från början av 2000-talet skattar siffran till 35–45 % av alla hälso- och sjukvårdskostnader hänförliga till KOL (17).

## Etiologi

Publicerade data talar för att 50–70 % av akuta exacerbationer orsakas av luftvägsinfektioner (18,19). En mindre andel (10 %) kan hänföras till luftförore-

ningar (20, 21), medan man i ungefär en tredjedel av fallen inte kan finna en specifik utlösande orsak (7). Det förtjänar här att upprepa vad heterogena patientmaterial och varierande definitioner i olika studier har inneburit för svårigheten att bringa klarhet i denna fråga. En sammanställning av de vanligaste kända orsakerna eller triggerfaktorerna för akuta exacerbationer ses i Tabell III. I det följande kommer det viktigaste av vår nuvarande kunskap om bakterier och virus som orsak eller utlösande faktor till akuta exacerbationer vid KOL att belysas.

**Tabell II. Vägledning för klinisk värdering av svårighetsgraden vid akut försämring av KOL.**

	Lindrig–medelsvår exacerbation	Svår exacerbation	Livshotande exacerbation
<b>Allmänpåverkan</b>	Obetydlig–lindrig	Påverkad, cyanos, ödem	Konfusion–koma
<b>Dyspné</b>	Obetydlig–besvärande ansträngningsdyspné	Vilodyspné	Uttalad vilodyspné
<b>Andningsfrekvens</b>	< 25/min	> 25/min	
<b>Hjärtfrekvens</b>	< 110/min	> 110/min	
<b>Saturation (luftandning)</b>	≥ 90 %	< 90 %	< 90 %
<b>Blodgas</b>	Behöver vanligen ej mätas	pO <sub>2</sub> < 8,0 kPa pCO <sub>2</sub> ≥ 6,5 kPa	pO <sub>2</sub> < 6,5 kPa pCO <sub>2</sub> ≥ 9,0 kPa pH < 7,3

Från Nationellt vårdprogram för KOL, med tillåtelse (6).

**Tabell III. Orsaker till exacerbationer av kronisk bronkit och KOL.**

Infektioner	Bakterier
	<i>Hemophilus influenzae</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Enterobacteriaceae</i>
	Virus
	<i>Rhinovirus</i>
	<i>Influenta</i>
	<i>Parainfluenta</i>
	<i>Adenovirus</i>
	<i>Respiratoriskt syncytievirus</i>
Luftföroreningar	NO <sub>2</sub>
	SO <sub>2</sub>
	Ozon
	Partiklar

Sammanställt från Sapey E, Stockley RA (78).

### Bakterier som orsak till akuta exacerbationer

I studier där man använt bronkoskopisk provtagning från nedre luftvägar har akuta exacerbationer kunnat associeras till odlingsfynd av potentiellt patogena bakterier i bronksektret i ungefär 50 % av fallen (22,23). Vid svåra exacerbationer som krävt respiratorvård är denna siffra ännu högre (24,25). Signifikansen av bakteriefynd vid exacerbationer är dock svårvärderad. Tjugofem till 50 % av patienter är nämligen i stabil fas koloniserade i de nedre luftvägarna med samma bakteriespecies som påträffas vid exacerbation (22,24,26–29). Bakterier måste ändå anses ha betydelse för symtomutveckling eftersom positiva odlingar är vanligare och bakteriekoncentrationen högre vid exacerbationer; fynd av bakterier är dessutom korrelerat till förhöjda nivåer av inflammationsmarkörer och ökad mängd neutrofila blodkroppar i luftvägssektret (22,24,30,31).

Vanligast isolerade bakterier vid en akut exacerbation är i fallande ordning *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (22–25,32), medan Gramnegativa tarmbakterier, *Pseudomonas aeruginosa* och andra mindre vanliga Gramnegativa bakterier förekommer främst vid svår KOL, speciellt gäller detta *P. aeruginosa*, som också är vanligare efter antibiotikabehandling och sjukhusvistelse (25,32–34).

Kolonisation i sig förefaller också ha betydelse för tendensen att få exacerbationer och för prognosen av grundsjukdomen. Man har funnit att koloniserade har tecken på högre grad av neutrofil inflammation i luftrören (29), att inflammationsgraden korrelerar till både mängden och arten (*P. aeruginosa* > *H. influenzae* > *M. catarrhalis*) av koloniserande bakterier (35–37), och att kolonisation – åtminstone med pneumokocker – ökar risken för att drabbas av en exacerbation (33). Slutligen verkar koloniserade patienter drabbas oftare och av svårare exacerbationer (28).

Även studier av det immunologiska svaret mot enskilda bakteriestammar talar för att bakterier spelar en viktig roll vid akuta exacerbationer. Fynd av en ny bakteriestam i luftrören kunde i 30 % av fallen kopplas till symtom på en exacerbation i en långtidsuppföljning av en kohort patienter med KB där majoriteten också hade KOL (38). Samma forskargrupp kunde också påvisa utveckling av nya stamspecifika antikroppar mot *Haemophilus influenzae* efter exacerbationer (39). Liknande observationer har också gjorts för *Moraxella catarrhalis* (40). Kanske är akquisition av en ny stam och det inflammatoriska/immunologiska svaret den ger upphov till viktigare som utlösande faktor för en exacerbation än ökad mängd av en bakteriestam som redan fanns på plats (41). I samband med antibiotikabehandling av exacerbationer har man också kunnat visa att eradikering av den framodlade bakterien är associerad med minskad inflammation i luftvägarna (42).

Vilken roll intracellulära bakterier som *Chlamydia*

*pneumoniae* och *Mycoplasma pneumoniae* spelar som orsak till akuta exacerbationer är mer oklart. I en nypublicerad studie av 246 sputa från 104 patienter med KOL fann man inga DNA-spår av någondera bakterien vare sig vid exacerbation eller i stabil fas (43). Det är rimligt att anta att dessa agens inte har någon stor betydelse som orsak till akuta exacerbationer.

### Betydelsen av virus vid akuta exacerbationer

I äldre, välgjorda studier med användning av virusisolering och serologi har akut virusinfektion kunnat påvisas i 20–35 % av fall av akut exacerbation av KOL, med influensa A, parainfluensa 1–3, adenovirus, rinovirus och coronavirus som vanligaste fynd (44,45). I en nyare prospektiv studie av 504 exacerbationer hos 101 patienter med måttligt svår/svår KOL kunde över 60 % associeras till förkylningssymtom och vid dessa tillfällen var tiden till utläkning förlängd (46). Vid infektion med vanligt rinovirus hos KOL-patienter förefaller de nedre luftvägarna ofta bli direkt angripna (47,48).

PCR-teknik har idag ökat möjligheterna till specifik och känslig diagnostik. Minst ett virus kunde påvisas med PCR i 39 % av 168 exacerbationer av KOL i en studie (49) och virusfynd var i denna förenat med högre frekvens exacerbationer (49). I en annan nyligen publicerad studie kunde cirka 50 % av akuta exacerbationer associeras till virusinfektioner, med rinovirus, respiratoriskt syncytievirus (RSV) och influensa A som vanligaste fynd (50). Dubbelinfektion förefaller också vara associerat med starkare inflammatoriskt svar och svårare symtom (50,51).

Återkommande fynd av RSV i sputum från KOL-patienter i stabil fas är associerat med hög inflammatorisk aktivitet och snabbare förlust av lungfunktion (52), vilket antyder en roll för kronisk eller persisterande RSV-infektion för sjukdomens prognos.

De senaste årens forskning pekar alltså på virus som en vanligare orsak till akuta exacerbationer än vad man tidigare ansett och att virus ofta förekommer samtidigt med bakterier i luftvägarna.

### Ställningstagande till antibiotikabehandling

Det är angeläget att kunna identifiera bakteriella infektioner där det finns möjligheter att påverka förloppet med antibiotika. Det har visat sig att upphostningarnas utseende kan prediktera fynd av bakterier. I en undersökning omfattande 89 patienter var purulenta (gröna eller gröngula) sputa i jämförelse med mukösa (vita eller vitgrå) signifikant associerat till fynd av patogena bakterier (84 vs 38 %) och till högre (> 10<sup>7</sup> CFU/mL) bakteriekoncentration (53). Liknande fynd gjordes av samma forskargrupp i en annan undersökning vars huvudresultat redovisas i Tabell IV (54). I denna senare undersökning kunde också olika inflammationsmarkörer påvisas i högre frekvens och i högre koncentration hos de med purulent sputum.

Värdet av sputumpurulens som markör för bakterieförekomst vid akuta exacerbationer har nyligen be-



**Tabell IV. Relation mellan utseende och bakteriefynd i sputum vid akut exacerbation av KOL.**

Sputumfärg	Purulent sputum N = 42	Muköst sputum N = 27
	Grönt/gult	Vitt
Andel med fynd av patogen bakterie %	90	33
Andel med bakterietal > 107 CFU/mL %	83	17

Data hämtade från Gompertz, et al. (54).

kräftats med hjälp av jämförelse med bronkoskopiskt erhållna skyddade borstprover (protected specimen brush, PSB) (55). Faktorer signifikant associerade med fynd av patogena bakterier i PSB-odling var patientrapporterad sputumpurulens (OR 27,2 [CI 4,6–60,7]), svår KOL ( $FEV_1 < 50\%$ ), > 4 exacerbationer senaste året samt sjukhusvård på grund av akut exacerbation senaste året. Med exacerbationerna stratifierade enligt Anthonisen (1) (Tabell I) fann man patogena bakterier i skyddat borstprov i 80 % av typ I-exacerbationer, men bara i 35 % vid typ II (2/12 purulenta) och 6 % vid typ III.

Fastän statistiskt signifikanta associationer mellan CRP-nivå och sannolikt bakterieorsakad exacerbation har påvisats på grupp-nivå (56,57) är det uppenbart att CRP inte kan användas för att indikera etiologi och indikation för antibiotika i det enskilda fallet (58).

## Effekt av antibiotikabehandling

Effekten av och indikationerna för antibiotikabehandling vid akut exacerbation av KB/KOL är fortfarande kontroversiella frågor. Endast ett mindre antal randomiserade, placebokontrollerade studier av antibiotikabehandling av akuta exacerbationer finns publicerade och flera av dem är 40–50 år gamla (1,59–66). I fyra av dessa nio studier kunde en signifikant effekt till fördel för antibiotikagrupperna konstateras (1,62,63,66). Vid värdering av resultaten av alla studierna är det viktigt att notera att patienter med KOL utgjorde en minoritet, de flesta inkluderade hade kronisk bronkit. En blandning av sjukhusvårdade och polikliniska patienter ingick men framför allt saknas ett gemensamt mått på behandlingseffekt i de olika studierna.

I en metaanalys av de nio refererade studierna kunde en signifikant effekt till fördel för antibiotikabehandling konstateras (67). Studierna och metaanalysen utvärderades i en SBU-rapport publicerad 2 000 och rapportens slutsats blev att ”antibiotikabehandling av patienter med exacerbation av kronisk bronkit – med eller utan KOL – förkortar exacerbationen och minskar symtomen” (68). Den gynnsamma effekten är dock tydligare i bättre definierade subgrupper.

Cochrane-samarbetet publicerade 2006 en rapport som behandlar antibiotikabehandling av akuta

exacerbationer av KOL (69). I denna inkluderades förutom de ovan citerade studierna även en icke engelskspråkig och ett par konferensabstract. Man fann att antibiotikabehandling av akuta exacerbationer med ökad hosta och purulenta sputa som symptom reducerar akut mortalitet, risk för behandlingssvikt och sputumpurulens med respektive 77, 53 och 44 %. Rapporten stödjer bruk av antibiotika vid akut exacerbation av KOL.

## Vilka patienter skall behandlas med antibiotika?

Den tidigare omnämnda studien av Anthonisen, et al. (1) har den mest väldefinierade patientgruppen (bara patienter med KOL) och är den som fått störst betydelse för de rekommendationer och den praxis som under senare år blivit förhärskande när det gäller indikation för antibiotika. Den ger också viss vägledning när det gäller urval av patienter som bör behandlas. Studien visade att antibiotika (amoxicillin, trimetoprim/sulfametoxazol eller doxycyklin) givet till KOL-patienter med typ I-exacerbationer (Tabell I) gav signifikant bättre utläkning än placebo (63 % jämfört med 43 %). Även vid exacerbationer typ II kunde en tendens till gynnsam effekt noteras. Som tidigare nämnts finns en tydlig koppling mellan purulens och förekomst av höga bakterietal i sputum (53) vilket antyder att en subgrupp av patienter med typ II-exacerbationer där sputumpurulens är ett av kardinalsymtomen sannolikt skulle kunna ha nytta av antibiotikabehandling. Detta har dock inte specifikt studerats.

Även stadium i grundsjukdomen har betydelse för effekten av antibiotikabehandling. En randomiserad placebokontrollerad studie av patienter med exacerbation av KOL som behövde mekanisk ventilation visade att antibiotikabehandling (ofloxacin) medförde minskad sjukhusmortalitet (absolut riskreduktion 17,5 %, 95 % CI 4,3–30,7) och minskad frekvens sekundär vårdrelaterad infektion jämfört med placebo (70). Dessutom har patienter med svår lungfunktionsnedsättning och hög exacerbationsfrekvens senaste året oftare nytta av antibiotikabehandling än de med mildare sjukdom (71).

I vilken utsträckning patienter med kronisk bronkit, utan eller med lindrig KOL, vilka oftast inte behöver sjukhusvård, behöver behandlas med antibiotika är oklart och otillräckligt studerat. Purulens tydande

på bakterieförekomst i sputum är ett vanligt symptom vid exacerbation även av kronisk bronkit och lindrig KOL (56,72) men då svår dyspné är mer sällsynt i denna patientgrupp leder en exacerbation mer sällan till läkarkontakt (10). I de nypublicerade europeiska riktlinjerna rekommenderas trots allt antibiotikabehandling vid mild sjukdom om en exacerbation av typ I föreligger (73).

### Antibiotikaval

Den vägledande principen för val av antibiotikum måste vara lokal kunskap om vilka bakterier som är vanligast förekommande i den patientgrupp man avser behandla och resistensläget för de preparat som kan komma ifråga. Dessutom bör övergripande nationella eller regionala riktlinjer beaktas. Idag sker en överförskrivning av kinoloner med stark risk för ökad resistensutveckling mot preparat i denna grupp.

Eftersom publicerade studier om etiologi vid exacerbationer av KB/KOL i Sverige saknas får rekommendationer baseras på internationella studier, men med hänsyn taget till det svenska (eller lokala) resistensläget. Det betyder att vid akut exacerbation av KB/KOL bör i första hand amoxicillin, doxycyklin eller trimetoprim-sulfa användas. *H. influenzae* dominerar, men endast cirka 10 % är betalaktamasproducerande; *S. pneumoniae* är i allmänhet känslig för ovanstående tre preparat, medan *M. catarrhalis* nästan alltid bildar betalaktamas, men är känslig för doxycyklin och trimetoprim-sulfa. Dessutom är *M. catarrhalis* en mindre aggressiv bakterie även om dess betydelse som signifikant patogen i en del fall av akut exacerbation är dokumenterad. För att täcka in *M. catarrhalis* och betalaktamasproducerande *H. influenzae* utgör amoxicillin/klavulansyra eller cefalosporin alternativ.

Vid svåra exacerbationer och/eller svår grundsjukdom med behov av sjukhusvård kan oftast cefotaxim användas med mycket god effekt mot ovanstående tre species. Man måste emellertid inse att det i detta läge finns risk för att *P. aeruginosa* och eventuellt än mer problematiska species kan vara involverade. Ett flertal behandlingsalternativ kan övervägas som ceftazidim, piperacillin-tazobactam, karbapenem eller kinolon.

### Behandlingstid

I de fyra refererade studier där gynnsam effekt av antibiotika kunde statistiskt säkerställas varierade behandlingstiderna mellan sju och 21 dagar (1,62,63,66). Baserat på nyare studier där olika behandlingstider prövats kan antibiotika ges i tre till sju dagar med gott resultat (74–76). I dessa studier användes dock endast nyare kinoloner eller telitromycin för de kortaste behandlingstiderna. En färsk metaanalys av 21 olika behandlingsstudier med totalt mer än 10 000 inkluderade patienter visar dock klart att behandling i fem dagar ger lika bra klinisk och bakteriologisk utläkning som behandling sju dagar eller mer (77).

## Sammanfattning

- Akuta exacerbationer är vanliga vid kronisk bronkit och KOL.
- De är orsaken till en stor andel av de kostnader och det resursutnyttjande av sjukvården som kan hänföras till folksjukdomen KOL.
- Akuta exacerbationer är för patienterna förenade med ökad mortalitet, sämre livskvalitet och förvärrad långtidsprognos för grundsjukdomen.
- Uppskattningsvis 2/3 av alla exacerbationer orsakas av luftvägsinfektioner med bakterier och/eller virus.
- Patogena bakterier i stor mängd kan påvisas i nedre luftvägar i cirka hälften av alla exacerbationer men också ofta mellan exacerbationerna.
- De vanligast förekommande bakterierna är okapslade *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* och *Moraxella catarrhalis*.
- Vid medelsvår/svår KOL ( $FEV_1 < 50\%$  förväntat) påträffas även *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* och olika arter av *Enterobacteriaceae*.
- Förekomst av gulgrönt missfärgade upphostningar – purulent sputum – är korrelerat till bakterieförekomst, höga bakterietal och ökad inflammation i nedre luftvägar.
- Antibiotikabehandling av patienter med exacerbation av kronisk bronkit – med eller utan KOL – kan förkorta exacerbationen och minska symptomen (2b).
- Den positiva effekten av antibiotika är tydligast om purulens är ett av symptomen (2c).
- Störst effekt av antibiotikabehandling kan förväntas vid samtidig förekomst av symptomen ökad dyspné, ökad sputumvolym, ökad sputumpurulens (2b).
- Antibiotika som en del av behandlingen till patienter med svår exacerbation av KOL som kräver invasiv eller non-invasiv mekanisk ventilation minskar mortaliteten och risken för sekundär vårdrelaterad infektion (2b).
- Behandling i fem till sju dagar har lika bra klinisk effekt som längre behandlingstider (2b).

## Referenser

1. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196–204.
2. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):398–401.
3. Aaron SD, Fergusson D, Marks GB, et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax*. 2008;63(2):122–8.
4. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD, 2006 [Tillgängligt från [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)]
5. Boman G, Bäcker U, Larsson S, et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983;64:405–15.
6. Nationellt vårdprogram för KOL, version 1.5, Nivå 2, avsnitt 6.1, 2006. [Tillgängligt från: [www.slmf.se/kol/](http://www.slmf.se/kol/)]

7. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):959–67.
8. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124(2):459–67.
9. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925–31.
10. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;157:1418–22.
11. Spencer S, Calverley PM, Sherwood Burge P, et al. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):122–8.
12. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):358–64.
13. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(10):847–52.
14. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 1):1805–9.
15. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s–53s.
16. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2003;22(6):931–6.
17. Andersson F, Borg S, Jansson SA, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002 96(9):700–8.
18. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995;108(2 (suppl)):43S–52S.
19. Murphy TF, Sethi S, Niederman MS. The role of bacteria in exacerbations of COPD. A constructive view. *Chest* 2000;118(1):204–9.
20. Sunyer J, Saez M, Murillo C, et al. Air pollution and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease: a 5-year study. *Am J Epidemiol* 1993;137(7):701–5.
21. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58(1):73–80.
22. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 1995;152:1316–20.
23. Fagon J-Y, Chastre J, Trouillet J-L, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:1004–8.
24. Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53(3):262–7.
25. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt 1):1498–505.
26. Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease [see comments]. *Eur Respir J* 1999;13(2):343–8.
27. Riise GC, Larsson S, Larsson P, et al. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy? *Eur Respir J* 1994;7(1):94–101.
28. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57(9):759–64.
29. Sethi S, Maloney J, Grove L, et al. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):991–8.
30. Sethi S, Muscarella K, Evans N, et al. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;118(6):1557–65.
31. Soler N, Ewig S, Torres A, et al. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;14(5):1015–22.
32. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999;116(1):40–6.
33. Bogaert D, van der Valk P, Ramdin R, et al. Host-pathogen interaction during pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Infect Immun* 2004;72(2):818–23.
34. Eller J, Ede A, Schaberg T, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113(6):1542–8.
35. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, et al. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000;109(4):288–95.
36. Bresser P, Out TA, van Alphen L, et al. Airway inflammation in nonobstructive and obstructive chronic bronchitis with chronic haemophilus influenzae airway infection. Comparison with noninfected patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):947–52.
37. Angrill J, Agusti C, De Celis R, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1628–32.
38. Sethi S, Evans N, Grant BJ, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347(7):465–71.
39. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, et al. Strain-specific immune response to Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):448–53.
40. Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ, et al. Moraxella catarrhalis in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):195–9.
41. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(4):356–61.
42. White AJ, Gompertz S, Bayley DL, et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;58(8):680–5.
43. Diederens BM, van der Valk PD, Kluytmans JA, et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;30(2):240–4.
44. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, et al. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:465–74.
45. Buscho RO, Saxtan D, Shultz PS, et al. Infections with viruses and Mycoplasma pneumoniae during exacerbations of chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1978;137(4):377–83.
46. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1608–13.
47. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;16(4):677–83.
48. Rohde G, Wiethege A, Borg I, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003;58(1):37–42.

49. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1618–23.
50. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1114–21.
51. Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest* 2006;129(2):317–24.
52. Wilkinson TM, Donaldson GC, Johnston SL, et al. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(8):871–6.
53. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117(6):1638–45.
54. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, et al. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001;17(6):1112–9.
55. Soler N, Agusti C, Angrill J, et al. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62(1):29–35.
56. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007;131(4):1058–67.
57. Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(1):71–8.
58. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8):867–74.
59. Berry DG, Fry J, Hindley CP, et al. Exacerbations of chronic bronchitis treatment with oxytetracycline. *Lancet* 1960;1:137–9.
60. Elmes PC, Fletcher CM, Dutton AA. Prophylactic use of oxytetracycline for exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 1957;2(5056):1272–5.
61. Elmes PC, King TK, Langlands JH, et al. Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 1965;2(5467):904–8.
62. Fear EC, Edwards G. Antibiotic regimes in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1962;56:153–62.
63. Jorgensen AF, Coolidge J, Pedersen PA, et al. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992;10(1):7–11.
64. Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis. A controlled study using tetracycline. *Ann Intern Med* 1982;97(1):18–21.
65. Petersen ES, Esmann V, Honcke P, et al. A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis. An evaluation using pulmonary function tests. *Acta Med Scand* 1967;182(3):293–305.
66. Pines A, Raafat H, Greenfield JS, et al. Antibiotic regimens in moderately ill patients with purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1972;66(2):107–15.
67. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *Jama* 1995;273(12):957–60.
68. Behandling av astma och KOL. En systematisk kunskapssammanställning. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2000;151:399–410.
69. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004403.
70. Nouira S, Marghli S, Belghith M, et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358(9298):2020–5.
71. Allegra L, Blasi F, de Bernardi B, et al. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14(2):149–55.
72. Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, et al. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax* 2001;56(1):36–41.
73. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26(6):1138–80.
74. Fogarty C, de Wet R, Mandell L, et al. Five-day telithromycin once daily is as effective as 10-day clarithromycin twice daily for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis and is associated with reduced health-care resource utilization. *Chest* 2005;128(4):1980–8.
75. Wilson R, Schentag JJ, Ball P, et al. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002;24(4):639–52.
76. Wilson R, Allegra L, Huchon G, et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004;125(3):953–64.
77. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, et al. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008;63(5):415–22.
78. Sapely E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax* 2006;61(3):250–8.

# Rökavvänjning

*Hans Gilljam, Matz Larsson*

Tobaksrökning är den dominerande orsaken till KOL. Samtidigt med lungskadan har nästan undantagslöst ett kraftigt nikotinberoende och ett minst lika kraftigt psykosocialt beroende utvecklats (1). Rökstopp har första prioritet och minskar samtidigt risken för ett tjugotal andra svåra sjukdomar (2). All övrig terapi hos rökare med KOL ger jämförelsevis marginella effekter. Den vetenskapliga evidensen för rökavvänjningens effekter och kostnadseffektivitet är stark (3). Läkemedel mot tobaksberoende är värdefulla i samverkan med det motivationshöjande samtalet, kunskapsförmedlingen, färdighetsträningen och det återfallsförebyggande arbetet (4). Öppna frågor och aktivt lyssnande ger behandlaren möjlighet till en mer produktiv dialog omkring patientens rökning (5).

Rökavvänjning *måste* ingå i behandlingen för varje rökande KOL-patient och ju intensivare insats desto bättre resultat (6). Mycket kan uträttas med förbättrad organisation av befintliga resurser, men allt talar för att resurstillskott är nödvändiga för att man ska kunna utnyttja den snabbt ökande kunskapen om hur rökslutare optimalt ska stödjas.

Trots maximalt stöd kommer många patienter ej att klara av att sluta. För vissa patienter kan långvarigt bruk av nikotinersättning vara ett alternativ för att klara rökfriheten. Patientens spirometrivärde kan tjäna som en bra grund för en diskussion om rökningens skadeverkningar (7). Mätning av koloxid i utandningsluft kan vara upplysande och motivationshöjande, men bör inte användas som kontrollinstrument.

Utan jämförelse viktigast är att läkaren tar upp frågan om rökning och ägnar den uppmärksamhet. Stödet kan sedan ges på olika nivåer.

**Nivå 1:** Det korta symtomrelaterade läkarsamtalet (2–3 minuter) om rökning för att utröna beroendets art och eventuella tankar på att sluta ger blygsamma 3–5 % fler rökfria (tolv månaders uppföljning), men är den mest kostnadseffektiva åtgärden i vården överhuvudtaget (5–15 000 kr/vunnet levnadsår), (3). Detta samtal fungerar bäst för rökare som röker < 10 cigaretter/dag. Denna insats är i sig otillräcklig för KOL-patienten och är försvarbar endast om den leder till remittering till professionellt stöd och behandling.

**Nivå 2:** Det utvidgade samtalet inklusive rådgivning om nikotinläkemedel eller förskrivning av läkemedel förbättrar resultatet ytterligare upp till 10–12 % rökfria (30–80 000 kr/vunnet levnadsår), (3). Denna, vid KOL ringa insats, bör kombineras med remittering till professionellt stöd och behandling om samtalet inte leder till ett prompt beslut om rökstopp.

**Nivå 3:** Professionell rådgivning med beteendemodifierande innehåll, helst från mer än en utbildad behandlare, 4–7 förstärkningsträffar och läkemedel

kan uppnå 30–35 % rökfrihet mätt efter tolv månader (3). De olika behandlingsnivåerna kan med fördel kombineras.

Till nya former för adjuvant rökslutarstöd hör proaktiv, kostnadsfri rådgivning per telefon med resultat som kan närma sig nivå 3 till effekterna (Sluta-Röka-Linjen 020-84 00 00), men med överlägsen kostnadseffektivitet (< 5 000 kr/vunnet levnadsår), (8). Det förutsätter att vårdgivaren hemma är beredd att förskriva läkemedel och följa upp. Denna insats bör vid KOL kombineras med ytterligare professionellt stöd och behandling via den lokala vårdgivaren.

## Förebygg KOL och därmed mycket annat...

När det gäller rökavvänjning för vuxna finns enkla, verksamma och kostnadseffektiva metoder. Dessa är lätta att lära sig och borde vara lätta att implementera, men de används inte systematiskt inom sjukvården. Tyvärr är nog en bidragande orsak att medicinska prioriteringar i tobaksfrågor färgas av föräldrade tänkesätt och bristande engagemang. Ekonomiska och politiska prioriteringar blir därefter. Perspektivet bör också vidgas – det handlar aldrig om enbart KOL. Rökstopp förlänger livet, även hos ålderspensionärer (2).

Mer än hälften av dem som röker regelbundet under sin livstid dör till följd av detta och i medeltal tio år i förtid (2). Ovanpå det bör för kvinnor räknas in sju år med sänkt livskvalitet på grund av kroniska sjukdomar (kvinnliga icke-rökare har i genomsnitt 13 sådana år, rökande kvinnor 20 år) (9).

Det finns goda skäl att öka sjukvårdens insatser för tobaksprevention. Rökning bör betraktas som en kronisk sjukdom av minst samma dignitet som hypertoni eller höga blodfetter. Lika självklart som det är att dokumentera blodtrycket, lika självklart bör det vara att dokumentera patientens tobaks- och nikotinsituation. Den kan liksom ett blodtryck skifta från besök till besök. Man bör därför regelmässigt fråga patienten om rökvanor och om önskan att sluta röka. Att använda lämpliga sökord i en datajournal, till exempel tobak/nikotinvana, förenklar och tjänar som påminnelse.

## När/Var/Hur?

Att kartlägga det aktuella tobaksbruket är en grundläggande förutsättning. Inte bara för att det är en viktig riskfaktor som kan påverka beslut och bedömningar, till exempel om en lungförändring bör följas upp. Det är dessutom grunden till att kunna hjälpa de tobaksanvändare som vill sluta. Eftersom ett samtal om tobak anses vara en av de mest kostnadseffektiva åtgärderna för att minska risken för KOL.

fektiva insatserna som går att göra på en mottagning kan det kanske vara värt att fundera lite kring hur ett sådant samtal kan läggas upp.

### Att ämnet tas upp är i sig en signal till patienten att tobak medför hälsoproblem!

Röker du? är nog den vanligaste frågan men ett lämpligare sätt att ställa frågan kan nog vara:

### Har du någonsin använt tobak?

Frågan fungerar bra som screening om tobaksvanor. Man får till exempel fram om patienten är ex-rökare och kan uppmuntra till fortsatt rökstopp. Frågan känns mer motiverad att ställa i det fall man nästan är säker på att personen inte är rökare (och ibland blir man överraskad!). Enligt vår erfarenhet fungerar frågan utmärkt även när man är så gott som övertygad om att patienten är rökare.

Ofta leder det till att patienten spontant berättar om tidigare och nuvarande tobaksvanor, annars kan man lägga till frågan: Använder du tobak eller nikotin i någon form för närvarande?

Man skaffar sig på detta vis information om tidigare och aktuellt tobaksbruk. Det medför även att annat nikotinbruk som användning av snus och nikotinläkemedel blir belyst. Det är många som i dag använder cigaretter, snus och nikotinläkemedel i olika kombinationer. Dessutom uppfattas nog frågan som mer naturlig för alla dem som inte använder tobak. Patienten med ”persikohy” slipper fundera ”tyckte doktorn att jag såg ut som en rökare?” Erfarenhetsmässigt fungerar det bäst att ställa ”tobak/nikotinfrågan” i början, gärna i samband med andra frågor av viss ”checkliste-karaktär”, till exempel om bostadsförhållande, yrke, familj, alkoholvanor etc. Ett skäl är att man helt enkelt kommer ihåg det genom att ha en sådan rutin. Icke-rökaren och ex-rökaren kan förstås få välförtjänt beröm omedelbart, men röker eller snusar patienten kan man med fördel släppa tobaksfrågan för en stund och klara av det som patienten sökt för, det vill säga utföra status, anamnes, skriva recept etc. men sträva efter att få en stund kvar i slutet. Då har man förhoppningsvis hunnit etablera god kontakt, man vet vilken tidsram som gäller och kan anpassa tobaksrådgivningen efter detta.

”Hur ser du på din rökning? – har du funderat någonting kring din rökning/snusning?” kan ofta vara lämpliga frågor för att återknyta till tobaksfrågan, gärna följt av: ”Skulle det vara OK om vi ägnade några minuter nu på slutet kring din rökning?”

Framkommer att patienten skulle vilja genomföra ett tobaksstopp, bör man erbjuda ett snart återbesök samt gärna utrusta patienten med relevant skriftlig information. Har man inte denna möjlighet kan man tipsa om lokala rökavvänjningsresurser eller Sluta-Röka-Linjen. Räcker tiden kan man tillsammans börja med att utforma en personlig ”sluta-röka-plan”. En

lämplig fråga kan vara: ”Har du tänkt något kring *hur* du vill göra?”

### Du sår ett frö...

Till den som inte har några aktuella planer lönar det sig knappast att ge detaljerad information kring hur man gör inför ett rökstopp. Då kan något av nedanstående passa:

- Ett rökstopp vore oerhört bra för din hälsa. Samtidigt förstår jag att din situation är pressad och att det är svårt just nu. Kom ihåg – den dag du bestämmer dig så ställer vi upp om du vill ha hjälp!
- Vill du ha ett återbesök om X månader?
- Ett telefonnummer om du vill nå mig?
- En broschyr så länge?
- Ett brev några veckor senare. Det kan vara personligt eller mer standardiserat.

Att patienten blir rök- eller snusfri omedelbart hör förstås till undantagen, men diskussionen kan sätta igång en process som ger resultat senare. Nedan ges några förslag på hur den återstående tiden av patientmötet kan användas i några olika situationer.

### Starka planer finns...

När starka planer finns att sluta inom kort – låt säga närmaste månaden – bör man använda resterande tid till att tillsammans med patienten skapa en sluta-röka-plan. Det är bra att *förankra* först, till exempel genom att säga:

- Vad roligt att du funderar kring att sluta röka, är det OK om vi diskuterar några minuter kring sådant som kan underlätta?

### På kort tid (1–3 minuter)

Boka ett återbesök till dig själv eller resursperson.

Fråga om skriftligt material önskas.

Diskutera fördelar med farmakabehandling och fråga om något receptbelagt läkemedel, till exempel bupropion (Zyban), vareniklin (Champix) eller nikotin nässpray, önskas.

Tipsa om Sluta-Röka-Linjen alternativt lokala rökavvänjningsalternativ.

Önskar patienten ett telefonsamtal från dig, till exempel en vecka efter den planerade dagen?

### Om tiden tog slut...

Även om bara sekunder blev över till tobaksfrågan på en stressad akutmottagning kan man hinna säga:

- Ett rökstopp skulle leda till betydande hälsovinster för dig.
- Om du i framtiden vill sluta så vill jag/vi på mottagningen gärna stödja dig.
- Vi hann tyvärr inte med att prata om den viktiga tobaksfrågan men får jag tipsa dig om... (till exempel Sluta-Röka-Linjen eller något lokalt rökavvänjningsalternativ).

Att erbjuda skriftligt material tar inte heller lång tid.



## Fem minuter eller mer...

Patienten är motiverad att sluta röka och ni har fem minuter eller mer till övers. Här följer några förslag på hur samtalet kan utformas.

### Sluta-röka-plan

Utforska tillsammans med patienten tidigare erfarenheter, utmaningar och svårigheter. Vill patienten veta mer om sådant som kan underlätta i framtiden?

Sluta-röka-planen utformas förstås i samråd med patienten. Olika alternativ bör erbjudas, gärna i form av ett slags meny. Detta gäller även den kognitiva behandlingen (beteendetipsen). Självhjälpsmaterial skapar ofta en god grund. Utgå från någon eller några broschyrer som du själv är förtrogen med, till exempel Vägen till ett rökfritt liv. Tillsammans kan ni stryka respektive lägga till nya råd så den blir personlig och anpassad till patienten. Var lyhörd och uppmuntrande! Patienter har ofta egna goda idéer om vad som passar honom eller henne.

### Abstinensproblem

Det kan vara av stort värde för patienten att känna till en del om nikotinberoendets effekter på hjärnan, att antalet nikotinreceptorer i hjärnan har ökat, att det tar veckor till månader innan detta normaliseras samt att läkemedelsbehandling under den tiden kan göra omställningen mer uthärdlig och rökstoppet mer framgångsrikt.

### Farmaka

Diskutera för och nackdelar med olika farmakabehandlingar. Skriv ut läkemedelsrecept om det blir aktuellt. Även receptfria nikotinläkemedel kan ibland motivera ett recept. Det ger i vissa fall lägre kostnad (genom momsbefrielse). Inte minst signalerar receptet att doktorn/sjuksköterskan tycker detta är viktigt. Observera att distriktsköterskor med förskrivningsrätt kan skriva ut nikotinläkemedel på recept (även nässpray). Blir valet bupropion eller vareniklin behövs vanligen minst ett återbesök för att penetrera anamnesen och informera om användningen.

## Läkemedel mot tobaksberoende

### Nikotinläkemedel

Vid bruk av nikotinläkemedel bryts tobaksberoendet i två steg, först rökvanan och sedan själva nikotinberoendet. Idag finns många olika administrationsformer: tuggummi, plåster, nässpray, sublingual tablett, sugtablett och inhalator. Alla utom nässprayen är receptfria och somliga kan köpas i dagligvaruhandeln. Effekten är likartad – i regel en fördubbling av utsikten att lyckas och ju mer samtidigt stöd, desto bättre effekt. De få biverkningar kan hanteras med byte av administrationsform. Några kontraindikationer för nikotinläkemedlen finns ej hos rökare, särskilt som dosen nikotin är lägre än från cigaretterna och rökaren samtidigt undgår > 4 000 andra ämnen. Dosen

bör individualiseras och preparaten kan kombineras för effektivare substitution. Totalt 132 studier; varav 111 med över 40 000 deltagare bidrog till jämförelsen mellan nikotinläkemedel och placebo eller kontrollgrupp som ej fick nikotinläkemedel. Den relativa risken (RR) för rökfrihet efter behandling med nikotinläkemedel i någon form jämfört med kontroller var 1,58 (95 % konfidensintervall: 1,50–1,66). Den poolade RR för de olika beredningarna var: 1,43 (95 % CI: 1,33–1,53, 53 studier) för nikotintuggummi; 1,66 (95 % CI: 1,53–1,81, 41 studier) för nikotinplåster; 1,90 (95 % CI: 1,36–2,67, 4 studier) för nikotininhalator; 2,00 (95 % CI: 1,63–2,45, 6 studier) för tabletter/sugtabletter; och 2,02 (95 % CI: 1,49–3,73, 4 studier) för nikotinnässpray (10).

### Bupropion

Bupropions verkningsmekanism är ofullständigt känd men substansen verkar på dopamin- och noradrenalinomsättningen i hjärnans belöningssystem. Rökaren kan fortsätta att röka under sju till tio dagar tills rätt blodkoncentration nås och kan därefter sluta tvärt. Inledningsvis ges 150 mg/dag i sex dagar och därefter 150 mg x 2. Äldre och småväxta kan mycket väl klara sig med 150 mg/dag. Effekten av bupropion tycks vara minst lika god som för nikotinläkemedel, men förutsätter självklart också rökslutarstöd. Till biverkningarna hör exantem, muntorrhet och insomni. Insomnia förhindras genom att kväldsdosen tas tidigare (dock > 8 timmar efter morgondosen). Ibland kan dosreduktion till 150 mg/dag göra biverkningar mer hanterbara (gäller dock ej överkänslighetsreaktioner). Bupropion sänker kramptröskeln. Den sällsynta biverkningen krampanfall (< 1/1 000) kan förhindras genom att man ej skriver ut till individer med anamnes på kramper, större skalltrauma, bulimi-anorexi eller till sådana som står på kramptröskelsänkande farmaka. Behandlingen kan avslutas tvärt, utan nedtrappning. Bupropion är ett andrahandspreparat, ska ges tillsammans med rådgivning och omfattas av läkemedelsförmånen. I sammanlagt 31 studier med bupropion som singelbehandling var utfallet för sex månaders kontinuerlig rökfrihet OR 1,94, 95 % konfidensintervall 1,72–2,19, jämfört med placebo (11).

### Vareniklin

Vareniklin (*Champix*) är en nikotinreceptorantagonist, men den har också en viss agonisteffekt. Den minskar den lust och tillfredsställelse som nikotin vanligen ger rökaren och den minskar också abstinensen. Vanligaste biverkan är illamående, som brukar minska efter cirka tio dagar. Vareniklin insätts i upptrappande dos och rökstopp kan förslagsvis planeras till dag 8 då man vanligen går upp i full dos. Jämförande studier talar för att vareniklin är mer effektivt än andra avvänjningsläkemedel. Vareniklin är ett andrahandspreparat, ska ges tillsammans med rådgivning och omfattas av läkemedelsförmånen. OR för kontinuerlig rökfrihet under tolv månader för vareniklin jämfört

### Resurser för rökavvänjning

- Sluta-Röka-Linjen 020-84 00 00 är en kostnadsfri resurs för enskilda rökare och för vården.
- För att hitta lokala rökavvänjare i olika delar av Sverige – ring 020-84 00 00.
- För utbildning: [www.tobaksfakta.org](http://www.tobaksfakta.org)
- För tobaksinformation: [www.tobaksfakta.org](http://www.tobaksfakta.org) och [www.doctorsagainsttobacco.org](http://www.doctorsagainsttobacco.org)

### Sammanfattning

- Rökstoppet är den viktigaste åtgärden vid KOL och näst viktigast är att förhindra återfall i rökning.
- Det finns effektiva, evidensbaserade metoder för att hjälpa rökare att sluta och att förbli rökfria och hit hör motiverande och återfallsförebyggande stöd samt läkemedel.
- Optimal, evidensbaserad behandling av patienter med KOL förutsätter en genomtänkt organisation för rökslutarstöd.

med placebo var 3,22 (95 % konfidensintervall 2,43–4,27). OR för vareniklin jämfört med bupropion var 1,66 (95 % konfidensintervall 1,28–2,16) (12).

Rapporter finns om påverkan av det psykiska tillståndet och i enstaka fall försämring eller utveckling av psykisk sjukdom vid vareniklinbehandling. Orsakssambanden är oklara eftersom rökavvänjning i sig (nikotinabstinens) kan åstadkomma humörpåverkan/försämring av underliggande psykisk sjukdom. Dessutom finns rapporter om psykiska biverkningar som självmordstankar och självmordsförsök. Regelbundna uppföljningar är en självklarhet och patienter som upplever påtaglig nedstämdhet skall avbryta sin behandling och kontakta sin läkare. Det kan ofta vara svårt att avgöra om det är en *direkt* läkemedelseffekt eller humörpåverkan av rökstoppet, inte minst eftersom tidigare respektive pågående psykisk sjukdom är vanligare hos rökare än i normalpopulationen. Vissa patienter kan bli mer sömniga, okoncentrerade i samband med rökstopp och vareniklinbehandling. De som arbetar med farliga maskiner eller dylikt bör informeras om att vara försiktiga till att börja med, innan de vet hur de reagerar på läkemedlet.

### Referenser

1. US Department of Health and Human Services. Nicotine addiction: Report of the Surgeon General. Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. 88-8406(CDC), 1988.
2. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
3. SBU Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik rapport nr 138, Metoder för rökavvänjning, Stockholm, SB Offset AB, 1998.
4. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating Tobacco Uses and Dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. June 2000
5. Rollnick S, Mason P, Butler C. Health Behaviour Change: A Guide for Practitioners. ISBN: 0443058504 Churchill Livingstone 1999.
6. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:381–90.
7. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, et al. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:598–600.
8. Tomson T, Helgason AR, Gilljam H. Quitline in smoking cessation: a cost-effectiveness analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20:469–74.
9. Brønnum-Hansen H, Juel K. Abstinence from smoking extends life and compresses morbidity: a population based study of health expectancy among smokers and never smokers in Denmark. *Tob Control* 2001;10:273–8.
10. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub3.
11. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub3.
12. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub2.

# Oxygenbehandling vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom

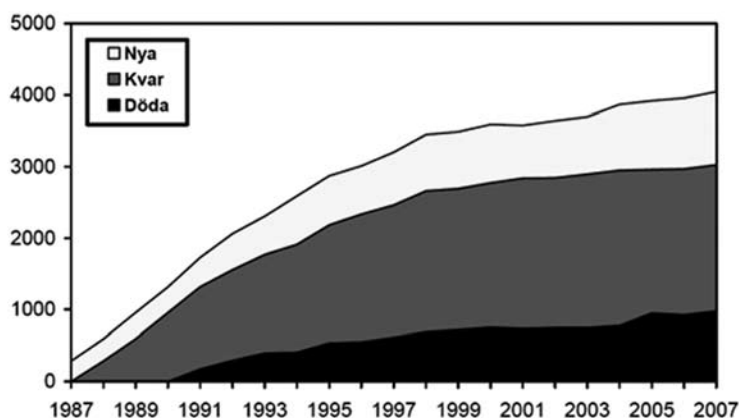
Kerstin Ström, Karl Franklin

## Bakgrund

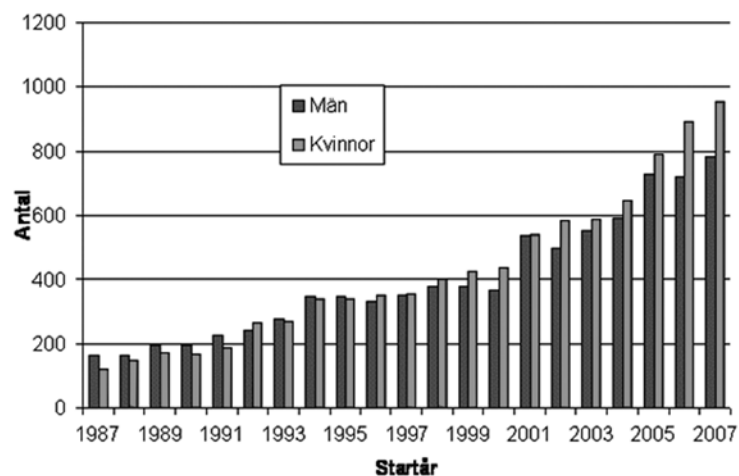
Vid svår och mer sällan vid medelsvår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) drabbas patienten ibland av kronisk hypoxi. Orsaken är i första hand ojämn fördelning av ventilation och cirkulation i lungorna. När svår, kronisk hypoxi i vila dagtid föreligger trots bästa möjliga behandling (här ingår inte kortison i tablettform) är överlevnaden mycket dålig (1). Många olika studier har visat olika tecken på ogynnsam organpåverkan av kronisk hypoxi, däri-

bland polycytemi, pulmonell hypertension och påtagligt nedsatt kognitiv förmåga (2,3,4). Dessutom har dessa patienter en mycket dålig livskvalitet (5). Då pulmonell hypertension komplicerar tillståndet försämras prognosen ytterligare (3).

Antalet patienter som startat långtidsoxygenterapi (LTOT) i Sverige har successivt ökat under perioden 1987–2006 enligt de registreringar som finns i det svenska kvalitetsregistret Andningssviktregistret



Figur 1. Data från 2007 visar att det finns cirka 40 hemoxygenpatienter per 100 000 invånare. En ökande andel av dessa är palliativa, dvs. till övervägande del cancerpatienter som inte uppfyller de egentliga kriterierna för syrgas i hemmet. Bilden visar de patienter som behandlas för kronisk hypoxi. Från Andningssviktregistret Swedevox.



Figur 2. Andelen kvinnor har sakta ökat och är nu mer än 50 %, vilket avviker en del från data från andra länder. Förändringar i rökvanor i befolkningen och kvinnors större risk att utveckla rökningssakad KOL med kronisk hypoxi kan vara orsaken. Från Andningssviktregistret Swedevox.

Swedevox (Figur 1). Detta beror på ett ökat behov av behandlingen hos kvinnor medan hos män behovet förefaller att plana ut. En jämförelse mellan rökvanornas utveckling i Sverige under 1900-talet hos de båda könen med antalet nystartade behandlingar visar att kvinnor löper en 1,9 gånger ökad risk jämfört med män att utveckla svår hypoxi som behandlas med LTOT (6). Eftersom männens rökning ökade kraftigt redan under första halvan av 1900-talet och kvinnornas under andra halvan, kommer antalet rökande och ex-rökande kvinnor i den ålder där kronisk hypoxi oftast tillstöter vid KOL, att öka de närmaste åren och därmed antalet kvinnor med LTOT (Figur 2). Redan nu är kvinnorna i majoritet bland patienter med LTOT på grund av KOL, en dominans som är ännu större om man ser till prevalensen behandlingar (7). Kvinnor startar i genomsnitt LTOT vid ett par år yngre ålder än män och de lever längre med sin behandling. Detta beror inte på att vi startar LTOT tidigare i sjukdomsförloppet hos kvinnor, tvärtom är de i genomsnitt något mer hypoxiska än män vid behandlingsstarten.

Sedan de randomiserade, kontrollerade studier utfördes, som visar behandlingsnyttan av LTOT har patientpopulationen successivt förändrats (1,8). De patienter vi behandlar idag är äldre och medan huvudsakligen män inkluderades i studierna är majoriteten patienter i västvärlden idag kvinnor (6).

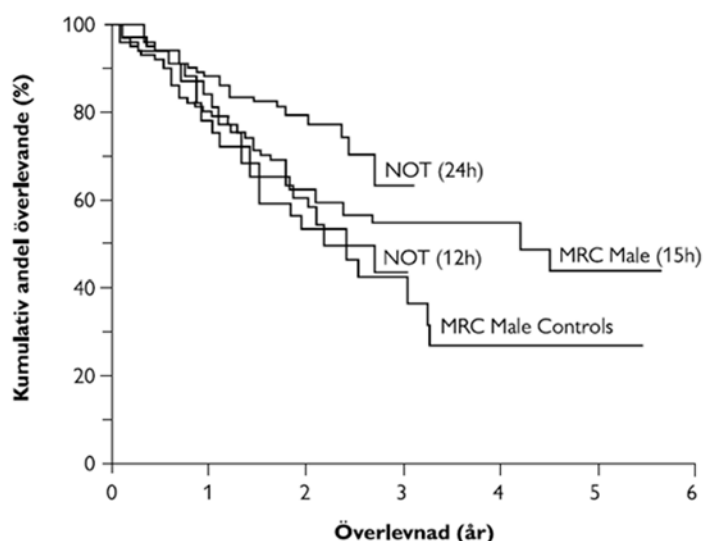
## Oxygenbehandling förbättrar överlevnaden vid svår hypoxi

Överlevnaden vid svår kronisk hypoxi kan förbättras om kontinuerlig långtids-

terapi med oxygen (LTOT) ges. Detta visades övertygande i två randomiserade, kontrollerade studier publicerade 1980 (The Nocturnal Oxygen Therapy Trial, NOTT-studien) (8) och 1981 (The Medical Research Council Working Party Report, MRC-studien) (1). Båda var multicenterstudier och olika typer av oxygenutrustning användes på olika kliniker, däribland flytande oxygen.

MRC-studien visade att överlevnaden fördubblades hos män med KOL och kronisk hypoxi med  $\text{PaO}_2$  i intervallet 5,3–8 kPa, då de behandlades med LTOT minst 15 timmar per dygn jämfört med ingen oxygenbehandling alls (1). Överlevnadsvinsten föreföll vara ännu större i gruppen kvinnor, men denna grupp var mycket liten.

NOTT-studien visade att de som randomiserades till kontinuerlig 24 timmars oxygenbehandling (använde oxygen i snitt 18 timmar/dygn) hade en signifikant bättre överlevnad än de som randomiserades till tolv timmars oxygen per dygn (använde oxygen fram för allt under natten) (1). I NOTT-studien inkluderades patienter med kronisk hypoxi och  $\text{PaO}_2 \leq 7,3$  kPa samt patienter med  $\text{PaO}_2$  i intervallet 7,4–7,8 kPa om de även hade tecken på pulmonell hypertension eller polycytemi. Överlevnaden med kontinuerlig oxygenbehandling i NOTT var något bättre än oxygenbehandlingen i MRC-studien (Figur 3). Den evidens som finns talar alltså för bättre överlevnadsvinst ju mer kontinuerlig oxygenbehandlingen är. Nattlig behandling i NOTT-studien gav inte bättre överlevnad än överlevnaden i MRC-studiens kontrollgrupp utan oxygen (1,8).



**Figur 3.** Data från Nocturnal Oxygen Therapy studien (NOT) och Medical Research Council studien (MRC) visar att överlevnaden förbättras med kontinuerlig oxygenbehandling, NOT (24h) och med behandling minst 15 timmar/dygn, MRC Male (15h) jämfört med nattlig behandling, NOT (12h) respektive utan oxygenbehandling, MRC Male Controls. Patientgruppen NOT (24h) hade också tillgång till mobil oxygenutrustning. Överlevnaden var bättre ju större del av dygnet oxygen gavs. SBU rapport 2000.

### Oxygenbehandling vid lindrigare hypoxi ger ingen överlevnadsvinst

Många patienter med KOL har lindrigare grad av hypoxi och man har därför undersökt om även dessa har nytta av LTOT. Man har inte kunnat påvisa någon överlevnadsvinst med LTOT given med oxygenkoncentrator men utan mobil oxygenutrustning i en randomiserad kontrollerad studie hos patienter med KOL och  $\text{PaO}_2$  i intervallet 7,4–8,7 kPa (9). Inte ens i intervallet 7,4–8,0 kPa förelåg minsta tendens till förbättring av överlevnaden med LTOT. Däremot kan lindring av hypoxisorsakade symtom och förändringar som polycytemi uppnås (8,10).

### Oxygenbehandling vid enbart nattlig hypoxi ger ingen överlevnadsvinst

Vidare har man undersökt om nattlig LTOT skulle kunna förbättra överlevnaden vid KOL och nattlig hypoxi utan hypoxi dagtid. Här har man inte funnit någon överlevnadsvinst med nattlig LTOT, inte heller att man skulle kunna uppskjuta debuten av svår kronisk hypoxi med behov av kontinuerlig LTOT (11,12). Man har även i en sex veckor lång studie undersökt en eventuell effekt på livskvaliteten men inte heller här hittat någon effekt av nattlig oxygenbehandling vid enbart nattlig hypoxi (13).

### Oxygenbehandling kan förbättra livskvaliteten

LTOT kan också förbättra livskvaliteten hos patienter med KOL och svår kronisk hypoxi. I NOTT-studien gjordes en livskvalitetsundersökning som visade en marginell förbättring i gruppen som randomiserades till 24 timmar oxygen/dygn jämfört med 12 timmar/dygn (14). En svensk randomiserad studie där LTOT gavs till patienter antingen i form av oxygenkoncentrator med oxygenflaskor för mobilt bruk eller flytande oxygen visade att patienter som fick flytande oxygen förbättrades i sin livskvalitet under en sexmånadersperiod medan patienterna som fick koncentrator och flaskor försämrades. Skillnaden i livskvalitetsutveckling mellan grupperna var signifikant (15). Till denna studie hade patienter som fortfarande var aktiva utanför hemmet valts ut och för dessa patienter är det alltså avgörande för livskvaliteten att den mobila utrustningen är lätt att ta med sig och bära och verkligen används utanför hemmet.

### Oxygenbehandling förbättrar den kognitiva förmågan

En förbättring av den kognitiva förmågan påvisades i NOTT-studien (14) och denna effekt är ofta kliniskt mycket påtaglig. Senare studier har visat patienter med KOL och hypoxi, som följts och behandlats med LTOT från debuten av sin

svåra kroniska hypoxi ändå har nedsatt kognitiv förmåga jämfört med jämnåriga men att LTOT har en gynnsam effekt (16). Den ofullständiga effekten av kontinuerlig LTOT på den kognitiva förmågan kan delvis förklaras av att redan lätt och måttlig kronisk hypoxi har en ogynnsam effekt på den kognitiva förmågan (10).

Vid pulmonell hypertension och polycytemi har LTOT god effekt även om trycket i lilla kretsloppet inte normaliseras helt (8,17).

#### **Oxygenbehandling minskar behovet av sjukhusvård**

LTOT och ett bra omhändertagande minskar behovet av sjukhusvård för patienter med KOL och behandlingskrävande hypoxi (18,19).

#### **Start av hemoxygenbehandling vid stabilt sjukdomsskede**

Behandlingsnyttan av LTOT är visad för KOL-patienter med svår hypoxi i vila dagtid och i stabilt sjukdomsskede. Det fordras att patienten har förmåga att genomföra behandlingen, förstår och följer sä-

kerhetsföreskrifterna och att patienten inte är rökare. Rökning under pågående oxygenbehandling har lett till bränder med dödsfall som följd. Demens och hög ålder kan utgöra kontraindikationer om patienten inte är motiverad att genomföra behandlingen, tar av sig näsgrimmor etc. Textilier och hår brinner explosionsartat om de är anrikade med oxygen och eld i form av tänd cigarett eller tändare tillförs. Förmågan att genomföra behandlingen kan oftast genomföras i samarbete med oxygensjuksköterska, vårdpersonal på lungavdelning eller distriktssköterska. Patienter utan koldioxidretention kan oftast starta hemoxygenbehandling polikliniskt eller i dagsjukvård. Den mobila utrustningen utprovas i samband med ett gångtest då många patienter behöver ett högre oxygenflöde vid ansträngning som gång.

#### **Start av hemoxygenbehandling i samband med KOL-exacerbation**

De randomiserade studierna av effekten av LTOT vid KOL är utförda på patienter med kronisk hypoxi i stabilt sjukdomsskede och under optimal övrig behandling av KOL-sjukdomen. Idag startas LTOT ofta

#### **Faktaruta 1.**

##### **Indikationer för hemoxygenbehandling**

- $\text{PaO}_2$  (luft) i vila dagtid  $< 7,4$  kPa
- $\text{PaO}_2$  (luft) i vila dagtid  $7,4\text{--}7,8$  kPa och tecken på hjärtpåverkan eller polycytemi ( $\text{EVF} > 54\%$ ).

##### **Kontraindikationer mot hemoxygenbehandling**

- Fortsatt rökning
- Gasspis eller vedeldning
- Dålig Kooperation
- Samtidig underventilering såvida inte även hemrespiratorbehandling ges.

#### **Faktaruta 2.**

##### **Genomförandet av hemoxygenbehandling**

- Oxygenbehandlingen ges helst 24 timmar per dygn, minst 16 timmar/dygn. För detta erfordras att även mobil oxygenutrustning provas ut.
- $\text{PaO}_2$  (oxygen)  $\geq 8$  kPa. Vid samtidig koldioxidretention kan oxygendosen behöva höjas successivt under flera dagars tid.
- Om start av oxygenbehandlingen i samband med exacerbation:  
Utvärdering med  $\text{PaO}_2$  (luft) om fortsatt indikation föreligger efter en till tre månaders oxygenbehandling.

#### **Faktaruta 3.**

##### **Utsättning av oxygen**

- $\text{PaO}_2$  (luft) i vila dagtid  $> 8$  kPa vid utvärdering efter en till tre månaders oxygenbehandling om denna startats i samband med exacerbation
- Bristande patientmedverkan
- Dygnsbehandlingstid  $< 12$  timmar/dygn
- Rökning (brandfara).

då patienten vårdas på sjukhus på grund av en KOL-exacerbation. Förbättringen av  $\text{PaO}_2$  kan pågå under tre månader eller längre tid efter en exacerbation och då patienten har förbättrats kan man välja mellan att skriva ut patienten med LTOT eller med svår hypoxi utan skydd av LTOT. För patienter, som kan medverka till LTOT väljer man då att förse patienten med en koncentrator och följer upp med blodgaskontroller efter en till tre månader. LTOT avslutas om patienten har förbättrats så att indikation för LTOT inte längre föreligger. Det är viktigt att patient och närstående från början informeras om att behandlingen kommer att avslutas om patienten förbättras.

### Oxygenbehandling vid ansträngning

Många patienter med medelsvår eller svår KOL besväras av invalidiserande andfåddhet vid ansträngning och hos en del av dessa patienter ses även hypoxi vid ansträngning utan hypoxi i vila. Man har därför i många korttidsstudier prövat att ge oxygen vid ansträngning till dessa patienter i syfte att förbättra ansträngningsförmågan och reducera dyspnén. Detta har man i allmänhet lyckats med men tyvärr har det visat sig att man inte har uppnått någon effekt på vare sig ansträngningsförmåga eller livskvalitet i de flesta lite längre studier, som sträckt sig över flera veckor (20,21). Men här är evidensen mycket osäker och olika studier ger olika resultat. Slutsatsen vi har dragit av dessa studier i Sverige är att inte ge oxygen vid ansträngning till KOL-patienter med ansträngningsdyspné med eller utan hypoxi vid ansträngning annat än som ett inslag i ett fysiskt träningsprogram. Det främsta syftet här är att skydda patienten från svår hypoxi, som skulle kunna tänkas utlösa en arrytmi.

### Hur går oxygenbehandlingen till?

För hemmabruk används nästan enbart oxygenkoncentrator som stationär utrustning. Denna anrikar oxygen ur luft och ger en säker och kostnadseffektiv behandling. Flytande oxygen hade vid studierna genomförande den i särklass lättaste och mest tilltalande mobila utrustningen. Numera finns lättviktsflaskor med besparare, som ger oxygen i början på inandningen, vilket förbättrat både mobil utrustning för flytande oxygen och för gasflaskor avsevärt. Det sker en snabb teknisk utveckling på detta område och det finns numera även mobila oxygenkoncentratorer. För att behandlingen skall bli så kontinuerlig som möjligt fordras god patientmedverkan, i synnerhet för patienter som är aktiva utanför hemmet (23,24). Då måste den mobila utrustningen vara lätt och tilltalande att använda. Utrustningen måste också provas ut individuellt vad gäller oxygenflöde. Då besparare används för exempelvis den mobila utrustningen måste denna provas ut vid ansträngning (gång) så att flödet verkligen räcker till.

För att välja rätt hemutrustning till patienter med LTOT och för att prova ut ett optimalt oxygenflöde

krävs god sakkunskap och oftast är det ”oxygensjuk-sköterskor” som har denna uppgift (19).

Vidare bör  $\text{PaO}_2$  vid oxygenandning vara minst 8 kPa. För patienter, som inte har koldioxidretention ( $\text{PaCO}_2 < 6,0\text{--}6,5$  kPa) kan  $\text{PaO}_2$  (oxygen) gärna ligga på normal nivå och flödet kan provas ut under oximetrikontroll.

För patienter med förhöjd  $\text{PaCO}_2$  finns en risk att  $\text{PaCO}_2$  stiger okontrollerat då oxygen ges. Detta gäller särskilt patienter, som befinner sig i ett instabilt sjukdomsskede. Då måste oxygendosen titreras ut under upprepad artärblodgaskontroll och det kan ta flera veckor innan man har nått ”målnivån”  $\text{PaO}_2$  (oxygen)  $> 8$  kPa.

### Nationellt kvalitetsregister – andningssviktregistret Swedevox

I Sverige finns sedan 1987 ett nationellt kvalitetsregister för LTOT (22,23). Detta register är webbaserat och alla deltagande kliniker kan själva se sina resultat jämfört med hela landets för var och en av de tio kvalitetsindikatorerna. Cirka 70 % av patienterna har KOL som orsak till sin kroniska hypoxi. Dessa kvalitetsindikatorer är baserade på den evidens som finns angående LTOT och på klinikernas egna erfarenheter sedan 1987. De kommer att behöva modifieras allt eftersom ny kunskap tillkommer liksom beroende på den framtida incidensen av KOL med svår kronisk hypoxi i Sverige (6,25).

### Referenser

1. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1(8222):681–6.
2. Boushy SF, Coates EO. The prognostic value of pulmonary function tests in emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1964;90:553–63.
3. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981;36:752–8.
4. Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, et al. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern med* 1982;142:1470–6.
5. Lahdensuo A, Ojanen M, Ahonen A, et al. Psychosocial effects of continuous oxygen therapy in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1989;2:977–80.
6. Franklin KA, Gustafson T, Ranstam J, et al. Survival and future need of long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease – gender differences. *Respir Med* 2007;101:1506–11.
7. Swedevox – Nationellt kvalitetsregister för patienter med oxygen eller respirator i hemmet. [www.ucr.uu.se/swedevox](http://www.ucr.uu.se/swedevox).
8. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93(3):391–8.
9. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, et al. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52:674–9.
10. Hjalmarsen A, Waterloo K, Dahl A, et al. Effect of long-term oxygen therapy on cognitive and neurological dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Neurol* 1999;42(1):27–35.

11. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, et al. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO<sub>2</sub> above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(5):1070–6.
12. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14(5):1002–8.
13. Orth M, Walther JW, Yalzin S, et al. Influence of nocturnal oxygen therapy on quality of life in patients with COPD and isolated sleep-related hypoxemia: a prospective, placebo-controlled cross-over trial. *Pneumologie* 2008;62(1):11–6.
14. Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, et al. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern med* 1983;143:1941–7.
15. Andersson A, Strom K, Brodin H, et al. Domiciliary liquid oxygen versus concentrator treatment in chronic hypoxaemia: a cost-utility analysis. *Eur Respir J* 1998;12:1284–9.
16. Incalzi RA, Chiappini F, Fusco L, et al. Predicting cognitive decline in patients with hypoxaemic COPD. *Respir med* 1998;92(3):527–33.
17. Timms RM, Khaja FU, Williams GW, et al. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern med* 1985;102:29–36.
18. Clini E, Vitacca M, Foglio K, et al. Long-term home programmes may reduce hospital admissions in COPD with chronic hypercapnia. *Eur Respir J* 1996;9:1605–10.
19. Pehrsson K, Fröström E, Larsson S, et al. Förbättrad vårdkvalitet vid polikliniskt omhändertagande av patienter som får långtids oxygenbehandling. *Läkartidningen* 1987;84:2576–80.
20. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD001744.
21. Rooyackers JM, Dekhuijzen PN, Van Herwaarden CL, et al. Training with supplemental oxygen in patients with COPD and hypoxaemia at peak exercise. *Eur Respir J* 1997;10(6):1278–84.
22. Emtner M, Porszasz J, Burns M, et al. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(9):1034–42.
23. Ström K. Experience with an oxygen registry in Sweden. In: O'Donohue Jr WJ, ed. *Long-term oxygen therapy. Scientific basis and clinical application*. New York: Marcel Dekker, 1995.
24. Löfdahl K, Gustafson T, Franklin KA, et al. Behov av samlade riktlinjer för oxygenbehandling i hemmet *Läkartidningen*. 2007;104:1902–4.
25. www.slmf.se
26. Croxton TL, Bailey WC. Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: recommendations for future research: an NHLBI workshop report. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:373–8.

## Behandling av komorbiditeter vid KOL

Thomas Sandström

### Inledning

Med komorbiditet menas vanligen ett tillstånd eller sjukdom som förekommer tillsammans med den huvudsjukdom som man primärt diskuterar. Detta innebär att komorbiditet kan vara tillstånd som förekommer parallellt med huvudsjukdomen, men även sådana som orsakats av sjukdomen i sig. Det senare är en väldigt aktuell fråga eftersom KOL visat sig vara en systemsjukdom där inflammationsprocesserna inte är enbart lokaliserade till lungorna utan även drabbar en rad andra organ med nedsatt funktion som följd. Den systemiska inflammationen speglas bland annat av stegrade CRP och TNF- $\alpha$ -nivåer i blodet. Detta förekommer redan vid lindrigare sjukdomsgrad och stegras med ökad svårighetsgrad med successiv utveckling av inflammationsrelaterade organeffekter, till vilka hjärt-kärlsjukdom, cancer, osteoporos, viktförlust, muskelatrofi, infektionsbenägenhet, metabolism, cerebrala, endokrina och hepatobiliära förändringar kan räknas. Ökning av relativ risk för KOL-patienter och frekvens i ett brittiskt öppenvårdsmaterial återges i Tabell I.

### Hypoxi

Hypoxi på grund av progredierande lungfunktionsnedsättning är den mest påtagliga kliniska komorbiditeten vid svår KOL och är starkt kopplad till för-

kortad livslängd. Bristande syresättning bidrar starkt till pulmonell hypertension och hjärt-kärlsjukdom vid KOL, men har även omfattande metabola och cerebrala konsekvenser. Detta avhandlas även under Oxygenavsnittet.

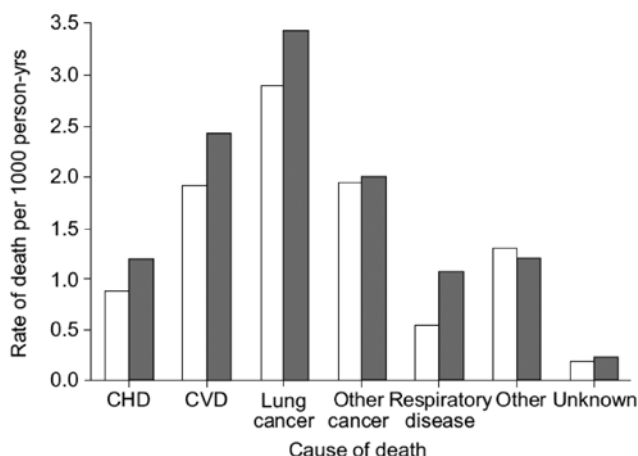
### Hjärt-kärlsjukdom

Rökare med luftvägsobstruktion har generellt en ökad risk för död. KOL utvecklas i hög frekvens och systemengagemanget leder till markant ökad dödlighet i kranskärlssjukdom, stroke, lungcancer förutom i komplikationer till grundsjukdomen. Alla dessa tillstånd behandlas mest framgångsrikt med rökstopp (2), se Figur 1. Detta är sålunda den särklassigt mest framgångsrika behandlingsformen, inte bara för KOL-sjukdomen i sig utan även för komorbiditeterna. Ingen annan åtgärd ger tillnärmelsevis lika god effekt. KOL-patienter har betydligt större risk för död i hjärt-kärlsjukdom än personer med samma totala rökkonsumtion, men avsaknad av KOL (3), se Figur 2. Riskökningen av att ha KOL motsvarar den av höga blodfetter, men har tilldragit sig betydligt mindre uppmärksamhet och insatser. Riskökningen är även mycket tydlig bland patienter som genomgått coronar by-pass där de som har KOL har betydligt sämre överlevnad än de som inte utvecklat KOL. Den



## Hjärt-kärlsjukdom, forts.

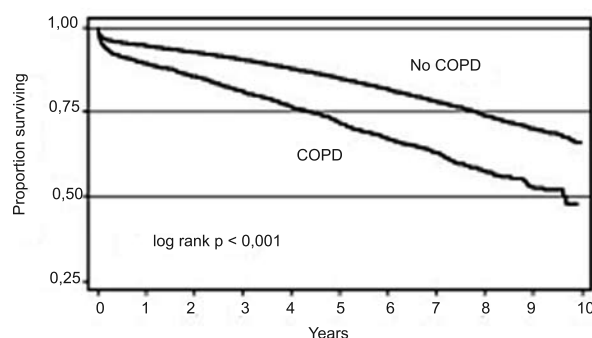
systemiska inflammationen vid KOL uppfattas ge en försämring av kärlfunktionen som är mer omfattande än annars. KOL-patienter har jämfört med rökande könsmatchade kontroller högre CRP, fibrinogen, trombocyter och neutrofiler i perifert blod (4). Det metabola syndromet och diabetes anses även spela roll för hjärt-kärlkomplikationer vid KOL.



Figur 1. Dödsorsaker hos rökare med luftvägsobstruktion upp till 14 år efter tio veckors rökstoppsprogram (ofärgade staplar) och vanlig behandling (fyllda staplar). CHD = kranskärlssjukdom, CVD = hjärt-kärlsjukdom (2).

## Högersvikt och pulmonell hypertension

Pulmonell hypertension (PH) är en komplikation till KOL-sjukdomen och är inte som man tidigare uppfattade en ren konsekvens av förlust av alveolär yta och kärlbädd i lungorna. En kaskad av inflammatoriska processer har pekats ut som betydelsefulla (5), se Figur 3.

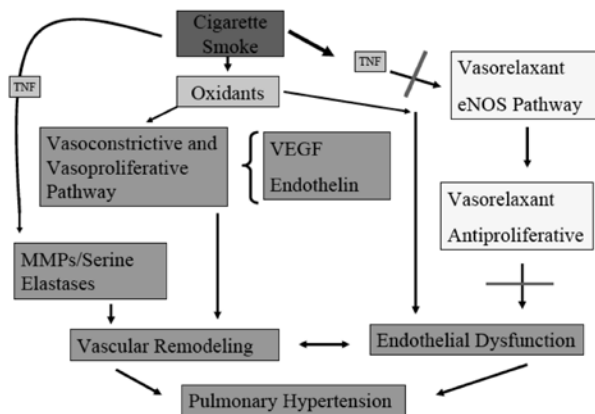


Figur 2. Kraftigt minskad överlevnad hos KOL-patienter efter coronar by-pass jämfört med icke-KOL-patienter (3).

Tabell I.

Komorbiditet hos 2 699 KOL-patienter i öppenvård jämfört med friska	Ökning av relativ risk (RR ) för olika sjukdomstillstånd	Antal öppenvårdsbesök per 10 000 patientår
Hjärta	4,0	2 200
Andningsvägar (frånsett KOL-diagnos)	3,1	2 900
Hepatobiliära systemet	2,9	100
Infektioner	2,1	3 900
Psykatri	2,0	1 000
Sociala förhållanden	1,8	290
Immunsystemet	1,8	480
Metabolism	1,7	480
Gastrointestinala systemet	1,7	2 700
Blod och lymfatiskt system	1,7	270
Hud	1,6	1 700
Njure	1,5	560
Nervsystemet	1,5	1 200
Muskeloskeletala systemet	1,4	2 900
Kärlsystemet	1,4	920

Bearbetade data från (1).



**Figur 3. Mekanismer bakom pulmonell hypertension vid KOL. Oxidativ stress orsakad av tobaksrök påverkar vasokonstriktiva och vasoproliferativa komponenter som VEGF och endotelin och metalloproteaser bidrar till vävnadsombildning i blodkärl. Detta leder tillsammans med endotel dysfunktion, och störd NO-produktion till pulmonell hypertension (5).**

Frekvenssiffrorna är mycket varierande i olika material från 20–90 % och beror mycket på urvalet av patienter (6). Någon mer allmänt accepterad frekvensnivå finns ej. Klart är dock att frekvensen ökar med lungfunktionsnedsättningen och hypoxitendens och är beroende av mätmetod. Hjärtkaterisering med arbete ger högst siffror och är fortfarande referensmetod. EKG har en låg sensitivitet, vilken är något bättre med EKO-kardiografi. EKO-KG missar dock ungefär hälften av fallen. Sensitiviteten är cirka 85 % medan specificiteten är cirka 55 %. Det innebär att ett normalt EKO-KG gör att risken är relativt måttlig att man förbiser pulmonell hypertension medan ökat systoliskt högerkammertryck kan behöva bedömas med försiktighet. Högerkammertryck vid pulmonell hypertension vid KOL är oftast i området 20–35 mm Hg, det vill säga avsevärt lägre än vad som ofta är fallet vid primär pulmonell hypertension.

N-terminal-pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) är en relativt stabil peptid som efter klyvning av pro-peptiden speglar frisättning av BNP från myokardiet, och visat sig ha en stor roll för diagnostik och monitorering av hjärtsvikt. Vid pulmonell hypertension har pro-BNP visat en sensitivitet på 85 % och specificitet på 88 % vilket innebär att denna parameter har en klar roll i diagnostiken av detta tillstånd (7). Olika cut-off gränser har visat sig kunna förbättra positivt och negativt prediktivt värde.

Oxygenbehandling är den enda terapiform som dokumenterats ha en positiv effekt på högerkammertryck, slagvolym och överlevnad. Detta framkom i en subanalys av en grupp hjärtkateriserade patienter i British Medical Council studien. NOTT-studien som även den dokumenterade överlevnadsvinst med oxygenbehandling undersökte högertryck endast vid en tidig tidpunkt efter insatt behandling och fann ingen säker effekt i den undersökta gruppen. Sedermera har

tre studier påvisat mindre men konsistenta minskningar av högertryck av oxygenbehandling (6).

Vasodilaterare har prövats vid några studier på KOL-patienter med PH. Underlaget är ännu för svagt för att medge några generella rekommendationer att använda dessa preparat vid PH vid KOL. En studie undersökte effekten av sildenafil som i.v. single dos följt av 59 mg  $\times$  2 i tre månader hos sex patienter med medelsvår–svår KOL med FEV<sub>1</sub> 16–48 %. De fem patienter som slutförde studien hade i genomsnitt en minskning av PAP från 30 till 25 mm Hg (8). Betydelsen av en så pass liten effekt är osäker. En studie på losartan fann ingen säker effekt efter 48 veckors behandling av 40 KOL-patienter (9). Nifedipin har visat sig kunna ge sänkt PaO<sub>2</sub> vid KOL, sannolikt genom att leda till ökad perfusion av icke ventilerade områden (10).

Diuretika används ibland vid tecken till högersvikt vid KOL. Tanken är att minska högerbelastningen, men svårigheten är att fyllnadstrycket lätt kan reduceras för mycket med minskad perfusion som följd. Det finns en klinisk erfarenhet som talar för en positiv effekt av aldosteronhämmande diuretikabehandling vid tecken på högersvikt vid KOL. Effekten har dock inte studerats vetenskapligt i någon större omfattning (11).

## Vänsterkammarsvikt vid KOL

Vid akut bedömning av dyspne och eventuell hypoxi hos en KOL-patient kan det ibland vara svårt att bedöma graden av ökad obstruktivitet gentemot inslag av vänsterkammarsvikt och tendens till lungödem. Ultraljudsundersökning enligt ett speciellt schema på akutrummet har nyligen beskrivits som ett nytt hjälpmedel i denna situation. Ett par artiklar har beskrivit hur även en mindre tränad undersökare kan hitta "comet-signs" som motsvarar ödem i lungsepta och motsvarar så kallad Curley B-Lines (12,13). Denna metod har uppgivits kunna ge svar inom fem minuter. Klart högre sensitivitet och specificitet har beskrivits genom analyser av pro-BNP i blod (se även under pulmonell hypertension) (13). Denna metod tar något mera tid men är i gengäld tämligen generellt tillgänglig på sjukhus.

Behandlingen av vänsterkammarsvikt sker enligt gängse principer, men det finns anledning att inte använda excessiva mängder farmaka som kan minska högerfyllnadstrycket alltför påtagligt eftersom detta kan aggravera en hypoxitendens.

## Statinbehandling vid KOL

Statinbehandling har i några studier visat förbättrad överlevnad hos KOL-patienter. Förutom att reducera lipidnivåer har statiner föreslagits ha anti-inflammatoriska egenskaper. Eftersom KOL innehåller en påtaglig systemisk inflammationskomponent skulle dessa preparat teoretiskt kunna ge gynnsamma effekter på bland annat hjärt-kärlsystemet. En retrospektiv ana-

lys av en stor kanadensisk databas har indikerat positiva effekter av statiner på totalmortalitet för KOL-patienter, men även hjärtinfarkt och hjärt-kärlöd. Hospitalisering under KOL-diagnos var ävenledes reducerad. För framför allt totalmortalitet noterades en trend för additiv effekt av ACE-hämmare (14). Dessa data stöds av en nylig retrospektiv norsk studie som fann en motsvarande mortalitetsreduktion vid KOL (15).

## Lungcancer

De flesta formerna av lungcancer är som bekant starkt kopplade till tobaksrökning. Rökstoppsverksamhet är ett väldokumenterat sätt att få patienter att sluta röka vilket ger en starkt reducerad risk för lungcancer (Figur 1). Lungcancerriken ökar starkt med svårighetsgraden av KOL varför lungröntgenundersökningar har en viktig roll vid KOL-diagnostik. Även vid KOL är tidig diagnostik av lungcancer viktig. Många KOL-patienter klarar att opereras.

*Behandling av komorbiditeten lungcancer ligger utanför uppdraget för den aktuella workshopen.*

## Luftvägsinfektioner

Luftvägsinfektioner är mycket vanliga vid KOL och är en svår komorbiditet som ofta leder till exacerbationer. Det orsakas inte sällan av virusinfektioner som leder ökad mängd sputum som ofta blir grönfärgat som tecken på ökad förekomst av neutrofila granulocyter som rekryterats till luftvägen på grund av en bakteriell bronkit. Dessa purulenta bronkit är betydligt vanligare än pneumonier hos KOL-patienter. Se avsnitt om "Akuta exacerbationer".

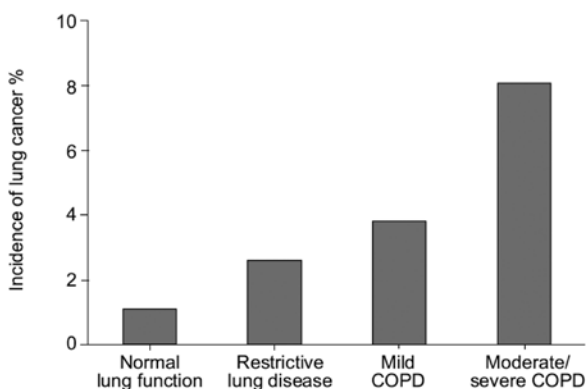
## Undernäring – muskelsvaghet

Många patienter utvecklar muskelsvaghet såväl i extremitetsmuskulaturen som i diafragma (Tabell I). Detta anses ha samband såväl med det systemiska inflammatoriska engagemanget vid KOL som den vanligt förekommande nutritionsproblematiken.

Nutritionaspekter behandlas separat i kapitel av Frode Slinde och rehabilitering för bland annat förbättrad muskel- och fysisk kapacitet i kapitel av Margareta Emtner.

## Osteoporos och frakturer

KOL-patienterna drabbas av osteoporos och frakturer i ökad frekvens jämfört med såväl friska som t.ex. astmapatienter (Tabell I). Risken ökar med systemisk behandling med kortikosteroider. En stor andel patienter med svår KOL står regelbundet på behandling med orala steroider vilket ökar risken avsevärt och denna behandling är ofta tveksamt motiverad. Systemiska inflammatoriska processer bidrar sannolikt till osteoporosen och det finns hypoteser om att den



**Figur 4. Ökad incidens i lungcancer vid mild KOL (FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 % och FVC > 80 % av normalt) och måttlig till svår KOL (FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 % och FVC < 80 % av normalt), jämfört med en kontrollgrupp med normal lungfunktion och personer med restriktiv lungfunktionsinskränkning FVC < 80 % och normal FEV<sub>1</sub>/FVC > 70 % av normalt. Manino, et al. Arch Intern Med 2003;163:1475–80).**

destruktiva remodelleringen i lungorna som orsakar emfysem har en motsvarighet i nedbrytande och uppbyggande processer i rörben och kotor. Grundbehandlingen är i tidiga fall kalcium och D-vitamin och vid ökad risk för osteoporos ges osteoklasthämmare.

Nutritionaspekter är centrala för osteoporos och behandlas separat i kapitel av Frode Slinde. Detaljer om profylax och behandling av osteoporos återges i Läke-medelsverkets rekommendationer från 2007 (16).

## Cerebrala och psykiska konsekvenser

Depressioner, förvirring och demensutveckling förekommer i ökad frekvens vid KOL liksom många andra kroniska sjukdomar. Ateroskleros på grund av tidigare rökning är sannolikt en bidragande orsak. Depression kan vara besvärande och påverka möjligheten att få patienten till rökstopp och få en fullvärdig nutrition och adekvat näringsintag. Kognitiva störningar är relativt vanliga vid svår KOL framför allt med hypoxitendens.

## Referenser

1. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128(4):2099–107.
2. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142(4):233–9.
3. Leavitt BJ, Ross CS, Spence B, et al. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006;114(Suppl 1):I430–4.
4. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107(11):1514–9.
5. Churg A, Cosio M, Wright JL. Mechanisms of cigarette smoke-induced COPD: insights from animal models. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;294(4):612–31.

6. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, et al. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation* 2007;116(25):2992–3005.
7. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(7):744–50.
8. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, et al. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD – an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19(6):386–90.
9. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, et al. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005;6:88.
10. Melot C, Halleman R, Naeije R, et al. Deleterious effect of nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(4):612–6.
11. Shujaat A, Minkin R, Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2(3):273–82.
12. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, et al. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest* 2005;127(5):1690–5.
13. Gargani L, Frassi F, Soldati G, et al. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2008;10(1):70–7.
14. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(12):2554–60.
15. Søyseth V, Brekke PH, Smith P, et al. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 2007;29(2):279–83.
16. Behandling av osteoporos. Information från Läkemedelsverket 4:2007.

## Rehabilitering

Margareta Emtner, Kjell Larsson

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom är idag den fjärde vanligaste dödsorsaken och beräknas år 2020 vara den tredje vanligaste dödsorsaken i världen (1). Mortalitet i KOL är högre för män än för kvinnor (2) i nästan alla länder men ungefär lika för män och kvinnor i Sverige. Sjukdomen är progressiv med långsamt ökande symtom i form av andnöd, ökad förekomst av luftvägsinfektioner och trötthet. Sjukdomen tilltar under decennier, vållar ett enormt lidande och slutar ej sällan med respiratorisk insufficiens med systemeffekter och engagemang av ett flertal organsystem (se kapitlet "Behandling av andra associerade sjukdomstillstånd" i rekommendationstexten).

Relationen mellan lungfunktion mätt med enkel spirometri ( $FEV_1$ , VC) å ena sidan och livskvalitet och symtom å andra sidan är, hos den enskilde patienten, inte alltid väl korrelerade. På gruppnivå finns naturligtvis ett samband och man har iakttagit en påverkan på livskvalitet hos patienter med  $FEV_1$  under 50 % av förväntat värde, medan påverkan på hälsostatus synes liten hos KOL-patienter med  $FEV_1 > 50$  % av förväntat värde (3). Den fysiska arbetsförmågan är nedsatt även hos patienter med lindrig KOL, vilket huvudsakligen synes bero på ventilatoriska faktorer. Man har visat att end-expiratorisk lungvolym ökar under arbete (hyperinflation) redan vid lindrig sjukdom utan påverkan på andningsmedelläget i vila (4). Patienter med KOL är mindre fysiskt aktiva i sitt dagliga liv än friska personer i samma ålder vilket korrelerar tämligen väl med utfallet vid mätning av sex minuters gångsträcka (5).

Det är klart visat att KOL är vanligare hos personer med lågt socioekonomiskt status, även vid korrigering för tobaksrökning (2). I en nyligen genomförd svensk undersökning (6) var cirka hälften

av de patienter som hade lindrig och medelsvår KOL i fullt arbete eller deltidsarbete. Drygt en tredjedel av dem med lindrig sjukdom och närmare hälften av dem med medelsvår sjukdom var pensionerade, förtidspensionerade, arbetslösa eller sjukskrivna. Av dem med svår KOL arbetade 19 % fullt eller deltid och 74 % var pensionerade, förtidspensionerade eller sjukskrivna.

### Definition av lungrehabilitering

Under senare decennier har rehabiliteringsåtgärder kommit att inta en central roll vid behandling av KOL. Lungrehabilitering definieras som "ett multidisciplinärt program, som är individuellt anpassat för att optimera fysisk, psykisk och social förmåga samt oberoende" (7). Rehabilitering innebär en behandling som genomförs av en grupp bestående av olika yrkeskategorier som genom samverkan förbättrar patientens hälsostatus och välbefinnande. Rehabilitering innebär även identifiering av den enskilda patientens behov och att behandlingen därefter anpassas till dessa behov. Detta medför att rehabilitering för olika KOL-patienter kan innebära olika behandlingsstrategier.

**Syftet** med rehabiliteringen är att ändra patientens beteende från ett fysiskt inaktivt till ett fysiskt aktivt beteende, minska symtom, förbättra livskvalitet, öka kontrollen över sjukdomen samt minska sjukvårdskonsumtion (8–10).

### Effekter av lungrehabilitering

Rehabilitering som genomförts då KOL-patienten är i ett stabilt skede av sjukdomen förbättrar den hälso-relaterade livskvaliteten, dyspnén, den fysiska kapa-

citeten och minskar behovet av hälso- och sjukvård (9,11,12). Dessa effekter uppnås trots att lungfunktionen inte förändras eller förändras i mycket liten utsträckning. Störst förbättring uppnås om interventionen varit omfattande och minst förbättring om interventionen varit liten eller om rehabiliteringen skett i hemmet.

Rehabilitering som genomförts i direkt anslutning till en exacerbation förbättrar fysisk kapacitet och hälsorelaterad livskvalitet samt minskar risken för sjukhusinläggningar och mortalitet (13).

## Komponenter i lungrehabilitering

De viktigaste momenten i lungrehabilitering är fysisk träning, patientutbildning inklusive strategier för beteendeförändring, energibesparande arbetssätt, psykosocial intervention och kostintervention (7,8,11).

Sjukgymnasten har en betydelsefull roll i rehabiliteringen (se nedan). För vissa patienter är arbetsterapeuten viktig och för patienter med nutritionsproblematik är dietistens insatser av stor betydelse (se nedan). Speciella KOL-sköterskor med hög grad av tillgänglighet har visat sig synnerligen värdefulla vid behandling av KOL (6). Det finns en klar relation mellan antal exacerbationer hos patienter inom ett sjukvårdsområde och den tid som specialutbildade sjuksköterskor inom samma område kan lägga på KOL-vården (6). I samma opublicerade undersökning fann man även en sådan relation mellan antal exacerbationer hos patienter som behandlas vid en vårdcentral och intresset för KOL hos vårdcentralens läkare. Vid svår sjukdom och respiratorisk insufficiens som kräver oxygenbehandling har specialutbildade sjuksköterskor en viktig roll. Även kuratorn kan fylla en viktig funktion för stödsamtal och rådgivning i sociala frågor. Ångest och depression är vanligt vid svår KOL, varför även psykolog kan ha en roll i KOL-teamet. Läkaren har en given roll som samordnare av rehabilitering samt förskrivare av farmaka. Även kirurgiska åtgärder kan vara av stort värde. Således kan vissa patienter med KOL förbättras genom volymreducerande kirurgi (14) och i ett fåtal fall lungtransplantation.

## Patientutbildning och beteendeförändring

Patientutbildning bör ingå i lungrehabilitering och bör omfatta strategier för att patienten ska klara sin sjukdom (self-management) och strategier för livsstilsförändring (8, 15–17). Att bara ge information och råd är inte tillräckligt för de flesta patienter för att minska morbiditet (18), utan man bör i stället använda sig av beteendemedicinska interventioner för att

erhålla livsstilsförändringar (19). Om strategier och färdigheter för att klara sin sjukdom (self-management) integreras i dagligt liv och patienten upplever att hon lyckas så ökar hennes tilltro till att klara dessa specifika uppgifter (self-efficacy) (19).

## Referenser

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269–76.
2. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765–73.
3. Antonelli-Incalzi R, Imperiale C, Bellia V, et al. Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur Respir J* 2003;22:444–9.
4. Babb TG, Rodarte JR. Estimation of ventilatory capacity during submaximal exercise. *J Appl Physiol* 1993;74:2016–22.
5. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:972–7.
6. Löfdahl CG, Tilling B, Ekström T, et al. COPD health care. A study in primary and secondary care. In Manuscript 2008.
7. ATS. Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1666–82.
8. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390–413.
9. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932–46.
10. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362–8.
11. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, et al. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:19–38.
12. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2003(4):CD003793.
13. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, et al. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality – a systematic review. *Respir Res* 2005;6:54.
14. Hillerdal G, Löfdahl CG, Strom K, et al. Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Chest* 2005;128:3489–99.
15. Rabe KF, Beghe B, Luppi F, et al. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1222–32.
16. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003;163:585–91.
17. Gadoury MA, Schwartzman K, Rouleau M, et al. Self-management reduces both short- and long-term hospitalisation in COPD. *Eur Respir J* 2005;26:853–7.
18. Monnikhof E, van der Valk P, van der Palen J, et al. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 2003;58:394–8.
19. Bandura A. Self-Efficacy. *Psychol Rev* 1977;84:191–215.

# Nutritionstatus vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom – KOL

Frode Slinde

I den första delen av den här översikten kommer studier som visar samband mellan nutritionstatus och mortalitet presenteras för att sedan övergå till studier där förekomst av undervikt vid KOL har undersökts. Sedan diskuteras kroppssammansättningens betydelse för prognos medan sista delen fokuserar på nutritionsbehandling vid KOL. Översikten avslutas med några slutsatser från internationella guidelines inom området.

1967 visade Vandenberg et al. att viktförlust var en riskfaktor för tidig död hos en grupp patienter med KOL (n=100) (1). Fem år senare presenterades en ny statistisk metod, Cox proportional hazard model (2). Wilson et al. använde denna metod på 779 patienter med KOL och fann att mortaliteten påverkades av kroppsvikten, uttryckt som % av ideal kroppsvikt, oberoende av lungfunktion (3). Sambandet mellan kroppsvikt och dödlighet var starkast hos patienter med FEV<sub>1</sub> mellan 47 och 60 % av förväntat. Båda dessa studier hade begränsade möjligheter att kontrollera för möjliga confounders. Fynden konfirmerades dock av Gray-Donald et al. (4) som visade att lågt body mass index (BMI) och användning av oxygenbehandling i hemmet var oberoende prediktorer för förkortad överlevnad. Ingen av dessa studier kan dock besvara frågan om låg kroppsvikt är orsak till för tidig död, eller om låg kroppsvikt är en markör för ökande hälsoproblem under sjukdomsutvecklingen.

1998 kom viktig information gällande orsak och samband då Schols et al., i en prospektiv studie av 203 patienter med KOL, visade att en ökning av kroppsvikten med mer än 2 kg/8 veckor var en oberoende prediktor för överlevnad (5). I samma publikation visade författarna även att lågt BMI var en signifikant oberoende prediktor för mortalitet, och ett tröskelvärde på  $< 25 \text{ kg/m}^2$  identifierades där mortaliteten var klart större. Detta kan jämföras med en studie på 8 100 "friska" holländska kvinnor över 50 år där mortaliteten var högst i den högsta BMI-kvartilen ( $> 27,8 \text{ kg/m}^2$ ) (6). Det har också visats att viktförlust vid KOL resulterar i en sämre prognos (7).

Cotes, som följde 235 kolgruvearbetare i Wales under tio år, från 1947, var en av de första som rap-

porterade viktförlust hos patienter med KOL (8). I en senare studie, från 1960-talet, definierades 40 av 86 patienter (47 %) med emfysem som underviktiga och 22 (26 %) som viktförlorare (9). Hunter et al. visade i sin studie av 368 patienter med KOL att hälften hade en kroppsvikt  $< 90$  % av ideal kroppsvikt (10) medan Openbrier rapporterade att 43 % av 70 emfysempatienter hade en ideal kroppsvikt  $< 90$  % (11). Två artiklar från en holländsk forskargrupp visade att 15 av 72 KOL-patienter (20 %) och 35 % av patienter remitterade för rehabilitering hade en minskad fettfri massa (12,13). I den senaste av dessa två studier hade 39 % en ideal kroppsvikt  $< 90$  %. Förekomsten av undervikt vid KOL verkar ligga någonstans mellan 20 och 50 %. Vid Läkaresällskapets Riksstämma 2007 presenterades siffror från Universitetssjukhuset i Lund där man fann att specialiteten lungmedicin var en av dem som hade högst andel ineliggande patienter med risk för undernäring (58 %) (14).

Marquis et al. hade en hypotes att förlust av muskelvävnad skulle ha en större prognostisk innebörd än förlust av annan kroppsvävnad (15). De skannade därför, med datortomografi av låret, 142 patienter med KOL och följde patienterna i sex år. Forskarna fann att tvärsnittsarean på lårmuskeln var en bättre prediktor för mortalitet än BMI, speciellt hos patienter med svår KOL (FEV<sub>1</sub>  $< 50$  % förväntat). I undersökningen mättes även lårets omkrets med måttband vilket dock inte visade något samband med överlevnad. Datortomografi är en kostsam metod och studier som kunde bekräfta Marquis fynd med enklare och billigare metoder efterfrågades (16).

Slinde et al. visade i en retrospektiv analys att den fettfria massans storlek (presenterad som fettfri mas-

## Slutsats 1

- Vikt och längd bör alltid mätas hos patienter med KOL då de påverkar överlevnaden. BMI räknas ut genom att kroppsvikten (kg) divideras med kroppslängden (m) i kvadrat.
- Statens Livsmedelsverk anger i sin rapport "Mat för sjuka inom vård och omsorg" att ett BMI  $< 22 \text{ kg/m}^2$  skall anses vara undervikt för personer med kronisk sjukdom.
- Vikt och längd bör följas upp – en viktminskning är en negativ prognostisk faktor och upptäcks sällan om vikten inte mäts (klinisk erfarenhet visar att detta moment ofta "glöms bort").
- Den höga förekomsten av undervikt vid KOL stödjer ytterligare dessa insatser.

sa index (FFMI), fettfri massa (kg) dividerad med kroppslängden (m) i kvadrat är en bättre prediktor för överlevnad än BMI (17). I patientmaterialet, som bestod av patienter med svår KOL, var sjuårsöverlevnaden hos patienterna med högst FFMI ( $>16,6 \text{ kg/m}^2$ ) 50 % jämfört med 30 % hos patienter med FFMI  $< 16,6 \text{ kg/m}^2$ . Den fettfria massans storlek bestämdes med bioelektrisk impedans, som är en billigare och enklare metod än datortomografi och som visat sig prestera valida resultat jämfört med dual energy X-ray absorptiometry (DXA) (18). Fynden har sedan bekräftats av andra och större patientmaterial, både i Holland (19) och Danmark (20). I det danska materialet, som baseras på patienter med KOL i "the Copenhagen City Heart Study" drar man slutsatsen att FFMI ger information utöver BMI och att bestämning av fettfri massa bör övervägas som rutin vid bedömning av patienter med KOL vilket redaktör Wouters stödjer i sin editorial (21). I NHANES III ( $n = 9\,502$ ) har man dessutom visat att personer med obstruktivitet har en förhöjd risk för osteoporos, svårast för personer med  $FEV_1 < 50\%$  av förväntat värde som hade en 2,4 gånger förhöjd risk för osteoporos (22) vilket också har bekräftats i patientmaterial (23). Förutom rökning (24) och undernäring kan inhalationssteroider vara en bidragande orsak till osteoporosutveckling (25). Vid bestämning av bentäthet, som görs med DXA, bestäms även FFMI.

### Slutsats 2

- Den fettfria massans storlek är en prognostisk faktor vid KOL och bör kvantifieras t.ex. med bioelektrisk impedans.
- Osteoporos är en vanlig förekommande comorbiditet vid KOL och diagnostiseras med DXA, där även den fettfria massan kvantifieras.

Undervikt och undernäring används ofta synonymt. Detta är dock inte korrekt. PubMed definerar MeSH-termen "malnutrition" som "an imbalanced nutritional status resulted from insufficient intake of nutrients to meet normal physiologic requirement". Viktförlust är ett resultat av ett otillräckligt intag av energi (kJ) som på sikt kan leda till undernäring. En annan definition på undernäring är:

"**malnutrition** *n.* the condition caused by an improper balance between what an individual eats and what he requires to maintain health. This can result from eating too little (*subnutrition* or *starvation*) but may also imply dietary excess or an incorrect balance of basic foodstuffs such as protein, fat, and carbohydrate. A deficiency (or excess) of one or more minerals, vitamins, or other essential ingredients may arise from **malabsorption** of digested food or metabolic malfunction of one or more parts of the body as well as from an unbalanced diet."

*Concise Medical Dictionary*, Oxford University Press, 2002.

Enligt den senare definitionen borde man mäta en individs näringsintag och näringsbehov för att kunna diagnostisera undernäring, både för makro- och mikronäringsämnen. Detta görs dock mycket sällan, huvudsakligen beroende på bristande metodologi. Vad gäller energi, finns dock ganska god kunskap om både energiintag och energibehov vid KOL. Vad som framgår tydligt är att myten "patienter med KOL har ett förhöjt energibehov på grund av en ökad andning" är alldeles för generell. De flesta studier på KOL-patienter uppvisar att patienternas energiförbrukning varierar betydligt och någon allmän siffra på hur mycket energi en patient med KOL verkar behöva förefaller svår att extrapolera. Studierna som undersökt energiintag visar ofta ett medelvärde som borde vara tillräckligt för att täcka behoven. Några studier visar dock på lågt energiintag. Speciellt gäller detta studier som är genomförda i sjukhusmiljö där deltagarna är inlagda för exacerbationer och i synnerhet de första dagarna av sjukhusvistelsen. Trots att flertalet av studierna visar på tillräckligt energiintag är det uppenbart att det finns enstaka patienter samt grupper av patienter som har ett otillräckligt energiintag. Det bör också noteras att metodologiska svårigheter finns vid fastställandet av individers energiintag.

### Nutritionsbehandling vid KOL

Nutritionsbehandling skall, som övrig hälso- och sjukvård, grundas på vetenskap och beprövad erfarenhet. Om nutritionsbehandlingen skall lyckas måste också hänsyn tas till den enskilda patientens möjligheter, preferenser och delaktighet i ett förändringsarbete. Det sistnämnda förefaller vara extra viktigt om det gäller behandling som berör patientens dagliga matvanor. Här skiljer sig således nutritionsbehandling mycket från läkemedelsbehandling.

Förändring av matvanor interagerar på ett mer omfattande sätt med individens psykosociala och kulturella värld än vad exempelvis ett enskilt läkemedel gör. Dessutom är kosten betydligt mer komplex jämfört med en enskild verksamt läkemedelssubstans.

Nutritionsbehandling innebär ofta en förändring av kosten som helhet där flera näringsämnen och födoämnessubstanser berörs i ett samspel. Detta leder till att studier av nutritionsbehandling kan vara svåra

att kontrollera och omöjliga att dubbelblinda. Det råder brist på studier där nutritionsbehandling vid KOL utvärderas. I en studie nutritionsbehandlades 87 patienter med svår KOL under ett år med samtidig multidisciplinär rehabilitering (26). Den individuella nutritionsbehandlingen genomfördes med utgångspunkt från patientens befintliga kroppsvikt, näringsintag och socioekonomiska



bakgrund. 81 % av de underviktiga och 76 % av de normalviktiga patienterna gick upp eller höll stabil kroppsvikt under studieperioden och vi fann en ökning i 6-minutersgångsträcka på 20 meter. Detta är den enda publicerade studien av individuell nutritionsbehandling vid KOL. Det finns dock fler interventionsstudier där forskarna efterliknat läkemedelsstudier, genom att förse patienter med kosttillskott (populärt kallat näringsdrycker).

2001 presenterades en metaanalys av 21 studier där slutsatsen drogs att nutritionsbehandling med kosttillskott inte har någon effekt på antropometriska mått, lungfunktion eller funktionell förmåga (27). En förklaring till detta kan just vara att forskarna i de flesta studierna inte hade kontroll på vad som hände med det totala kostintaget. Det finns en teoretisk möjlighet att patienterna ersätter en del av den normala kosten med kosttillskottet och därigenom inte får ett ökat intag av energi – och således heller inga effekter på antropometriska mått. Att nutritionsbehandling skulle kunna förbättra lungfunktionen känns orimligt. Trots detta finns det faktiskt en tre veckors lång kinesisk studie som visar att ett dagligt kosttillskott med hög fetthalt (totalt 710–1 065 kcal [2 970–4 456 kJ]) ledde till förbättrat FEV<sub>1</sub> (från 36 till 48 % av förväntat) utan att blodgaserna påverkades (28). Fyndet är inte reproducerade.

För att få effekter på funktionell förmåga är det rimligt att kombinera ett ökat energiintag med samtidig fysisk träning. I en undersökning där 64 patienter som rehabiliterades vid en rehabiliteringsavdelning tillfördes kosttillskott på 700 kcal (2 800 kJ) per dag i åtta veckor visades att kroppsvikten ökade signifikant (med 2,1 kg) (29). Även den fettfria massan ökade signifikant (1,1 kg). Forskarna fann också en signifikant förbättrad handstyrka och maximal arbetsförmåga (peak load). Studien visade också att intaget av ”vanlig mat” minskade som en följd av kosttillskottet. Den totala ökningen i energiintag blev 440 kcal (1 830 kJ). I en dubbelblind, randomiserad kontrollerad prövning av ett kolhydratrikt kosttillskott (570 kcal [2 380 kJ]) på 85 patienter under ett sju veckors rehabiliteringsprogram i öppenvården, gick placebogruppen ned i vikt (0,58 kg) medan de som fick aktiv substans ökade i vikt (0,63 kg) (skillnad mellan grupperna,  $p = 0,004$ ) (30). Hos patienter med BMI > 19 kg/m<sup>2</sup> sågs en signifikant förbättring i gångtestresultat i den aktiva gruppen, jämfört med placebogruppen.

Den optimala studien av nutritionsbehandling vid undernäring och KOL är ännu inte gjord. Inte heller någon studie på om viktnedgång vid KOL går att förebygga med nutritionsbehandling finns publicerad. Det är viktigt att minnas att brist på bevis inte är det samma som brist på effekt. Därför är det inte självklart att en behandling utan bevisad effekt skall upphöra. Givetvis skall behandlingsmetoder med visad effekt prioriteras, men ibland kan det saknas studier inom ett område. Om en metod förefaller rationell utifrån

kliniska erfarenheter och teoretiska överväganden kan det vara skäl för att fortsätta behandlingen.

Detta förutsätter givetvis att den inte är förenad med risker eller bieffekter. Samtidigt bör detta ses som ett område där forskning bör prioriteras. Dokumentation av resultat i det kliniska arbetet kan vara en viktig del i att dokumentera beprövad erfarenhet. Vissa behandlingar kan också vara uppenbart livräddande och självklara så att forskning är omotiverad, t.ex. att stoppa en blödning för att förhindra att patienten förblöder, eller åtgärder som hjälper patienten klara grundläggande behov som att äta, dricka och sova. Här kan istället forskning vara motiverad för att utvärdera vilken metod som mest effektivt stoppar en blödning eller mest effektivt stimulerar patienten att dricka och upprätthålla vätskebalansen. I väntan på fler och studier med högre kvalitet tycks det finnas fog för att påstå följande:

### Slutsats 3

- a) Hos patienter med KOL som uppvisar vikt-förlust skall nutritionsutredning genomföras och eventuell nutritionsbehandling startas upp.
- b) Nutritionsbehandlingen bör omfatta en bredare insats än enbart införande av kosttillskott samt dokumenteras och följas upp.
- c) Nutritionsbehandling bör kombineras med fysisk träning.

### Omvärldsbevakning

“The pulmonary rehabilitation programme includes exercise training, education, psychosocial/behavioural intervention, nutritional therapy, outcome assessment and promotion of long-term adherence to the rehabilitation recommendations” (31).

“Nutritional screening is recommended in the assessment of COPD. Simple screening can be based on measurements of BMI and weight change. Patients are considered underweight (BMI < 21 kg/m<sup>2</sup>; age > 50 yrs), normal weight (BMI 21–25 kg/m<sup>2</sup>), overweight (BMI 25–30 kg/m<sup>2</sup>) or obese (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>). Criteria to define weight loss are weight loss > 10 % in the past 6 months or > 5 % in the past month” (31).

“Caloric supplementation intervention should be considered for the following conditions: a BMI less than 21 kg/m<sup>2</sup>, involuntary weight loss of more than 10 % during the last 6 months or more than 5 % in the past month, or depletion in FFM or lean body mass.

Nutritional supplementation should initially consist of adaptation in the patient's dietary habits and the administration of energy-dense supplements” (32).

“These early intervention studies did not assess the ratio of fat mass to FFM. In most outpatient settings, however, nutritional supplementation alone has not

been successful in inducing significant weight gain. Several factors may contribute to this, including a reduction in spontaneous food intake, suboptimal implementation of nutritional supplements in daily meal and activity pattern, portion size and macronutrient composition of nutritional supplements, and the presence of systemic inflammation” (32).

“*Practice guideline:* Pulmonary rehabilitation programs should address body composition abnormalities, which are frequently present and underrecognized in chronic lung disease.

Intervention may be in the form of caloric, physiologic, pharmacologic, or combination therapy” (32).

## Referenser

- Vandenbergh E, Van de Woestijne KP, Gyselen A. Weight changes in the terminal stages of chronic obstructive pulmonary disease. Relation to respiratory function and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:556–66.
- Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc [B]* 1972;34:187–220.
- Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, et al. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1435–8.
- Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, et al. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:961–6.
- Schols AM, Slangen J, Volovics L, et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791–7.
- Maru S, van der Schouw YT, Gimbrele CH, et al. Body mass index and short-term weight change in relation to mortality in Dutch women after age 50 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:231–6.
- Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002;20:539–44.
- Cotes JE. Prognostic and therapeutic implications of deranged pulmonary function. *Proc R Soc Med* 1962;55:454–6.
- Wilson NL, Wilson RHL, Farber SM. Nutrition in pulmonary emphysema. *J Am Diet Assoc* 1965;45:530–6.
- Hunter AM, Carry MA, Larsh HW. The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:376–81.
- Openbrier DR, Irwin MM, Rogers RM, et al. Nutritional status and lung function in patients with emphysema and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1983;83:17–22.
- Engelen MP, Schols AM, Baken WC, et al. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994;7:1793–7.
- Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151–6.
- Sjölander J, Danielsson M, Andersson C, et al., Nutrients-situationen på ett universitetssjukhus – en ögonblicksbild., in Riksstämman. 2007: Stockholm.
- Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:809–13.
- Mador MJ. Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:787–9.
- Slinde F, Grönberg AM, Engström CP, et al. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005;99:1004–9.
- Lerario MC, Sachs A, Lazaretti-Castro M, et al. Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: which method to use in clinical practice? *Br J Nutr* 2006;96:86–92.
- Schols AM, Broekhuizen R, Welting-Scheepers CA, et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82:53–9.
- Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:79–83.
- Wouters EF. Muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease: to bother and to measure! *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:4–5.
- Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med* 2003;114:10–4.
- Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, et al. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int* 2007;18:1197–202.
- Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001;68:259–70.
- Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, et al. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1563–6.
- Slinde F, Grönberg AM, Engström CP, et al. Individual dietary intervention in patients with COPD during multidisciplinary rehabilitation. *Respir Med* 2002;96:330–6.
- Ferreira I, Brooks D, Lacasse Y, et al. Nutritional intervention in COPD: a systematic overview. *Chest* 2001;119:353–63.
- Cai B, Zhu Y, Ma Y, et al. Effect of Supplementing a High-Fat, Low-Carbohydrate Enteral Formula in COPD Patients. *Nutrition* 2003;19:229–32.
- Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, et al. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2003;19:120–7.
- Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, et al. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58:745–51.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932–46.
- Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390–413.

# Fysisk träning vid KOL

Margareta Emtner

## Bakgrund

Personer med KOL har förutom en lungfunktionsnedsättning också nedsatt kardiovaskulär kapacitet och skelettmuskeldysfunktion (1,2). Detta medför ofta en försämrad hälsorelaterade livskvalitet, nedsatt fysisk aktivitetsnivå (3) samt begränsningar i dagligt liv. En låg fysisk aktivitetsnivå ökar risken för att få sjukdomar såsom hjärt-kärlsjukdomar, typ 2-diabetes, osteoporos, obesitas och cancer. Farmakologisk terapi har en begränsad påverkan på ovanstående tillstånd (4).

## Effekter av fysisk träning

Rädslan för att vara fysiskt aktiv minskar och den fysiska aktivitetsnivån ökar efter en rehabiliteringsperiod som omfattar fysisk träning (5). Om den fysiska träningen varit på en måttlig till hög intensitetsnivå ökar den fysiska kapaciteten, och den ökar mer hos dem som tränat på en hög nivå (6). Den aeroba uthålligheten förbättras i snitt 87 %, den maximala arbetsförmågan 18 % och syreupptagningsförmågan 11 % (7). Minutventilation, hjärtfrekvens, dyspné, blodlaktatnivå samt hyperinflation sjunker för samma arbete (6,8,9,10). I skelettmuskulaturen ökar de oxidativa enzymerna (11) och syreextraktionen förbättras (12). Styrketräning för benen förbättrar muskelstyrkan och muskeluthålligheten (13,14) samt förbättrar den aeroba kapaciteten (15,16). Kombinationen farmaka (tiotropium) och fysisk träning ger större effekt än endast träning (17) och testosteron i kombination med styrketräning ger större effekt än endast testosteron eller endast styrketräning (13). Dessutom har det visats att personer med KOL som har en hög syreupptagningsförmåga (18) eller går långt på sexminuters gångtest (19) har en lägre mortalitet än de som har en låg syreupptagningsförmåga respektive kort gångsträcka.

## Rekommendationer om fysisk aktivitet

Varje individ bör vara fysiskt aktiv på en måttlig intensitetsnivå under minst 30 minuter per dag minst fem dagar per vecka för att bibehålla en god hälsa (20,21). Det kan vara vardagliga aktiviteter såsom promenader, att gå i trappor, dammsuga med mera.

## Rekommendationer om fysisk träning

Patienter i en stabil fas av sjukdomen förbättras i samma utsträckning oberoende av om de har en lätt,

måttlig eller svår KOL (22). Även patienter med akut exacerbation är lämpliga kandidater för fysisk träning (23). Före träningen bör patientens arbetsintolerans identifieras och lämplig medicinsk behandling, inklusive bronkdilaterande behandling, sättas in. Den fysiska träningen bör omfatta konditionsträning, styrketräning och rörlighetsträning. Träningen bör ske två till tre gånger per vecka, 30–90 minuter per tillfälle och under minst åtta till tio veckor. Längre träningsperioder ger bättre resultat och ska därför eftersträvas (7).

Personer som är i ett stabilt tillstånd (kardiellt, pulmonellt och metabolt) kan delta i valfri träning. De med kardiell begränsning bör rekommenderas aerob träning på en låg intensitetsnivå, dynamisk uthållighetsstyrketräning eller endast rörlighetsträning. Inicialt bör träningen vara övervakad. Lämpliga träningsformer är cykelträning, gångträning samt land- eller vattengymnastik. KOL-patienter som deltar i organiserad, övervakad träning förbättras i större utsträckning än de som tränar hemma, beroende på att de känner sig trygga under träningen och därför också kan, vågar och orkar träna på en högre nivå (2).

Efter den övervakade träningen bör patienterna slussas till träning i andra former, exempelvis anpassad träning genom patientorganisationer, vanlig ”frisk träning” eller recept på fysisk aktivitet (FaR). För vissa patienter kan det dock vara svårt att slussa till annan verksamhet på grund av att de är för sjuka. Dessa patienter bör erbjudas fortsatt träning inom sjukvårdens regi.

## Konditionsträning

Konditionsträning kan ske på en måttlig till hög intensitetsnivå (60–80 % av maximal kapacitet), vilket motsvarar 4–6 på Borgs 0–10-skala och 12–16 på Borgs 6–20-skala (7). Kontinuerlig träning är vanligast, men intervallträning är ett mycket gott alternativ, eftersom ventilationen kan sänkas med upp till 20 % jämfört med kontinuerlig träning på samma nivå (24). Intervallträningen kan ske i perioder mellan 30 sekunder och 2–3 minuter och bör ha en intensitet på 70–100 % av maximal kapacitet. Vid intervallträning kan högre träningsintensitet nås med lägre grad av dyspné (25) och hyperinflation (24,26). Inga stora skillnader i fysiologiska träningseffekter finns mellan de två träningsformerna (27).

## Styrketräning

För patienter med svår dyspné är dynamisk styrketräning en lämplig träningsform, eftersom belastningen på ventilationen är liten. Cirka åtta repetitioner av varje övning rekommenderas i två till tre set och på en belastning av 70 % av 1 RM (1 RM = 1 Repetition Maximum, det vill säga den belastning som kan utföras en gång) (14,28). Intensiteten kan förändras genom att variera belastning, antal repetitioner, antal omgångar eller vilotiden mellan omgångarna. Både träning i syfte att öka muskelstyrkan (få repetitioner, hög belastning) och muskeluthålligheten (många repetitioner och låg belastning) är värdefullt (29).

## Träning med extra syrgas

Extra syrgas bör ges till patienter som sjunker i syrgasmättnad ( $\text{SaO}_2 < 90\%$ ) under träningen eller som har stora svårigheter att klara av träningen (30). Extra syrgas bidrar till att träningsintensiteten kan ökas. Enligt internationella och nationella styrdokument bör extra syrgas ges i sådan mängd att saturationen bibehålls på cirka 90 %. Man bör dock eftersträva att minska, eller helt ta bort, den extra syrgastillförseln när patienten förbättrat sin fysiska förmåga. För att minska sänkningen i saturation kan träningen ske på en lägre intensitetsnivå eller i intervaller. Det är framför allt patienter med  $\text{FEV}_1$ -värden  $< 50\%$  av förväntat värde (31) samt patienter som har akut effekt av extra syrgas som har störst effekt av extra syrgas under fysisk träning (30). Den extra syrgasen har visats minska ansträngningsutlöst pulmonell hypertension (31).

## Träning vid undervikt

Underviktiga patienter (Body Mass Index, BMI  $< 21 \text{ kg/m}^2$ ) eller patienter som haft en negativ viktutveckling under det senaste halvåret (viktnedgång  $\geq 10\%$ ) bör rekommenderas kosttillskott i samband med fysisk träning, för att den perifera muskelstyrkan och den aeroba kapaciteten ska kunna öka (2).

## Utvärdering av fysisk träning

Den fysiska träningen bör följas upp och utvärderas. Arbetsförmågan följs bäst med standardiserade, funktionella uthållighetstest (18,32). Sex minuters gångtest (33,34), tolv minuters gångtest (35) eller Endurance Shuttle Walking Test (ESWT) (36) används lämpligen. Under testen bör mätning av hjärtfrekvens, blodtryck, syrgasmättnad (saturation), skattning av andfåddhet och bentrötthet ske. Ofta sjunker saturationen under rekommenderat värde (88–90 %) vid testet. Detta är dock inte särskilt kritiskt, eftersom testtiden är förhållandevis kort.

Det så kallade BODE-indexet kan också rekommenderas (37). Det är ett multidimensionellt instrument och omfattar mätning av BMI (B), obstruktivitet,  $\text{FEV}_1$  (O), dyspné (D) och fysisk kapacitet (exercise, E).

## Patienturval

Enligt WHO:s konsensusdokument för behandling vid KOL, Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), skall alla personer med KOL, som har ett  $\text{FEV}_1 < 80\%$  av förväntat värde och som har en nedsatt fysisk förmåga och livskvalitet erbjudas rehabilitering (2,7).

## Referenser

1. ATS. Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;159(4):s1–s40.
2. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006;173(12):1390–413.
3. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;171(9):972–7.
4. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19(2):209–16.
5. Bendstrup KE, Ingemann Jensen J, Holm S, et al. Out-patient rehabilitation improves activities of daily living, quality of life and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10(12):2801–6.
6. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, et al. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *The American review of respiratory disease* 1991;143(1):9–18.
7. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, et al. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;172(1):19–38.
8. Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, et al. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997;155(5):1541–51.
9. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 1997;155:555–61.
10. Porszasz J, Emtner M, Goto S, et al. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest* 2005;128(4):2025–34.
11. Maltais F, Simard AA, Simard C, et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996;153(1):288–93.
12. Sala E, Roca J, Marrades RM, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(6):1726–34.
13. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004;170(8):870–8.
14. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002;19(6):1072–8.
15. Clark CJ, Cochrane L, Mackay E. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur Respir J* 1996;9(12):2590–6.
16. Simpson K, Killian K, McCartney N, et al. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992;47(2):70–5.

17. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127(3):809–17.
18. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007;29(1):185–209.
19. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23(1):28–33.
20. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116(9):1081–93.
21. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and science in sports and exercise* 2007;39(8):1435–45.
22. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, et al. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;160(4):1248–53.
23. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, et al. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality – a systematic review. *Respiratory research* 2005;6:54.
24. Sabapathy S, Kingsley RA, Schneider DA, et al. Continuous and intermittent exercise responses in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004;59(12):1026–31.
25. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002 Jul;20(1):12–9.
26. Vogiatzis I, Nanas S, Kastanakis E, et al. Dynamic hyperinflation and tolerance to interval exercise in patients with advanced COPD. *Eur Respir J* 2004;24(3):385–90.
27. Arnardottir RH, Boman G, Larsson K, et al. Interval training compared with continuous training in patients with COPD. *Respiratory medicine* 2006 Dec 22.
28. Ortega F, Toral J, Cejudo P, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166(5):669–74.
29. Storer T. Exercise in chronic pulmonary disease: resistance exercise prescription. *MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE* 2001;33(7):S680–S6.
30. Emtner M, Porszasz J, Burns M, et al. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003;168(9):1034–42.
31. Fujimoto K, Matsuzawa Y, Yamaguchi S, et al. Benefits of oxygen on exercise performance and pulmonary hemodynamics in patients with COPD with mild hypoxemia. *Chest* 2002;122(2):457–63.
32. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001;119(1):256–70.
33. Guyatt G, Sullivan M, Thompson P, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985;132:919–32.
34. ATS. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166(1):111–7.
35. McGavin C, Groupt S, McHarty G. 12-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976;1:822–3.
36. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(3):213–22.
37. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J* 2004;350(10):1005–12.

---

# Biverkningsnytt

## Ökat antal fall av laktatacidos under behandling med metformin

Under de senaste sju till åtta åren har antalet förfrågningar till Giftinformationscentralens telefonjour rörande kroniska intoxikationer med metformin mångdubblats. I de flesta fall har komplikationen uppstått under pågående normaldosering. Det är viktigt att ta hänsyn till denna risk vid metforminbehandling av diabetiker.

Läkemedelsverket har under åren fått in ett 80-tal spontana biverkningsrapporter om laktatacidos där den troliga orsaken varit metformin, varav de allra flesta rapporterna kommit in sedan 2000. Ökningen av antalet rapporter rörande laktatacidos där orsaken misstänkts vara metformin speglar sannolikt främst den ökade användningen av läkemedlet under tidsperioden, men en reell ökning av antalet fall kan inte uteslutas. Det är därför viktigt att hänsyn tas till denna risk vid metforminbehandling av diabetiker, särskilt som det finns välkända faktorer som ökar risken för denna allvarliga komplikation. Av fallen Läkemedelsverket fått rapport om ledde 41 till döden. Av dessa bedömdes 34 bero på metformin.

### Försämrad njurfunktion viktig riskfaktor

Risken för laktatacidos uppkommer framför allt då njurfunktionen är nedsatt. Detta kan uppstå efter bara några dagars dehydrering, till exempel i samband med en akut gastroenterit. Njurfunktionsnedsättningen leder till försämrad utsöndring av metformin som ackumuleras och kan medföra en laktatacidos med svår allmänpåverkan och risk för dödlig utgång. Detta tillstånd kräver full intensivvård för att hävas. Andra riskfaktorer som diskuterats har varit hög ålder (> 80 år) samt alkoholism. Personer med försämrad leverfunktion anses vara känsligare för acidos.

Andra läkemedel som ofta bidragit till njurpåverkan hos de metforminbehandlade patienterna i de

spontanrapporter som Läkemedelsverket fått, har varit diuretika, ACE-hämmare eller andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, njurskadande röntgenkontrastmedel och NSAID.

Läkemedelsverket vill därför påminna om att metformin är kontraindicerat redan vid lätt sänkt njurfunktion. I produktinformationen anges att det är kontraindicerat redan vid kreatininclearance på 60 mL/min eller vid S-kreatinin på 135 µmol för män samt 110 µmol för kvinnor.

### Viktigt med informerade patienter

Även om risken för allvarlig laktatacidos vid metforminbehandling torde vara välkänd inom läkarkåren, söker patienten oftast inte sjukvård förrän symtomen hunnit bli långt gångna. De initiala varningssignalerna är diffusa och patienten har oftast tagit sin medicin som ordinerat. Det är därför viktigt att patienterna själva är medvetna om risken för att denna biverkan kan uppstå. Ett konkret råd till patienter som står på metformin är att de vid mag-tamsjukdom som gör att de får svårt att inta fast eller flytande föda under mer än ett dygn, bör kontakta sin doktor, vårdcentral eller söka akut. Att ställa diagnosen på sjukhus är heller inte alltid så lätt varför behandlingen ibland kan bli fördröjd trots att patienten sökt hjälp. Därför är det viktigt att undersöka patienterna med avseende på blodglukos, syra-basstatus, laktat, elektrolyter och S-kreatinin. Även kontroll av S-metformin kan behöva utföras.

# Allvarliga leverbiverkningar kopplas till kosttillskottet Fortodol

Läkemedelsverket varnar för det örtbaserade kosttillskottet Fortodol som sålts i Sverige sedan 2004. Preparatet har visat sig innehålla läkemedelssubstansen nimesulid och misstänks ligga bakom dödsfall och fall av leversvikt i Sverige och Norge. Läkemedelsverket uppmanar både sjukvården och konsumenterna att rapportera eventuella ytterligare fall av misstänkta biverkningar inklusive leverbiverkningar i samband med intag av Fortodol.

Den 25 februari gick Läkemedelsverket ut med en varning för kosttillskottet Fortodol. Anledningen var flera fall av leverpåverkan hos svenska och norska patienter som tagit Fortodol och att laboratorieanalys visat på innehåll av läkemedelssubstansen nimesulid i två av nio analyserade burkar.

## Dödsfall till följd av leversvikt

Läkemedelsverket hade fått kännedom om fyra fall av leverpåverkan hos svenska patienter som tagit Fortodol. I ett fall ledde akut leversvikt till att patienten dog. Den norska läkemedelsmyndigheten känner till fem fall av leverpåverkan, varav ett dödsfall, där tidssamband fanns med intag av Fortodol. Det är tidigare känt att läkemedelssubstansen nimesulid kan ge leverskador. I varningen uppmanade Läkemedelsverket patienter/konsumenter att omedelbart avsluta behandling med Fortodol och söka kontakt med sjukvården vid symtom på leverpåverkan.

Sedan varningen publicerades har Läkemedelsverket fått rapporter om ytterligare fall av leverpåverkan med tidssamband med intag av Fortodol. Rapporterna har kommit från såväl konsumenter av preparatet

som från sjukvården. Analys pågår av nya prover som har sänts in. Läkemedelsverket kommer att publicera en sammanfattning av det fortsatta händelseförloppet inklusive fallbeskrivningar och analysresultat.

Läkemedelsverket uppmanar också fortsättningsvis sjukvården (såväl som konsumenter) att rapportera eventuella ytterligare fall av misstänkta biverkningar inklusive leverbiverkningar i samband med intag av Fortodol.

## Innehåller NSAID-substans

Kosttillskottet Fortodol, som har sålts bland annat på internet och i hälsokostbutiker, uppges hjälpa mot ledbesvär, muskelbesvär och huvudvärk. Enligt innehållsförteckningen bygger medlet på gurkmeja och aminosyran fenylalanin. Substansen nimesulid, som påträffades vid analys, är en NSAID-substans som aldrig har godkänts som läkemedel i Sverige. I de EU-länder där nimesulid är godkänt som läkemedel rekommenderas enbart korttidsbehandling med förskrivning av maximalt 30 doser. Fortodol har sålts i förpackningar om upp till 100 kapslar. Det har inte varit godkänt som naturläkemedel.

Läs de senaste biverkningsnyheterna på  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)





## Försäljningstillståndet för Raptiva återkallas tills vidare

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA rekommenderar att försäljningstillståndet för Raptiva (efalizumab) återkallas tills vidare.

Nyttan med Raptiva (efalizumab) överväger inte de risker som behandlingen innebär. Det konstaterar CHMP, den vetenskapliga kommittén vid Europas läkemedelsmyndighet, EMEA. EMEA rekommenderar därför att försäljningstillståndet för Raptiva återkallas tills vidare.

Raptiva godkändes i Europa 2004 för behandling av patienter med måttlig till svår kronisk plack-psoriasis som inte tål eller inte har effekt av annan systemisk behandling såsom ciklosporin, metotrexat och PUVA (psoralenbehandling). Det är särskilt risken för att utveckla progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) men även andra allvarliga biverkningar såsom till exempel encefalit och svår infektion som vägts in i beslutet. Efter att ha granskat alla tillgängliga data för såväl effekt som säkerhet konstaterar CHMP att

- Raptivas effekt är måttlig.
- utöver PML förknippas Raptiva med andra allvarliga biverkningar, inklusive Guillain-Barré och Miller-Fishers syndrom, encefalit, encefalopati, meningit, sepsis och opportunistiska infektioner.

- dokumentationen inte är tillräcklig för att stödja att användningen begränsas till patienter som inte har effekt eller inte kan använda alternativa behandlingar såsom TNF-alfa-blockerare.

Förskrivare bör inte förskriva ytterligare recept på Raptiva, utan istället överväga annan behandling för patienter som står på läkemedlet. Patienter som behandlas med Raptiva bör kontrolleras med avseende på neurologiska symtom samt tecken på infektion. Förskrivare har kontaktats direkt via brev med ytterligare information.

Patienter som behandlas med Raptiva skall inte avbryta sin behandling utan att ha diskuterat med behandlande läkare hur detta bäst skall ske och vilken annan behandling som är aktuell.

I Sverige behandlades under 2008 knappt 200 patienter med Raptiva.

## Brev till hälso- och sjukvården på Läkemedelsverkets webbplats

Nya säkerhetsdata om läkemedel meddelas i vissa fall till hälso- och sjukvårdspersonal genom att läkemedelsföretag skickar ut direktadresserade brev i samråd med Läkemedelsverket. Brev utskickade efter januari 2009 finns nu publicerade i ett arkiv på Läkemedelsverkets webbplats ([www.lakemedelsverket.se/dhpc](http://www.lakemedelsverket.se/dhpc)).

Breven kallas för Direct Healthcare Professional Communication (DHPC). Tidigare användes begreppet "Dear Doctor Letter".

DHPC innehåller information om nya säkerhetsdata av väsentlig betydelse. Utskicket beslutas vanligtvis vid diskussioner mellan europeiska myndigheter och läkemedelsföretaget. Man eftersträvar att utskicket ska göras samtidigt i samtliga EU-länder.

Vilka målgrupper brevet skickas ut till varierar med problemställningen. Vanliga mottagare är läkare, sjukhusapotekare och apotek.

TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, är den myndighet som beslutar vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska subventioneras av samhället. Besluten fattas av en nämnd som finns inom myndigheten. Nämnden består av en ordförande och tio ledamöter. Ledamöterna har tillsammans en bred medicinsk, såväl praktisk som vetenskaplig, och hälsoekonomisk kompetens. Två av ledamöterna har erfarenhet från brukargrupper.

## Prispress på prostataläkemedel

TLV:s pågående granskning av läkemedel mot prostatabesvär har lett till prissänkningar på alfa-receptorblockerare. Det innebär att kostnaden för samhället och patienterna sänks med 74 miljoner kronor per år.

Prisskillnaderna för behandling med alfa-receptorblockerare mot prostatabesvär har visat sig vara stora. Den billigaste behandlingen kostade bara en tiondel av den dyraste, trots att de har likvärdiga effekter. TLV har därför satt ett pristak för behandling med alfa-receptorblockerare.

För att inte uteslutas ur högkostnadsskyddet har flera läkemedelsföretag valt att sänka priset på sina originalläkemedel. Xatral OD har sänkt sitt pris från 8,45 kronor till 3 kronor per tablett och Alfacil BPH från 7,80 kronor till 3 kronor per tablett.

Hela granskningen av läkemedel mot inkontinens och prostatabesvär presenteras i december 2009. Mer information finns på [www.tlv.se/pros](http://www.tlv.se/pros)

## Genomgången av läkemedel vid blodfetterrubbingar

Den 12 februari presenterade TLV genomgången av läkemedel vid blodfetterrubbingar. Granskningen leder till att flera läkemedel får förändrad subventionsstatus. Sammantaget kan besluten frigöra 170 miljoner kronor per år.

TLV:s granskning visar att förskrivningen av läkemedel vid blodfetterrubbingar kan bli mer kostnadseffektiv. Den dyraste statinen inom högkostnadsskyddet kostar upp till 20 gånger mer än behandling med generiskt simvastatin, trots att båda läkemedlen har likvärdig effekt.

Rapporten i sin helhet, sammanfattning och faktablad finns på [www.tlv.se/blodfett](http://www.tlv.se/blodfett). Den kan också beställas från [registrator@tlv.se](mailto:registrator@tlv.se)

## Beslut i samband med TLV:s genomgång av läkemedel vid blodfetterrubbingar

Samtliga beslut gäller från och med den 1 juni 2009 och har fattats i samband med genomgången av läkemedel vid blodfetterrubbingar.

**Crestor 5 mg** förlorar sin subvention. Andra styrkor får begränsad subvention vid nyinsättning och subventioneras endast om patienten provat generiskt simvastatin och inte har uppnått behandlingsmålet.

**Lipitor 10 mg** förlorar sin subvention. Andra styrkor får begränsad subvention vid nyinsättning och subventioneras endast om patienten provat generiskt simvastatin och inte har uppnått behandlingsmålet.

TLV har infört en pristolerans som rymmer både pravastatin och simvastatin. Originalläkemedlen **Pravachol** och **Zocord** förlorar därmed sin subvention på grund av att de inte är kostnadseffektiva i förhållande till generiska alternativ.

**Lescol** och **Lescol Depot** förlorar sin subvention på grund av att de inte är kostnadseffektiva i jämförelse med generiskt simvastatin.

**Ezetrol** subventioneras endast om generiskt simvastatin har provats och patienten inte har uppnått behandlingsmålet, eller om patienten inte tål statiner.

**Questran** och **Questran Loc** är inte kostnadseffektiva i förhållande till Lestid och subventioneras därför inte vid blodfetterrubbingar. TLV har inte provat om Questran och Questran Loc är kostnadseffektiva vid användning mot diarré och klåda. Läkemedlen behåller sin subvention för dessa indikationer.

## Övriga subventionsbeslut

### Acetylcystein BioPhausia beviljas prishöjning

Eftersom TLV bedömer att det inte finns någon annan likvärdig behandling har Acetylcystein BioPhausia beviljats ett högre pris från och med den 24 februari 2009.

**Citodon stolpiller beviljas prishöjning**

Stolpillren Citodon, Citodon forte och Citodon minor får ett högre pris från och med den 25 februari 2009. TLV bedömer att det inte finns någon annan likvärdig behandling. För att säkerställa att produkten även i fortsättningen finns kvar på marknaden beviljar TLV en prishöjning. Beslutet gäller från och med den 25 februari 2009.

**Licensläkemedlet Dexamethason Galepharm beviljas subvention**

Dexamethason Galepharm (dexametason) är ett licensläkemedel som, liksom Dexacortal tabletter, innehåller dexametason. För samtliga styrkor och förpackningar med Dexamethason Galepharm blir behandlingskostnaden lägre än med Dexacortal. Dexamethason Galepharm beviljas därför subvention när det skrivs ut som licensläkemedel. Beslutet gäller från och med den 4 mars 2009.

**Digoxin BioPhausia beviljas prishöjning**

Eftersom TLV bedömer att det inte finns någon annan likvärdig behandling beviljas Digoxin BioPhausia ett högre pris från och med den 24 februari 2009.

**Neurobloc ingår i högkostnadsskyddet**

Ofrivilliga ryckningar och muskelkramper i nacke och hals är symtom som sjukdomen cervikal dystoni medför. Neurobloc för behandling av cervikal dystoni beviljas subvention. Beslutet gäller från och med den 4 februari 2009.

**Nutrineal Clear-Flex beviljas inte subvention**

Nutrineal PD4 1,1 % Aminosyror Clear-Flex är en peritonealdialysvätska som är en vidareutveckling av läkemedlet Nutrineal PD4 1,1 % Aminosyror. Företaget har inte kunnat visa några hälsoekonomiska fördelar som kan motivera det högre priset. Av denna anledning beviljas Nutrineal Clear-Flex inte subvention. Beslutet gäller sedan den 3 mars 2009.

**Panodil Zapp subventioneras inte**

Panodil Zapp är en ny form av Panodil filmdragerade tabletter, som ger en snabb smärtlindring jämfört med vanliga tabletter med paracetamol. Däremot ger brustabletter snabbare lindring än Panodil Zapp. Då likvärdiga och billigare alternativ till Panodil Zapp redan ingår i högkostnadsskyddet beviljar TLV inte produkten subvention.

**Teovent rektallösning beviljas prishöjning**

Teovent rektallösning används bland annat vid akut

behandling av astma hos små barn, i de fall andra läkemedel inte ger tillräcklig effekt. TLV bedömer att det inte finns någon annan jämförbar behandling för dessa patienter. För att säkerställa att Teovent rektallösning även i fortsättningen ska finnas kvar på marknaden beviljar TLV en prishöjning från och med den 24 februari 2009.

**Xatral mot prostataförstoring tas ut ur högkostnadsskyddet**

TLV bedömer att behandling med Xatral inte är kostnadseffektiv i jämförelse med generiska preparat. Xatral ingår därför inte i högkostnadsskyddet från och med den 1 juni 2009. Xatral OD ingår dock fortfarande i högkostnadsskyddet.

**Snabbguide till TLV:s beslut****Beviljas generell subvention**

**Licensläkemedlet Dexamethason Galepharm** beviljas subvention från och med den 4 mars 2009.

**Neurobloc för behandling av cervikal dystoni** subventioneras från och med den 4 februari 2009.

**Beviljas begränsad subvention**

**Crestor 10 mg, 20 mg, 40 mg** subventioneras vid nyinsättning endast om patienten provat generiskt simvastatin och inte har uppnått behandlingsmålet. Beslutet gäller från och med den 1 juni 2009.

**Ezetrol** subventioneras endast om patienten har provat simvastatin och inte uppnått behandlingsmålet, eller om det konstateras att patienten inte tål statiner. Beslutet gäller från och med den 1 juni 2009.

**Lipitor 20 mg, 40 mg och 80 mg** subventioneras vid nyinsättning endast om patienten har provat generiskt simvastatin och inte har uppnått behandlingsmålet. Beslutet gäller från och med den 1 juni 2009.

**Questran** subventioneras inte vid blodfettsubbningar (subventionen kvarstår för indikationerna diarré och klåda). Beslutet gäller från och med den 1 juni 2009.

**Questran Loc** subventioneras inte vid blodfettsubbningar (subventionen kvarstår för indikationerna diarré och klåda). Beslutet gäller från och med den 1 juni 2009.

**Beviljas inte subvention**

**Nutrineal Clear-Flex** beviljas inte subvention. Beslutet fattades den 3 mars 2009.

**Panodil Zapp** subventioneras inte. Beslutet fattades den 16 februari 2009.

**Utträde ur förmånerna**

**Crestor 5 mg** förlorar sin subvention från och med den 1 juni 2009.

**Lipitor 10 mg** förlorar sin subvention från och med den 1 juni 2009.

**Lescol** förlorar sin subvention från och med den 1 juni 2009.

**Lescol Depot** förlorar sin subvention från och med den 1 juni 2009.

**Pravachol** förlorar sin subvention från och med den 1 juni 2009.

**Xatral** för behandling av godartad prostataförstoring utesluts från och med den 1 juni 2009.

**Zocord** förlorar sin subvention från och med den 1 juni 2009. Zocord 80 mg (49 st) får fortsatt subvention.

**Beviljas prishöjning**

**Acetylcystein BioPhausia** beviljas prishöjning från och med den 24 februari 2009.

**Citodon stolpiller** beviljas prishöjning från och med den 25 februari 2009.

**Digoxin BioPhausia** beviljas prishöjning från och med den 24 februari 2009.

**Teovent rektallösning** beviljas prishöjning från och med den 24 februari 2009.

**Prenumerera på nyheter om läkemedel och tandvård via e-post**

Du kan prenumerera på nyheter om läkemedel och tandvård från TLV.

Gå in på [www.tlv.se](http://www.tlv.se) och välj Nyhetsbrev i vänstermarginalen. Välj prenumerera och du kommer att få nyheter från TLV till din e-postadress om de beslut vi fattar om läkemedel och tandvård.

**De nya läkemedelsförmånerna**

– ett produktinriktat system med två subventionsmöjligheter.

- Generell subvention innebär att ett läkemedel är subventionerat för hela det godkända användningsområdet.
- Begränsad subvention innebär att ett läkemedel bara är subventionerat för ett visst användningsområde.

För dessa sidor ansvarar TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.  
Kontakt: Cecilia Hultin, Box 55, 171 11 Solna  
Telefon: +46 8 56 84 20 88, e-post: [Cecilia.Hultin@tlv.se](mailto:Cecilia.Hultin@tlv.se), [www.tlv.se](http://www.tlv.se)

**TLV**

# Letar du efter något?

**Du vet väl att samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket sedan 2001 finns tillgängliga på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)**



Välj "Om Läkemedelsverket", "Publikationer".

**Adresskällor: LV:s adressregister samt Cegedim AB**

## HAR DU ÄNDRAT ADRESS?

Är adressen fel ber vi dig klippa ur etiketten med den gamla adressen och skicka den tillsammans med din nya adress till Läkemedelsverket, Informationsskriften, Box 26, 751 03 Uppsala eller skicka e-post till [tidningsredaktion@mpa.se](mailto:tidningsredaktion@mpa.se)