

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

– behandlingsrekommendation

Sammanfattning

Den 25–26 november 2014 arrangerade Läkemedelsverket ett expertmöte för att uppdatera behandlingsrekommendationerna för astma och KOL, vilka publicerades 2007 respektive 2009. Sedan dessa publicerades har det tillkommit nya läkemedel för behandling av obstruktiv lungsjukdom och även ny evidens för de befintliga behandlingarna. En uppdaterad behandlingsrekommendation för astma publicerades på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se, i maj 2015 samt i nummer 3:2015 av *Information från Läkemedelsverket*. De nya rekommendationerna för läkemedelsbehandling av KOL baseras på de bakgrundsdokument som publiceras tillsammans med behandlingsrekommendationen samt på de vetenskapliga underlag om läkemedelsbehandling av KOL, som tagits fram av Socialstyrelsen i samband med arbetet med de nationella riktlinjerna för astma och KOL. Rekommendationer för situationer där evidens saknas eller är otillräckligt baseras på konsensus i expertgruppen.

Inledning

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är en inflammatorisk luftrörs- och lungsjukdom, som oftast är en följd av mångårig tobaksrökning. Den karakteriseras av kronisk luftvägsobstruktion, som manifesterar sig som sänkt FEV₁/FVC-kvot vid spirometri efter bronkdilatation. Sjukdomens progression, mätt som årlig försämring av FEV₁, 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 kronisk och lungfunktionen uppnår aldrig förväntade normalvärden, vare sig spontant eller efter behandling. Samsjuklighet med andra tillstånd, framför allt hjärt-kärlsjukdomar, är vanlig.

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

Astma är den viktigaste differentialdiagnosen. Liksom vid astma kan det vid KOL föreligga en varierande och med läkemedel påverkbar luftvägsobstruktion, även om variationen vanligtvis är mindre vid KOL än vid astma. Enstaka individer, särskilt rökande astmapatienter, kan ha en kombination av KOL och astma, ett tillstånd som brukar kallas astma-KOL-överlappning (*asthma-COPD overlap*, ACOS).

Kronisk bronkit

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, då andra sjukdomstillstånd med liknande symtombild har uteslutits. 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/-hyperplasi i centrala bronker och medför ökad risk för exacerbationer. Kronisk bronkit vid KOL är associerat med försämrad livskvalitet, snabbare progress av lungfunktionsförlust över tid samt ökad mortalitet.

”Samsjuklighet är vanlig, framför allt med hjärt-kärlsjukdomar”

Epidemiologi

Populationsbaserade studier tyder på att antalet individer med KOL i Sverige ligger mellan 400 000 och 700 000 beroende på vilka diagnoskriterier som tillämpats. KOL kan förekomma, men är ovanligt före 40-årsåldern och prevalensen ökar därefter med stigande ålder. Tobaksrökning är den viktigaste riskfaktorn för KOL men sjukdomen kan även förekomma hos individer som aldrig varit rökare. Överdödligheten hos patienter med KOL är betydande. Överlevnaden är beroende av ålder, grad av FEV₁-sänkning, fysisk aktivitet/kapacitet, förekomst av dyspné, exacerbationsfrekvens och om det föreligger samtidig kardiovaskulär sjukdom. Vid mer avancerad sjukdom är förekomst av komplikationer såsom patologiska blodgaser, ödem och undernäring prognostiskt ogynnsamma. Förekomsten av KOL är lika bland kvinnor och män i Sverige. Antalet registrerade dödsfall till följd av KOL ökar fortfarande bland kvinnor men har de senaste decennierna varit oförändrat bland män. I Sverige dör närmare 3 000 personer per år till följd av KOL och sedan knappt ett decennium är antalet dödsfall högre bland kvinnor än bland män.

Riskfaktorer

Nuvarande eller tidigare tobaksrökning är den viktigaste riskfaktorn för utveckling av KOL, även om KOL också förekommer hos individer som aldrig varit rökare. Exempel på andra riskfaktorer är arvet för obstruktiv lungsjukdom eller yrkesmässig exponering för luftvägsirriterande ämnen. Ur ett globalt perspektiv är exponering för gaser vid förbränning av biobränslen en viktig riskfaktor för utveckling av KOL. Tidig debut av kronisk bronkit hos rökare innebär ökad risk för utveckling av KOL senare i livet. Eftersom

sjukdomen är progressiv kommer den att kunna påvisas i ökande omfattning vid stigande ålder. Påvisad obstruktiv lungfunktionsinskränkning bör även hos symtomfria rökare betraktas som en allvarlig riskfaktor för utveckling av svårare KOL.

Symtom

Vid tidiga stadier av KOL kan symtom saknas, även om långvariga eller upprepade episoder med hosta, med eller utan upphostning, är vanliga symtom vid lindrig sjukdom. Pip i bröstet är också ett vanligt symtom som kan uppträda tidigt i sjukdomsförloppet. Senare tillkommer andnöd (dyspné) vid ansträngning som kan progrediera till dyspné i vila. Symtomutvecklingen kan ske mycket långsamt, varför patienten ofta anpassar sin livsstil och inte reagerar fullt ut på de tilltagande symtomen, se Faktaruta 1. Utöver luftvägs-symtom är också patologisk trötthet (fatigue) vanligt vid svår KOL.

Faktaruta 1. När KOL bör misstänkas.

Tidigare eller nuvarande exponering för luftförskadliga ämnen hos personer från cirka 35 år samt något av följande:

- återkommande bronkitepisoder eller långvariga förkylningar
- luftvägssymtom som hosta, sputumproduktion, andfåddhet och/eller pip i bröstet¹
- nedsatt fysisk prestationsförmåga²
- känd hjärtsjukdom med andfåddhet²
- lungröntgenbild som inger misstanke om KOL
- oro hos patienten på grund av tidigare eller pågående tobaksexponering

¹Beakta att patienter med KOL därför ofta underrapporterar luftvägssymtom och att luftvägssymtom bör efterfrågas aktivt.

²Det finns en stark samvariation mellan hjärtsjukdom och KOL. Hos rökare och ex-rökare med känd hjärtsjukdom kan därför diagnosen KOL lätt förbises. Gör spirometri!

Diagnostik

Diagnostik av KOL förutsätter tillgång till kvalitetssäkrad spirometri med en korrekt bestämning av både FEV₁ och FVC. Ett gränsvärde i form av en icke-åldersrelaterad kvot på 0,7 innebär risk för överdiagnostik bland äldre patienter och underdiagnostik bland yngre. Den tidigare 65/65-regeln, som innebär att luftvägsobstruktion föreligger om FEV₁/FVC < 65 % hos patienter äldre än 65 år, saknar vetenskapligt stöd. Den har inte använts utanför Sverige och för att anknyta till internationell praxis rekommenderas den inte längre.

Kronisk luftvägsobstruktion vid KOL bekräftas genom att:

- med spirometri efter bronkdilatation påvisa FEV₁/FVC < 0,7.
- i vissa fall påvisa att luftvägsobstruktionen inte normaliserar efter steroidbehandling.

Enligt internationella riktlinjer baseras KOL-definitionen på kvoten mellan FEV₁ och forcerad vitalkapacitet (FVC). Patienter med uttalad dynamisk kompression (framför allt de med avancerat emfysem) har ofta högre värden på långsam vitalkapacitet (VC) än på FVC, och får då lägre kvot om VC används i nämnaren när spirometri utförs före bronkdilatation. Efter bronkdilatation minskar skillnaden mellan långsam och forcerad vitalkapacitet även hos personer med luftvägsobstruktion. Användning av FVC vid beräkning av kvoten FEV₁/FVC följer internationell praxis som endast rekommenderar mätning av FVC. Om FEV₁/FVC ligger strax över 0,7, särskilt bland yngre personer, men FEV₁ ligger under 80 % av beräknat normalvärde bör KOL misstänkas trots att det diagnostiska kriteriet ej är uppfyllt. I varje enskilt fall bör spirometriresultat värderas i förhållande till klinisk bild vid diagnostik av KOL.

Kvoten FEV₁/FVC sjunker med ökande ålder. Det pågår därför en vetenskaplig diskussion om att ersätta det fasta gränsvärdet FEV₁/FVC < 0,7 med ett åldersrelaterat lägsta normalvärde (*Lower Limit of Normal*, LLN). För närvarande rekommenderas dock inte detta i klinisk praxis.

Spirometrisk stadiindelning

Kvoten FEV₁/FVC efter bronkdilatation används för diagnostik av luftvägsobstruktion.

FEV₁ i % av förväntat värde uppmätt efter bronkdilatation används för spirometrisk stadiindelning av KOL, se Tabell I i bakgrundsdokumentet *Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) – epidemiologi och diagnostik*.

”Syfte med KOL-behandling: lindra symtom, förbättra lungfunktion, förebygga exacerbationer”

Bedömning av sjukdomens svårighetsgrad

KOL-behandling syftar till att lindra symtom, förbättra lungfunktion och förebygga exacerbationer. Symtom kan skattas med olika skalor, exempelvis *COPD Assessment Test* (CAT), *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ) eller *modified Medical Research Council* (mMRC) och ingår i bedömning av sjukdomsbilden. Risk för exacerbation är starkt associerad med antalet genomgångna sådana det senaste året. Dessutom ökar risken för exacerbationer, framför allt konsekvensen av dessa, av sämre lungfunktion.

Spirometrisk klassificering, luftvägssymtom samt förekomst av exacerbationer bör vägas in i den kliniska bilden. En sammanvägning av dessa faktorer har beaktats i ett internationellt strategidokument (GOLD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, www.goldcopd.com). För en utförlig beskrivning av klassificering av sjukdomsbild enligt GOLD, se bakgrundsdokumentet *Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) – epidemiologi och diagnostik*.

Övriga prognostiska faktorer

Vårdbehov och risk för komplikationer ökar med ökande svårighetsgrad av KOL, vilket leder till sämre prognos. Fortsatt rökning, låg fysisk aktivitet/kapacitet, exacerbationer, ökande ålder och lägre FEV₁ i procent av beräknat normalvärde är de viktigaste kända prognosfaktorerna vid KOL, men även andra faktorer har betydelse för prognosen. Exempel på övriga faktorer som innebär sämre prognos är:

- svår kronisk hypoxi (PaO₂ < 7,4 kPa)
- kronisk hyperkapni (PaCO₂ > 6,5 kPa)
- cirkulationspåverkan, till exempel perifera ödem eller takykardi
- låg kroppsvikt, BMI < 22 kg/m²
- hypersekretion av slem med ökad infektionsbenägenhet

”Rökavvänjning är för individen den enskilt viktigaste åtgärden”

Icke-farmakologisk behandling vid KOL

Rökavvänjning

Rökavvänjning utgör kausalbehandling vid KOL, har stor betydelse för sjukdomsförloppet och är den enskilt viktigaste åtgärden för patienten över tid (Rekommendationsgrad A). Att rökning dessutom ger ökad risk att utveckla samsjuklighet i till exempel hjärt-kärlsjukdom eller lungcancer gör rökstopp än mer angeläget. Råd och stöd för rökstopp är centrala komponenter vid behandling av KOL och enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för förebyggande metoder bör hälso- och sjukvård erbjuda kvalificerat rådgivande samtal till patienter som röker, det vill säga den mest intensiva stödförmen. Rekommendationer om läkemedelsbehandling för tobaksavvänjning finns i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation *Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel* som publicerades 2014.

Fysisk aktivitet och träning

Fysisk träning är en av hörnstenarna i behandlingen och bör rekommenderas alla patienter med KOL.

Personer med stabil KOL och FEV₁ < 80 % av förväntat värde, med nedsatt fysisk kapacitet bör rekommenderas konditions- och styrketräning så att de kan:

- förbättra sin hälsorelaterade livskvalitet samt minska dyspné, ångest och depression (Rekommendationsgrad A).
- öka sin fysiska kapacitet (gångsträcka och arbetsförmåga) samt minska dyspné under dagliga aktiviteter (Rekommendationsgrad A).

Personer med KOL och FEV₁ < 80 % av förväntat värde med akut exacerbation bör rekommenderas ledarstyrd konditions- och styrketräning i direkt anslutning till exacerbationen så att de kan:

- förbättra sin hälsorelaterade livskvalitet (Rekommendationsgrad A).

- öka sin fysiska kapacitet och minska risken för inläggning på sjukhus och för mortalitet (Rekommendationsgrad B).

Mätning av fysisk kapacitet

Vid KOL och FEV₁ < 80 % av förväntat värde rekommenderas sex minuters gångtest för att mäta fysisk kapacitet (Rekommendationsgrad A).

Ledarstyrd konditions- och styrketräning

Dessa råd avser riktad konditions- och styrketräning till KOL-patient. Träningen bör planeras av och ske under överinseende av fysioterapeut. Specifika träningsråd omfattar administrering av bronkvidgande inhalationsläkemedel innan träningspass, kontroll av hjärtfrekvens, blodtryck (främst vid träningsstart) och oxygenmättnad i vila och under ansträngning. Vid viloblodtryck > 180/110 mm Hg bör ställningstagande till hypertonibehandling göras före start av träning. Om patienten desaturerar < 88 % bör intensiteten i träningen sänkas och ske i intervallform eller med samtidig oxygentillförsel. Tilläggsbehandling med extra oxygen under träningen kan övervägas. Oxygen ska då ges i samråd med läkare och träningen ske under övervakning. Patienter med kontinuerlig oxygenbehandling ska träna med oxygen. Patienter med ett BMI < 22 kg/m² ska inte påbörja träning förrän dietist är konsulterad, eftersom extra energi behövs för att de ska kunna öka sin fysiska kapacitet och muskelmassa. Sluten läppandning under aktivitet rekommenderas till samtliga patienter.

Energibesparande arbetssätt och bedömning av hjälpmedel

Vid misstanke om ADL-problem (ADL = aktiviteter i dagliga livet) bör patienten erbjudas bedömning av hjälpbehov och hjälpmedelsbehov samt information angående energibesparande arbetssätt (Rekommendationsgrad C).

Nutrition

Undervikt och viktnedgång är ett betydande problem vid KOL och innebär en ökad risk för mortalitet. För bedömning, se Faktaruta 2. I ett flertal studier har man sett att mortaliteten ökar vid BMI < 22 kg/m². Regelbunden mätning av vikt och längd bör alltid ingå i utredning och uppföljning av KOL-patienter.

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 nutritionsbehandling är viktig. Man bör också värdera faktorer som tandstatus, aptitlöshet, social situation, depression/nedstämdhet, illamående, mag-tarmproblem, inkontinens och ätstörning.

Faktaruta 2. Verktyg för bedömning av risk för undernäring.

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

Jag har gått upp i vikt (0 p)

Oförändrad (0 p)

Jag har gått ned i vikt (1 p)

2. Hur är Din aptit?

God (0 p)

Varken god eller dålig (0 p)

Dålig (1 p)

3. BMI (Body Mass Index)

Vikt och längd bör mätas i samband med riskbedömningen.

BMI > 25 kg/m² = 0 p

BMI 22–25 kg/m² = 1 p

BMI < 22 kg/m² = 2 p

Totalpoäng: _____ p

Värdering:

0–1 p Ej risk för undernäring

2–4 p Risk för undernäring. Patienten är i behov av kvalificerad nutritionsutredning.

Lungvolymreduktion

Hos enstaka patienter med heterogent ovanlobsemfysem kan lungvolymreduktion bli aktuellt. Volymreduktion kan genomföras kirurgiskt eller bronkoskopiskt.

Lungtransplantation

Lungtransplantation vid emfysem orsakat av homozygot alfa-1-antitrypsinbrist (AAT1-brist) har visats ge överlevnadsvinst. Efter transplantation vid rökassocierad KOL utan AAT1-brist ses förbättrad livskvalitet, men ingen överlevnadsvinst har ännu kunnat påvisas.

Interprofessionell samverkan och astma/KOL-mottagning

Interprofessionell samverkan är nödvändigt för vården av KOL-patienter. I teamet som vårdar patienter med KOL kan utöver läkare och sjuksköterska, fysioterapeut, arbetsterapeut, dietist och kurator/psykolog ingå.

Patientutbildning

Patientutbildning är en viktig del i vården (Rekommendationsgrad B). Syftet är att ge patienten tillräcklig kunskap för att klara sin egenvård och sin ADL. Patientutbildning kan också förbättra patientens livskvalitet och minska risken för exacerbationer. Utbildningen kan ske individuellt med en specialutbildad astma/KOL-sköterska eller i grupp (KOL-skola). Patientutbildning bör pågå under en längre tid och även anhöriga bör delta i utbildningen. Utbildningen bör

innehålla både teoretiska moment och färdighetsträning. Patientutbildningen kan involvera flera professioner (Rekommendationsgrad A). En skriftlig behandlingsplan bör ges till varje patient. Patientutbildningen kan innehålla:

- Information om sjukdomen
- Information om läkemedel
- Andningsteknikträning
- Träning av inhalationsteknik
- Träning av sekretmobilisering
- Handlingsstrategier vid exacerbation
- Fördelar med fysisk träning/fysisk aktivitet
- Energibesparande arbetssätt
- Nutritionsbehandling
- Handlingsstrategier vid dyspné/ångest
- Socialmedicinska aspekter på sjukdomen
- Skriftlig behandlingsplan

Ordinationsföljsamhet

Ordinationsföljsamheten för såväl läkemedel som för icke-farmakologisk intervention är låg. Följsamheten kan påverkas, se Faktaruta 3.

Faktaruta 3. Faktorer som påverkar ordinationsföljsamhet vid KOL.

Positivt	Negativt
Patientutbildning	Lindrig symtombörda
Spirometriuppföljning	Polyfarmaci
Hög symtombörda	Depression
Skriftliga instruktioner	Inaktivitet
Utbildning i inhalationsteknik	Dåligt informerad patient
Realistiska mål	
Fysisk aktivitet och rehabilitering	
Patientens tilltro till sin egen förmåga att träna	

Samsjuklighet

Samsjuklighet (komorbiditet) ökar risken för sjukhusinläggningar och mortalitet. De vanligaste samtidigt förekommande tillstånden vid KOL kommenteras nedan.

- Hjärt-kärlsjukdom är den vanligaste komorbiditeten vid KOL (cirka 50 %). Det är viktigt att uppmärksamma hjärt-kärlsjukdomar hos patienter med KOL och att aktivt beakta förekomst av KOL hos patienter med hjärt-kärlsjukdom samt bedöma och beakta kardiovaskulära riskfaktorer.
- Ångest, depression och kognitiv svikt. Det är viktigt att identifiera symptom förenliga med dessa tillstånd hos patienter med KOL. Social isolering är vanligt vid KOL.
- Astma är den vanligaste differentialdiagnosen men kan även förekomma samtidigt som KOL. Avgränsningen mellan tillstånden kan vara svår.
- Osteoporos. FRAX-instrumentet (*WHO Fracture Risk Assessment Tool*) avgör vilka KOL-patienter som skall utredas och behandlas (www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerforrorelseorganenssjukdomar/sokiriktlinjerna/videnfrakturriskenligtfraxpa15)

- KOL-patienter löper en tre- till fyrfaldigt ökad risk att utveckla lungcancer jämfört med rökare som inte har KOL.
- Sjukdomstillstånd associerade med det metabola syndromet såsom lipidrubbingar, typ 2 diabetes och obstruktivt sömnapné syndrom (OSAS).

Vid KOL ska samtliga komorbida tillstånd behandlas enligt gängse riktlinjer.

Läkemedelsbehandling vid KOL

Behandlingsmål

Vid farmakologisk behandling av KOL är det viktigt att definiera vilka mål som ligger till grund för behandling. Behandlingsmålen för varje enskild KOL-patient kan grupperas i symtomreduktion och riskreduktion.

Symtomreduktion:

- Minska dyspné, hosta och andra kliniska symtom
- Förbättra lungfunktion
- Öka ansträngningstolerans
- Öka hälsorelaterad livskvalitet

Riskreduktion:

- Minska sjukdomsprogress
- Förebygga och behandla exacerbationer
- Minska mortalitet

Principer för underhållsbehandling

Behandling av KOL ska styras utifrån aktuell sjukdomssituation och anpassas efter symtomgrad, exacerbationsbenägenhet och spirometrisk lungfunktionsnedsättning, vilket redovisas översiktligt i Figur 1 och dess figurtext. En mer ingående diskussion om de olika läkemedlens plats i terapin finns under respektive rubrik i avsnittet *Läkemedel som används vid underhållsbehandling* samt i bakgrundsdokumentet.

Symtomen värderas med hjälp av en validerad symtomskala, antingen CAT, CCQ eller mMRC. Det är tillräckligt att använda ett av dessa instrument. CAT rekommenderas i första hand. mMRC skattar endast dyspné och anses därför vara ett komplement till CAT eller CCQ. Vid lindriga symtom är CAT < 10, mMRC < 2 eller CCQ < 1,0.

Patienter som under det senaste året haft två eller fler exacerbationer som behandlats i öppenvård, alternativt minst en sjukhusvårdad exacerbation, anses tillhöra gruppen med ökad risk för kommande exacerbationer. Spirometri med mätning av FEV₁ och FVC och beräkning av kvoten FEV₁/FVC ska göras efter bronkdilatation. Under varje rubrik i Figur 1 anges rekommenderad behandling och alternativ behandling. De alternativa behandlingarna kan i allmänhet ges när den rekommenderade behandlingen inte har tillräcklig effekt på patientens symtom.

Flera nya läkemedel och läkemedelskombinationer för behandling av KOL har relativt nyligen godkänts, medan andra funnits tillgängliga på marknaden en längre tid. Det

finns därför en betydande variation i mängden evidens för de olika läkemedlen inom de läkemedelsklasser som anges i Figur 1. Mot bakgrund av detta har rekommendationsgrad inte angivits i punktlistan nedanför Figur 1. Istället hänvisas till den diskussion om de olika läkemedlens plats i terapin som redovisas i avsnittet *Läkemedel som används vid underhållsbehandling*. Rekommendationerna i behandlingsrekommendationen har genomgående graderats enligt NHS (*National Health Service*)-systemet.

”Symtom värderas med en validerad symtomskala”

Läkemedel som används vid underhållsbehandling Bronkdilaterande läkemedel med långverkande effekt

Långverkande bronkdilaterare är, i de flesta fall, förstahandsval vid underhållsbehandling av KOL. Behandlingen sätts in vid kontinuerliga symtom (CAT ≥ 10; CCQ ≥ 1,0; mMRC ≥ 2) och/eller FEV₁ < 50 % av förväntat normalvärde (Rekommendationsgrad A). Det finns två typer av långverkande bronkdilaterare; långverkande antikolinergika och långverkande beta-2-agonister, vilka doseras en eller två gånger per dygn beroende på vilken substans som används.

Långverkande antikolinergika

De långverkande antikolinergika substanserna glykopyrron, tiotropium och umeklidinium doseras en gång dagligen och aklidinium två gånger per dag. Tiotropium finns tillgängligt både som pulverinhalatorer och spray och de övriga substanserna endast som pulverinhalator. Även om dokumentationen för tiotropium är mer omfattande än för de övriga substanserna, finns det inget i det nuvarande evidensunderlaget som talar för att någon av substanserna skulle rekommenderas framför de andra. De kliniska effekterna skiljer sig inte påtagligt mellan de olika substanserna, men jämförelsen försvaras av att de har funnits olika länge på marknaden och är olika väl dokumenterade.

Tiotropium har, i ett stort antal studier, visat sig ha en positiv effekt på symtom och livskvalitet. En positiv effekt på symtom och hälsorelaterad livskvalitet har även, i ett mindre antal studier, visats för aklidinium, glykopyrron samt för umeklidinium. (Rekommendationsgrad A).

Tiotropium har en förebyggande effekt på exacerbationer, vilket har visats i ett flertal studier där antal exacerbationer varit den primära utfallsvariabeln (Rekommendationsgrad A). Det finns inga undersökningar i vilka aklidinium, glykopyrron och umeklidinium studerats med exacerbationsförebyggande effekt som primär effektvariabel. Det finns dock indikationer på att glykopyrron och aklidinium (Rekommendationsgrad B) kan förebygga exacerbationer medan studier av umeklidinium ännu saknas för detta utfallsmått.

Långverkande beta-2-agonister

De långverkande beta-2-agonisterna formoterol och salmeterol doseras två gånger dagligen, medan de nyare substanserna indakaterol och olodaterol har längre effektduration och doseras en gång per dag. Vilanterol är en långverkande beta-2-agonist med 24 timmars duration som inte finns tillgänglig som monoterapi utan endast i fasta kombinationer med långverkande antikolinergika eller inhalationssteroid.

Indakaterol har, i ett flertal studier, visat sig ha en positiv effekt på symtom och livskvalitet (Rekommendationsgrad A). Sammanslagna data från två randomiserade kliniska studier visade att olodaterol har en positiv effekt på hälsorelaterad livskvalitet, men ingen signifikant effekt på dyspné jämfört med placebo (Rekommendationsgrad B). Dokumentationen för monoterapi med salmeterol och formoterol är sparsam, men det finns indikationer på att båda substanserna kan förbättra hälsorelaterad livskvalitet vid KOL (Rekommendationsgrad B).

I en systematisk översikt, baserad på sju randomiserade kliniska studier, fann man att indakaterol har en viss exacerbationsreducerande effekt (Rekommendationsgrad A). Effekt på exacerbationer vid monoterapi med olodaterol har inte studerats. I stora kliniska studier där exacerbationer varit ett av utfallsmåtten har man funnit en viss exacerbationsreducerande effekt av salmeterol (Rekommendationsgrad A). Studier i vilka en patientgrupp behandlats med endast formoterol, har inte påvisat en exacerbationsförebyggande effekt för denna substans. Långverkande beta-2-agonister rekommenderas inte som monoterapi vid exacerbationsanamnes (se avsnittet *Jämförelse mellan långverkande antikolinergika och beta-2-agonister*).

”Få jämförelser finns mellan långverkande antikolinergika och långverkande beta-2-agonister”

Jämförelse mellan långverkande antikolinergika och långverkande beta-2-agonister

Det finns få direkta jämförelser mellan långverkande antikolinergika och långverkande beta-2-agonister. I en tolvveckors, dubbelblind, randomiserad multicenterstudie fann man att indakaterol hade bättre effekt på dyspné (*Transition Dyspnea Index*, TDI) och hälsorelaterad livskvalitet (SGRQ, *St. George's Respiratory Questionnaire*) än tiotropium (Rekommendationsgrad A). I en ettårig studie av närmare 3 500 patienter med KOL fann man lägre exacerbationsfrekvens vid behandling med tiotropium jämfört med indakaterol (Rekommendationsgrad A). I ytterligare en studie av över 7 000 patienter som studerades under ett år fann man en 17 % lägre risk för exacerbationer vid behandling med tiotropium än vid behandling med salmeterol (Rekommendationsgrad A).

Kombination av långverkande antikolinergika och långverkande beta-2-agonister

Under senare år har ett flertal studier av tillägg av långverkande beta-2-agonister till långverkande antikolinergika publicerats och fasta kombinationer av de två bronkdilaterande klasserna har kommit på marknaden. De kombinationer som studerats är: glykopyrron och indakaterol; aklidinium och formoterol; umeklidin och vilanterol; samt tiotropium och olodaterol. Generellt har kombination av de två klasserna visat förbättrad lungfunktion (FEV₁) jämfört med endast antikolinergikum (i några studier även jämfört med endast beta-2-agonist) (Rekommendationsgrad A).

Tillägg av formoterol, indakaterol eller salmeterol till tiotropium, ger möjligen en liten ökning av FEV₁ samt en liten effekt på hälsorelaterad livskvalitet jämfört med endast tiotropium (Rekommendationsgrad A). Respektive kombination av aklidinium och formoterol, glykopyrron och indakaterol, tiotropium och olodaterol samt umeklidinium och vilanterol ger en förbättring av hälsorelaterad livskvalitet, en ökning av FEV₁ och en liten, men inte entydig minskning av dyspné jämfört med aklidinium, glykopyrron, tiotropium och umeklidinium givet som monoterapi (Rekommendationsgrad B).

I en studie av mer än 2 000 KOL-patienter som pågick i mer än ett år fann man en reduktion av antalet lindriga exacerbationer vid kombinationsbehandling med indakaterol och glykopyrron jämfört med glykopyrron ensamt (Rekommendationsgrad A). Man fann även indikationer på att tillägg av olodaterol till tiotropium samt tillägg av vilanterol till umeklidinium ger en viss exacerbationsreducerande effekt jämfört med tiotropium respektive umeklidinium ensamt (Rekommendationsgrad B). Här är dock dokumentationen begränsad och data inte entydig. Tillägg av formoterol till aklidinium synes inte reducera antalet exacerbationer jämfört med aklidinium ensamt.

Även om kombination av långverkande antikolinergika och långverkande beta-2-agonister, i vissa studier och för vissa produkter, visat en liten förebyggande effekt på exacerbationer, ska inte denna kombinationsbehandling i första hand ges i exacerbationsförebyggande syfte vid KOL. Kombinationsbehandling ska ges med syftet att lindra symtom där behandling med enskild substans (långverkande antikolinergika eller långverkande beta-2-agonist) inte haft fullgod effekt. Sammanfattningsvis visar tillägg av långverkande beta-2-agonist till antikolinergikum effekt på lungfunktion och viss effekt på hälsorelaterad livskvalitet, medan effekten på dyspné inte är entydig och delvis svårtolkad. Möjligen finns en liten positiv effekt på lindriga exacerbationer för vissa, men inte alla, kombinationer av antikolinergika och beta-2-agonist jämfört med antikolinergikum ensamt.

Glukokortikoider för inhalation

Kombination av inhalationssteroider och långverkande beta-2-agonister

Det finns ingen indikation för behandling med inhalationssteroider som monoterapi vid KOL och sådan behandling bör därför inte ges. Inhalationssteroider (ICS) i exacerbationsförebyggande syfte vid KOL ges alltid i kombination med långverkande beta-2-agonist (Rekommendationsgrad A),

antingen i fast kombination eller som två separata inhalatorer. Det finns inget som talar mot att behandling med kombination av inhalationssteroider och långverkande antikolinergika skulle vara fördelaktig vid KOL, men sådana studier har inte genomförts. Kombinationerna budesonid och formoterol, flutikasonpropionat och salmeterol samt beklometason och formoterol, inhaleras två gånger dagligen. Kombinationen flutikasonfuroat och vilanterol inhaleras en gång per dygn.

Tidiga studier gav en tydlig indikation på bättre exacerberingshämmande effekt av kombinationen inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist jämfört med behandling med inhalationssteroid eller långverkande beta-2-agonist var för sig. I senare, större studier fann man en signifikant större reduktion av exacerbationer vid behandling med flutikasonpropionat och salmeterol än med preparaten var för sig (Rekommendationsgrad A). I en systematisk översikt fann man att kombinationen budesonid och formoterol samt flutikasonpropionat och salmeterol reducerade antal exacerbationer med 20–30 % jämfört med endast formoterol respektive salmeterol (Rekommendationsgrad A). Kombinationen beklometason och formoterol givet i form av inhalationsspray gav liknande resultat (28 % minskning jämfört med formoterol) i en randomiserad klinisk studie av cirka 1 199 KOL-patienter (Rekommendationsgrad A). Även kombinationen flutikasonfuroat och vilanterol som inhaleras en gång per dygn ger en exacerbationsminskning på 20–30 % (Rekommendationsgrad A).

Det finns data som tyder på att tillägg av tiotropium till inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist ökar den förebyggande effekten på exacerbationer (Rekommendationsgrad A).

Jämfört med placebo och långverkande beta-2-agonist givet som monoterapi ger behandling med inhalationssteroider en ökad risk för pneumoni (Rekommendationsgrad A). Under hösten 2015 genomför den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, en genomgång av data om pneumonirisk vid behandling med inhalationssteroider med syfte att uppdatera produktinformationen för aktuella läkemedel, mer information finns via länken nedan:

http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document_open_document.jspwebContentId=WC500186690

Roflumilast

Roflumilast förebygger exacerbationer hos patienter som har kronisk produktiv hosta och frekventa exacerbationer. I placebokontrollerade studier har roflumilast visats ha en exacerbationsreducerande effekt som tillägg till långverkande bronkdilaterare och kombinationen av inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist (Rekommendationsgrad A). I en nyligen publicerad studie minskade behovet av sjukhusvård på grund av KOL-exacerbationer vid roflumilast-behandling som tillägg till behandling med

kombinationen inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist (Rekommendationsgrad A). Roflumilast ger en liten effekt på lungfunktionen (FEV_1), men har ingen signifikant effekt på symtom eller hälsorelaterad livskvalitet. Gastrointestinala biverkningar (diarré, illamående) uppträdde hos cirka 10 % av patienterna vid roflumilast-behandling och psykiska biverkningar (depressiva symtom, sömnsvårigheter, ångestsymtom) var 2–3 gånger vanligare vid roflumilast-behandling jämfört med placebo.

Roflumilast rekommenderas som tillägg till inhalationssteroider och långverkande beta-2-agonister/långverkande antikolinergika till patienter med upprepade exacerbationer ($\geq 2/\text{år}$), $FEV_1 < 50\%$ av förväntat normalvärde och ökad slemproduktion (kronisk bronkit) (Rekommendationsgrad A).

N-acetylcystein

Det finns inga data som stöder att behandling med oralt N-acetylcystein påverkar de fysikaliska egenskaperna hos luftvägssekretet. N-acetylcystein rekommenderas därför inte som slemlösande behandling vid KOL, vare sig givet oralt eller som inhalation. Det finns ett flertal äldre studier av N-acetylcystein vid KOL, men dessa uppfyller inte alltid dagens kvalitetskrav för kliniska prövningar. I en undersökning fann man ingen effekt i hela det undersökta materialet, i en subgruppsanalys, observerades en exacerbationsförebyggande effekt av N-acetylcystein hos de KOL-patienter som inte behandlades med inhalationssteroider. Den sammantagna effekten redovisas i en systematisk översikt, vilken talar för att N-acetylcystein har en liten exacerbationsreducerande effekt (Rekommendationsgrad A). Dessa data stöds också av en senare publicerad stor klinisk studie. Den sammantagna dokumentationen talar för att N-acetylcystein i dosering 600 mg två gånger dagligen kan ha en exacerbationsförebyggande effekt vid KOL. Det bör dock poängteras att N-acetylcystein inte är godkänd för indikationen exacerbationsförebyggande behandling vid KOL.

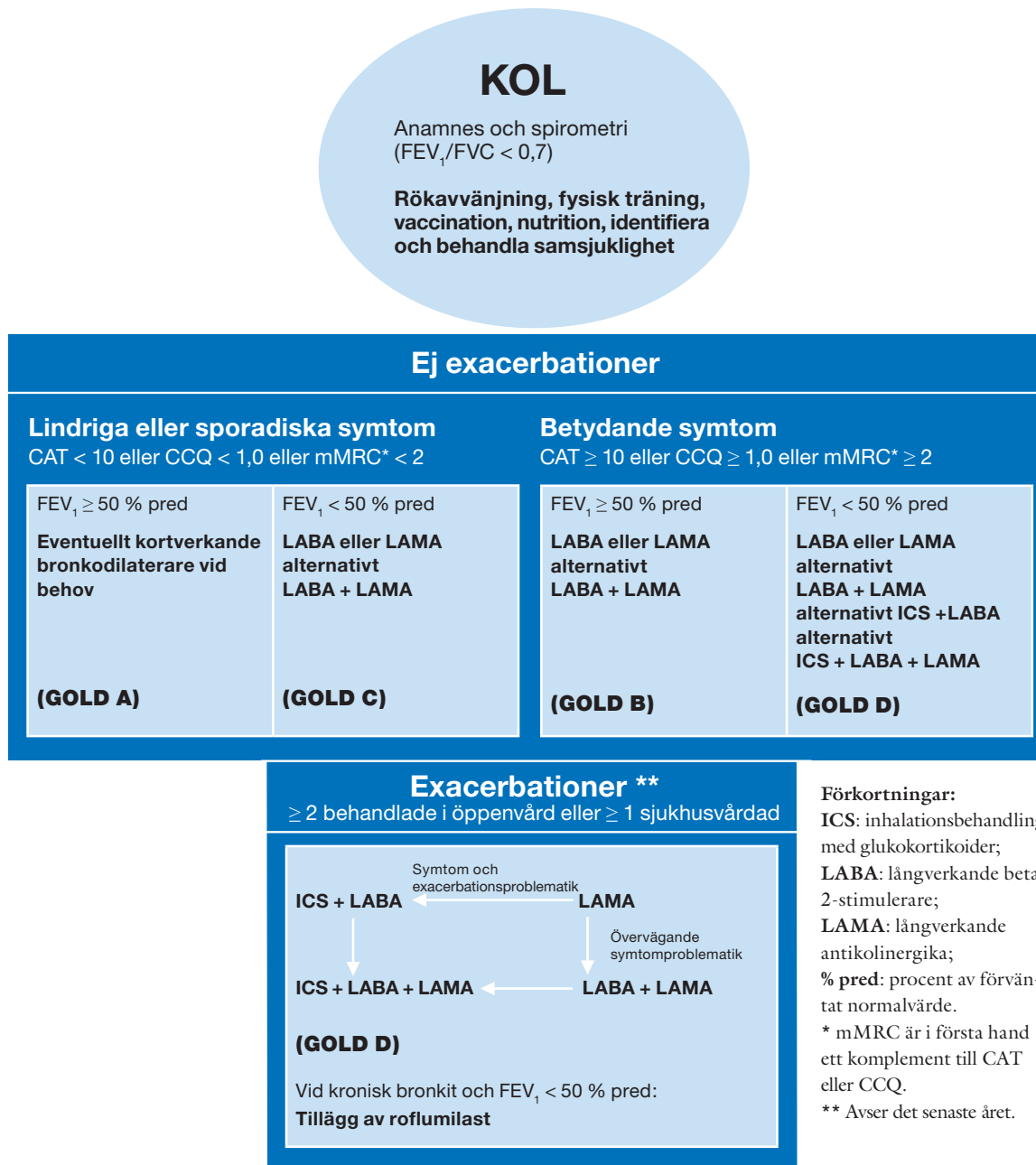
Medicinering vid behov

Många KOL-patienter har ett inslag av reversibel luftvägsobstruktion som svarar på behandling med bronkdilaterande substanser. Även patienter med liten uppmätt reversibilitet kan känna akut symtomlindring beroende på sänkt andningsmedelläge, och bör ha tillgång till ett läkemedel med akut bronkdilaterande effekt såsom kortverkande beta-2-agonister eller ipratropium (Rekommendationsgrad D). Kortverkande beta-2-agonister har snabbare tillslagseffekt än ipratropium och det sistnämnda bör inte heller användas till patienter som behandlas med långverkande antikolinerga substanser. Formoterol kan vara ett alternativ till kortverkande beta-2-agonister.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Figur 1. Underhållsbehandling av KOL.

**Alla patienter med KOL-diagnos:**

- Rökstopp, vaccination, nutritionskontroll, fysisk aktivitet/träning. Bedöm och behandla samsjuklighet och kardiovaskulära riskfaktorer.

Patienter med lindriga eller sporadiska symtom och FEV₁ ≥ 50 % av förväntat normalvärde:

- Överväg behovsmedicinering med kortverkande bronkdilaterare.
- Patienter med exacerbationer har oftast symtom. För de fåtal patienter med exacerbationer och FEV₁ ≥ 50 % av förväntat normalvärde, vilka inte uppfyller kriterier för betydande symtom, väljs i första hand LAMA och i andra hand LABA + LAMA.

Patienter med betydande symtom (CAT ≥ 10; CCQ ≥ 1,0; mMRC ≥ 2) och/eller FEV₁ < 50 % av förväntat normalvärde:

- I första hand ges underhållsbehandling med långverkande bronkdilaterare. Vid val av långverkande bronkdilaterare förordas:
 - Långverkande antikolinergikum vid övervägande exacerbationsanamnes.
 - Långverkande beta-2-agonist med 24-timmarsduration i fall med få eller inga exacerbationer där symtom är dominerande.
 - Vid otillräcklig effekt på symtom kan kombinationsbehandling av långverkande antikolinergika och långverkande beta-2-agonist prövas.
- Till patienter med FEV₁ < 50 % av förväntat normalvärde som inte har exacerbationer, men där symtomkontroll inte uppnås med kombinerad behandling med långverkande beta-2-agonist och långverkande antikolinergikum, kan kombinationsbehandling med inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist prövas.
- Vid exacerbationsproblematik och betydande symtom trots behandling med långverkande bronkdilaterare rekommenderas kombinationsbehandling med inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist.
- Vid exacerbationer och otillräcklig effekt på symtom och/eller exacerbationsfrekvens med kombinationen inhalationssteroid och långverkande beta-2-agonist, kan tillägg av långverkande antikolinergikum prövas.
- Vid upprepade exacerbationer (≥ 2/år), FEV₁ < 50 % av förväntat normalvärde samt ökad slemproduktion (kronisk bronkit) trots behandling enligt ovan: Tillägg med roflumilast.

Långtidsbehandling med oxygen och palliation vid svår KOL

Hos patienter med svår KOL bör saturationen mätas regelbundet och blodgas tas vid saturation i vila < 92 %. Hemoxygen (långtidsoxygenterapi, LTOT) förbättrar överlevnaden för patienter med KOL och kronisk hypoxi ($\text{PaO}_2 < 7,4$ kPa) (Rekommendationsgrad A). LTOT kan minska hypoxiorsakade symtom såsom perifera ödem och intellektuell nivå-sänkning. Vid måttlig hypoxi ($\text{PaO}_2 7,4\text{--}8$ kPa) har ingen överlevnadsvinst påvisats, men däremot effekt på polycytemi och högersidig hjärtsvikt (Rekommendationsgrad B). LTOT har obetydlig effekt på dyspné och varken dyspné eller desaturation vid ansträngning är indikationer för LTOT. Indikationer och kontraindikationer för LTOT visas i Faktaruta 4.

För att välja rätt patient till LTOT fordras en lungmedicinsk bedömning. Om LTOT påbörjas i samband med KOL-exacerbation ska behovet av fortsatt LTOT utvärderas efter 1–3 månader eftersom syresättningen kan förbättras efter tre månader eller längre efter en KOL-exacerbation (Rekommendationsgrad B). Om PaO_2 vid luftandning överstiger 8 kPa avslutas LTOT.

För att uppnå en optimal följsamhet och 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.

Oxygenbehandlingen ordineras helst 24 timmar per dygn men minst 16 timmar per dygn. Om behandlingstiden underskrider 16 timmar per dygn bör utsättning övervägas.

Målet är $\text{PaO}_2 > 8$ kPa vid ordinerad oxygendos. Vid samtidig koldioxidretention kan oxygendosen behöva höjas successivt, ofta på sjukhus, för att nå detta mål.

”Hemoxygen förbättrar överlevnaden för KOL-patienter med kronisk hypoxi”

Symtomatisk behandling av dyspné

Dyspné, den subjektiva känslan av andnöd, orsakar stort lidande vid KOL och är prognostiskt ogynnsamt. Graden av dyspné har svag koppling till syrebrist och beror främst på ett högt andningsläge, orsakat av dynamisk kompression av luftvägarna och sannolikt sekretstagnation. Dålig muskelstyrka och sänkt prestationsförmåga bidrar till patienternas försämrade prestationsförmåga. Behandlingen bör inriktas på optimering av underliggande sjukdom(ar), psykosocialt stöd, arbetsterapeutiska hjälpmedel och lungrehabilitering. Vid kvarstående svår dyspné finns stöd för att pröva låg dos med opioider. Behandlingen inleds med långverkande morfin, 5–10 mg dagligen med långsam upptitrering med dagar/veckors intervall mellan dosökning. Alla som sätts in på morfin bör få medel mot förstoppning och behandling mot illamående vid behov. Patientens tillstånd och behand-

lingseffekt ska följas upp. Bensodiazepiner har ingen påvisad effekt mot dyspné. Oxygen har svagt vetenskapligt stöd och provas för palliation endast vid saturation < 90 % och sätts ut om patienten inte upplever lindring inom några dagar (Rekommendationsgrad A).

Faktaruta 4. Långtidsterapi med oxygen.

Indikationer för LTOT:

KOL med kronisk hypoxi trots 3 veckors optimal behandling och:

PaO_2 (luftandning) i vila dagtid < 7,4 kPa, *eller* PaO_2 (luftandning) i vila dagtid 7,4–7,8 kPa med tecken på hjärtpåverkan eller polycytemi (EVF > 54 %).

Kontraindikationer för LTOT:

Rökning eller kontakt med eld (brandfara).
Bristande patientmedverkan (övertväg kognitiv bedömning).

Genomförande av LTOT:

LTOT ges helst 24 timmar/dygn och minst 16 timmar/dygn. PaO_2 med oxygen bör vara ≥ 8 kPa.

Om start av LTOT i samband med exacerbation:

Utvärdering av om fortsatt indikation för PaO_2 (luft) föreligger efter 1–3 månaders LTOT.

Utsättning av LTOT:

Om PaO_2 (luft) i vila dagtid > 8 kPa vid utvärdering efter 1–3 månaders LTOT.
Övervägs om dygnsbehandlingstid < 16 timmar/dygn.

Oxygen vid träning:

Rekommenderas i samband med övervakade fysiska träningsprogram om SaO_2 sjunker under 88 % vid träningen.
Hypoxi endast vid ansträngning är ingen indikation för LTOT.

Läkemedel som *inte* rekommenderas som underhållsbehandling

Ipratropium och kortverkande beta-2-agonister

Ipratropium och kortverkande beta-2-agonister rekommenderas inte som underhållsbehandling vid KOL.

Teofyllin

Underhållsbehandling med teofyllin vid KOL har länge använts i klinisk praxis men modern dokumentation saknas. Teofyllin har smal terapeutisk bredd och viktiga läkemedelsinteraktioner förekommer. Biverkningar är vanligt förekommande och ofta dosberoende. Teofyllin bör därför inte användas som underhållsbehandling av KOL.

Systemisk steroidbehandling

Det finns inga kontrollerade studier av långtidsbehandling med systemisk glukokortikoidbehandling vid KOL. På grund av detta och biverkningsprofilen rekommenderas inte orala glukokortikoider som underhållsbehandling.

Infektionsprofylax

Makrolider

Långtidsbehandling med makrolidantibiotika i låg dos kan förebygga skov hos patienter med frekventa exacerbationer. Behandling är inte etablerad och i skenet av problematik med antibiotikaresistens samt risk för hörselnedsättning och förlängd QT-tid (arytmisk) bör långtidsbehandling med makrolider endast ges undantagsvis och alltid efter specialistkonsultation.

Vaccinationsprogram

Infektionsutlösta exacerbationer är vanliga vid KOL. Den enskilt viktigaste åtgärden för att begränsa morbiditet och mortalitet i influensa för patienter med KOL utgörs av årlig vaccination mot säsongsinfluensa (relativ reduktion av risken för exacerbationer 60 %) (Rekommendationsgrad A).

Pneumokockvaccination av patienter med KOL rekommenderas i enlighet med Socialstyrelsens nationella riktlinjer för pneumokockvaccination av äldre och riskgrupper. Nationella rekommendationer för val av pneumokockvaccin saknas. En utredning inför ett eventuellt införande av pneumokockvaccinationsprogram för riskgrupper pågår för närvarande i Folkhälsomyndighetens regi. I avvaktan på utfallet av denna utredning och i avsaknad av nationella rekommendationer för val av vaccin, hänvisas till sjukvårdens lokala rutiner.

Behandling vid akut försämring av KOL

Akut exacerbation

Den vanligaste orsaken till försämring är att grundsjukdomen förvärras på grund av en akut exacerbation. Två tredjedelar av exacerbationerna har infektiös orsak. Virus och bakterier är ungefär lika vanliga agens och dubbelinfektion är dessutom ofta förekommande. Rhinovirus är vanligaste virusagens. Vanliga bakteriella agens är *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* och *Pseudomonas aeruginosa*.

Akut försämring vid KOL kan även ha andra orsaker såsom långvarig hypoxi, pneumothorax, lungemboli, hjärtsvikt, pneumoni och bristande följsamhet eller suboptimal mediciner. Det är därför viktigt att göra en diagnostisk värdering vid den akuta försämringen. Blodgaser eller pulsoxiometri bör utföras på alla KOL-patienter som söker sjukvård för försämringstillstånd. Lungröntgen är av värde för diagnostik av pneumothorax och pneumoni. Vid misstanke om lungemboli bör datortomografi av lungartärer övervägas. Hjärtsjukdom som möjlig orsak till akut försämring ska alltid beaktas.

Akuta exacerbationer av KOL karakteriseras av en försämring i habitualtillståndet, med ökad dyspné, mukopurulent eller purulent upphostningar samt ökad mängd slem. Påverkan på andningsfunktionen kan variera från obetydlig till livshotande andningssvikt. Ett förslag till svårighetsgradering presenteras i Tabell I.

Egenbehandling och poliklinisk behandling

För en översikt av läkemedel som kan användas vid egenbehandling av akuta exacerbationer av KOL, se Faktaruta 5.

Faktaruta 5. Egenbehandling av akuta exacerbationer av KOL i hemmet.

Läkemedel	Åtgärd
Salbutamol, terbutalin, ipratropium	Ta kortverkande bronkvidgande behandling tätare, upp till 8 gånger dagligen.
Antibiotika, t.ex. amoxicillin eller doxycyklin, i andra hand trimetoprim/sulfonamid.	Vid purulenta sputa efter läkarkonsultation, eller hos utvalda patienter om praktiska svårigheter föreligger för ett snart återbesök. Förutsättning: att patienten har recept på antibiotika att ta ut vid behov.
Prednisolon	Efter läkarkonsultation kan behandling med prednisolon övervägas i dosen 30–40 mg peroralt dagligen i fem dagar.

Vid försämring, trots ovanstående egenbehandling, ska patienten uppmanas att söka akut!

Tabell I. Vägledning för klinisk värdering av svårighetsgraden vid akut exacerbation.

	Lindrig till medelsvår försämring	Svår försämring	Livshotande försämring
Allmänpåverkan	Obetydlig till 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 på luft	≥ 90 %	< 90 %	< 90 %
Blodgas	Behöver vanligtvis inte mätas	PaO ₂ < 8,0 kPa PaCO ₂ < 6,5 kPa	PaO ₂ < 6,5 kPa PaCO ₂ ≥ 9,0 kPa pH < 7,3

Tabell II. Behandling av akuta exacerbationer av KOL på vårdcentral/akutmottagning.

Läkemedel	Rekommendation
Salbutamol och/eller ipratropium givet som inhalation	Salbutamol 2,5–5 mg och/eller ipratropium 0,5 mg administrerat med nebulisator. Upprepa behandlingen efter 30–45 minuter om otillfredsställande effekt. Alternativt kan inhalation av spray via inhalationskammare ges med 4–10 puffar beta-2-stimulerare och/eller ipratropium var 20:e minut under sammanlagt en timme.
Oxygen 1–2 liter/min	Titrerad oxygenbehandling med mål 88–92 % i saturation. Det är viktigt att beakta risken för koldioxidretention (hyperkapni).
Prednisolon	30–40 mg peroralt dagligen i fem dagar utom vid lindriga exacerbationer.
Antibiotika: <ul style="list-style-type: none"> • i första hand amoxicillin eller doxycyklin • i andra hand amoxicillin/klavulansyra, trimetoprim/sulfonamid eller ciprofloxacin. Ovanstående andrahandsalternativ avser då man av annat skäl än behandlingssvikt inte kan använda något av första handsalternativen. • Vid behandlingssvikt ska val av antibiotika om möjligt ske med ledning av odlingssvar. 	Insätts vid purulenta sputa. Sputumodling bör om möjligt tas innan insättande av antibiotika. Upprepade exacerbationer och terapivikt stärker indikationen för sputumodling.
Om patienten försämras: akut inläggning.	

Behandling av exacerbation på vårdinrättning

Rekommenderad behandling av akut exacerbation på vårdcentral/akutmottagning utan tillgång till blodgasanalys sammanfattas i Tabell II.

Inhalationsbehandling

Salbutamol och/eller ipratropium (Rekommendationsgrad C). Vid behov kan behandlingen upprepas efter 30–45 minuter. Behandling görs med spray och andningsbehållare (spacer) eller via nebulisator.

Bronkdilaterande substans och oxygen

Se Tabell II.

Systemisk behandling med glukokortikoider

Systemisk behandling är indicerad vid medelsvår och svår exacerbation (Rekommendationsgrad A).

Vid ankomsten ges en glukokortikoid peroralt, till exempel betametason 4 mg eller prednisolon 30–40 mg (Rekommendationsgrad A). Om det bedöms nödvändigt ges motsvarande dos intravenöst och därefter oral steroidbehandling.

Diuretika

Vätskeretention är vanligt vid hypoxi och/eller koldioxidretention, varför behandling med loopdiuretika bör övervägas i dessa fall (Rekommendationsgrad C).

Vid ambulanstransport till sjukhus

Vid otillräcklig behandlingseffekt säkerställs fri venväg. Patienten transporteras till sjukhus i ambulans. Under transporten är det viktigt med kontinuerlig mätning av saturationen. Oxygenflödet bör justeras så att saturationen ligger på cirka 90 %.

Behandling med salbutamol 2,5–5 mg och/eller ipratropium 0,5 mg ges med via nebulisator alternativt inhalation av spray via andningskammare (spacer) 4–10 puffar beta-2-stimulerare och/eller ipratropium var 20:e minut under sammanlagt en timme.

Akutbehandling på sjukhus

Oxygen

Blodgaskontroll ska alltid göras och följas upp. Vid svår KOL-exacerbation föreligger vanligen hypoxi ($\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$) och inte sällan koldioxidretention ($\text{PaCO}_2 > 6,5 \text{ kPa}$). Koldioxidretention kan även uppkomma till följd av oxygenbehandling som då ska ges i låg, kontrollerad dosering som bestäms utifrån blodgaskontroller. Om patienten har fått för mycket oxygen under transport till sjukhus och har uttalad hyperkapni räcker det inte alltid att minska tillförseln av oxygen utan ventilationsunderstöd bör också övervägas. Oxygenen får emellertid inte helt sättas ut då detta kan leda till en fatalt djup hypoxi.

Astma som grundorsak till patientens akuta obstruktiva tillstånd bör om möjligt uteslutas, särskilt om det är en patient utan tidigare diagnosticerad KOL. Koldioxidretention vid akut svår astma utgör alltid indikation för kontakt med intensivvårdsläkare då patienten snabbt kan behöva intuberas och/eller ges andningsunderstöd.

Inhalationsbehandling

Upprepad nebulisationsbehandling med salbutamol och/eller ipratropium var sjätte timme vid behandling av inneliggande patient. (Rekommendationsgrad C). I övrigt se tabell II.

Intensivvård och ventilatorbehandling

Indikationen för intensivvård är hotande eller manifest svikt av vitala funktioner. Hos KOL-patienter är det i allmänhet

respirationen som sviktar, men även sjunkande medvetande och cirkulatorisk instabilitet är viktiga att bedöma. Inom intensivvården ingår utöver läkemedelsbehandling, när det är indicerat att stötta den sviktande respirationen med non-invasiv ventilation (NIV) eller invasiv ventilatorbehandling. Andningsunderstöd med NIV bör övervägas vid akut andningssvikt (Rekommendationsgrad A).

Indikation för non-invasivt andningsunderstöd finns när följande två kriterier föreligger tillsammans:

- $\text{PaCO}_2 > 6,0$ kPa
- $\text{pH} < 7,35$

Non-invasiv ventilation är förstahandsbehandling vid KOL och bör prövas innan invasiv ventilatorbehandling påbörjas. NIV-behandlingen kan startas vid pH 7,1–7,35. Man ska helst se effekt på andningsfrekvens, medvetande och pH inom två timmar.

”Sputumodling möjliggör riktad antibiotikaterapi och minskad risk för resistensutveckling”

Antibiotikabehandling vid exacerbation

Sputumodling vid insättande av antibiotikabehandling är av värde för att möjliggöra riktad antibiotikaterapi och därmed minska risken för selektion av resistenta bakteriestammar. Vid terapivikt för vanliga antibiotika som amoxicillin eller doxycyklin bör infektion med *Pseudomonas aeruginosa*, *M. catarrhalis* eller *enterobacteriaceae* övervägas och sputumodling alltid utföras. Från initialt transienta infektioner med *P. aeruginosa*, ser man inte sällan hos patienter med framskriden sjukdom svårbehandlade mukoida och multiresistenta stammar av denna bakterie, framförallt vid samtidig oxygenbehandling i hemmet.

De patienter som har nytta av antibiotikabehandling är de med missfärgade upphostningar tillsammans med ökad sputumvolym och/eller ökad dyspné (Rekommendationsgrad B). Patienter med exacerbation som kräver andningsstöd har generellt sett stor nytta av antibiotika (Rekommendationsgrad B).

Indikationer för antibiotika:

- Purulenta upphostningar samt ökad mängd upphostningar och/eller ökad dyspné.
- Exacerbation som kräver andningsstöd (non-invasiv ventilation eller intubation och respiratorvård).

Vid fortsatt purulenta upphostningar 3–5 dagar efter insatt antibiotikabehandling bör ny sputumodling och byte till annat antibiotikum övervägas.

Vid exacerbationer av KOL bör i första hand amoxicillin 750 mg × 3 eller doxycyklin 200 mg × 1 dag 1–3, därefter 100 mg × 1, användas, och i andra hand trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg × 2, ciprofloxacin 500 mg × 2 eller amoxicillin/klavulansyra 875/125 mg × 3 (Rekommendationsgrad B). Monoterapi med ciprofloxacin innebär risk för selektion av resistenta *P. aeruginosa*-stammar och behandling med ledning av resistensbestämning är därför att rekommendera.

Föreligger behov av parenteral administration bör i första hand cefotaxim ges. Vid mer avancerad KOL då *P. aeruginosa* kan misstänkas, väljs ceftazidim eller piperacillin-tazobactam. Karbapenemer kan också användas men detta bör ske i samråd med infektionsmedicinsk specialist. Antibiotikabehandlingen ges i 5–7 dagar. Doserna kan behöva reduceras hos vissa patienter, till exempel vid njurinsufficiens.

Aminoglykosider eller colistin, i såväl systemisk som inhalerad form används ibland för att behandla *P. aeruginosa* vid cystisk fibros, men vetenskaplig evidens saknas för användning vid KOL-exacerbation.

Uppföljning efter akut exacerbation av KOL

Efter en episod med akut exacerbation av KOL bör uppföljning med snar återbesökstid (inom sex veckor efter genomgången exacerbation) med spirometri erbjudas och följande överväganden göras:

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

Om det är en patient med misstänkt KOL-exacerbation utan tidigare känd KOL-diagnos:

- Uteslut annan orsak.
- Behandla enligt ovan.

Tabell III. Variabler vid utvärdering av behandlingseffekt.

Variabel	Metod
Lungfunktion	Utför och dokumentera <i>spirometri</i> med reversibilitetstest före insättning av läkemedelsbehandling (diagnos baseras på värden efter bronkdilatation).
Symtom	Utvärdera symtom såsom dyspné, hosta, slemproduktion och pip i bröstet med hjälp av frågeformulär där patienten får gradera sina besvär.
Biverkningar, inhalationsteknik, följsamhet	Utvärdera biverkning av läkemedel, inhalationsteknik samt behandlingsföljsamhet med intervju.

Monitorering och utvärdering av läkemedelsbehandling

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 vid KOL är i det korta perspektivet att minska symtom, öka ansträngningstolerans och öka livskvalitet. I ett längre (förebyggande) perspektiv är målet att minska risken för sjukdomsprogress, att förebygga och behandla exacerbationer samt att minska mortalitet.

I underlaget för bedömningen av behandlingseffekterna ingår lungfunktion, symtom (dyspné, hosta med slembildning och pip i bröstet) och effekt på fysisk prestationsför-

måga. En uppföljning med CAT-formuläret kan ge underlag för bedömning och närmare karakterisering av symtomutvecklingen. Spirometri har ett begränsat värde vid bedömning av behandlingseffekt, men påtaglig förbättring av spirometrivärden talar för effekt av behandling. Utebliven effekt på spirometridata utesluter dock inte behandlingsnytta. Utvärdering av exacerbationsfrekvens är svårt, men det är viktigt att registrera exacerbationsfrekvensen som ett led i en allmän monitorering av sjukdomen.

Rekommendationer för hur läkemedelsbehandling kan utvärderas ges i Tabell III. En skriftlig behandlingsplan bör upprättas och variabler för utvärdering 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.

Följande system för kvalitetsgradering av evidens används i behandlingsrekommendationen:

(efter NHS Research and Development, 1999; <http://www.cebm.net>)

- 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



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått genom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Överläkare Monica Arvidsson
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Allergisektionen
413 45 Göteborg

Överläkare Johan Berkus
Operations- och intensivvårdskliniken
Västerviks sjukhus
593 81 Västervik

Professor, överläkare Leif Bjermer
Lung- och allergikliniken
Skånes universitetssjukhus (SUS)
Klinikgatan 18
221 85 Lund

Docent Kerstin Claesson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor, överläkare Barbro Dahlén
Lung Allergikliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Överläkare Inger Dahlén
Lung- och allergisjukdomar
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Professor Arne Egesten
Lungmedicin och allergologi
Klinikgatan 18
Skånes universitetssjukhus
221 85 Lund

Docent, överläkare Ann Ekberg Jansson
Avd för invärtesmedicin och klinisk nutrition
Specialistcentrum Vuxna
Angereds Närsjukhus
Box 63
424 22 Göteborg

Specialistläkare, med.dr Magnus Ekström*
Blekingesjukhuset
371 81 Karlskrona

Professor, fysioterapeut Margareta Emtner
Inst för neurovetenskap, Fysioterapi BMC,
Uppsala universitet
751 24 Uppsala

Specialist i allmänmedicin Luisa Escuder Miquel
Akademiskt primärvårdscentrum
Alfred Nobels Allé 12
141 81 Huddinge

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Bill Hesselmar
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg
Smörslottsgatan 1
416 85 Göteborg
&
Avdelningen för data och analys
Koncernkontoret
Västra Götalandsregionen
Regionens Hus
462 80 Vänersborg

Professor, överläkare Christer Janson
Institutionen för medicinska vetenskaper
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Specialistläkare Jon Roald Konradson
Karolinska Institutet
Institutionen för kvinnors och barns hälsa
171 77 Stockholm
&
Lung- och allergimottagningen
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska sjukhuset
171 76 Solna

Professor Kjell Larsson
Lung- och luftvägsforskning
Institutet för miljömedicin
Karolinska Institutet
171 77 Stockholm

Docent, överläkare Ann Lindberg
Inst. för Folkhälsa och Klinisk medicin
Enheten för medicin
Umeå Universitet
901 87 Umeå

Distriktsläkare, med.dr Karin Lisspers
 Vårdcentralen Gagnef
 Älvuddsvägen 42
 785 61 Gagnef
 &
 Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap,
 allmänmedicin och preventivmedicin
 Box 564
 751 22 Uppsala

Professor Bo Lundbäck**
 Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition,
 Krefting Research Centre
 Box 424
 405 30 Göteborg

Professor emeritus Claes Göran Löfdahl
 Avdelning för Lungmedicin och Allergologi
 Lunds universitet
 Skånes universitetssjukhus
 221 85 Lund

Docent, Specialistläkare Andrei Malinovski
 Inst. för medicinska vetenskaper
 Klinisk fysiologi
 Akademiska sjukhuset
 751 85 Uppsala

Specialistläkare Stéphanie Mindus
 Lung- och allergisektionen
 Akademiska sjukhuset
 751 85 Uppsala

Specialist i allmänmedicin Peter Odebäck
 Capio Närsjukvård
 Box 1064
 405 22 Göteborg

Lungläkare, klinisk utredare Helga Haugom Olsen
 Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala

Professor Anna Carin Olin
 Sahlgrenska universitetssjukhuset
 Arbets- och miljömedicin
 Box 414
 405 30 Göteborg

Överläkare Teet Pullerits
 Sahlgrenska Universitetssjukhuset
 Allergisektionen
 413 45 Göteborg

Specialistläkare, med.dr Peter Rosenberg (projektledare)
 Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala

Apotekare Anna Skogh Andrén
 Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala

Professor, överläkare Magnus Sköld
 Lung- och allergikliniken
 Karolinska Universitetssjukhuset Solna
 171 76 Stockholm

Specialistläkare, med.dr Karin Strandberg
 Lung- och allergikliniken
 Akademiska sjukhuset
 751 85 Uppsala

Överläkare Josefin Sundh
 Lungsektionen
 Hjärt-lungkliniken
 Universitetssjukhuset Örebro
 701 85 Örebro

Klinisk utredare, farmakolog Karolina Törneke
 Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala

* Deltog inte vid expertmötet. Bidragit med bakgrundsmanus.

**Deltog inte vid expertmötet. Bidragit med efterarbetet.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se