



# Legemidler mot kols

---

## KRONIKK

PER SIGVALD BAKKE

E-post: per.bakke@uib.no

Per Sigvald Bakke er spesialist i lungesykdommer og i indremedisin, og professor og dekan ved Det medisinske fakultet ved Universitetet i Bergen. Han har gjennomført flere kliniske og epidemiologiske studier på kolspasienter.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha mottatt betaling for deltakelse i ekspertpanelmøter arrangert av AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline og Novartis, og for forelesninger på møter arrangert av AstraZeneca, Boehringer Ingelheim og Novartis.

KRISTIAN JONG HØINES

Kristian Jong Høines er spesialist i allmennmedisin og fastlege ved Tananger Legesenter. Han er leder for allmennlegenettverket Lunger i Praksis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha mottatt betaling for deltakelse i ekspertpanel om lungemedisinske temaer for AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, Novartis og Teva, for forelesninger for AstraZeneca, BI og Novartis, og for å være konsulent i utarbeiding av pasientinformasjonsbrosjyrer for AstraZeneca.

---

Mange pasienter med kols bruker antakelig for mye medisiner. Vi foreslår en forenklet behandlingsalgoritme for pasienter i stabil fase.

I mange år var både forskningen og håndteringen av kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) hemmet av at ulike organisasjoner for lungesykdommer hadde egne definisjoner, inndelinger og behandlingsalgoritmer for sykdommen. Derfor var etableringen av Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) i 2001 et stort fremskritt (1). Dette er en uavhengig konsensusorganisasjon for å fremme håndteringen av kols. Dokumentene GOLD-organisasjonen publiserer, omtales ofte som retningslinjer, men selv omtaler de dem som strategidokumenter.

I den andre utgaven av GOLD-dokumentet som kom i 2007, ble man enige om spirometriske inndelinger av kols. Men det var allerede da klart at spirometri langt fra forklarte hele bildet av kols. Derfor valgte man i den tredje utgaven av dokumentet i 2011 å basere kartleggingen og behandlingen av stabil kols også på graden av luftveissymptomer og forekomsten av kolsforverring (eksaserbasjoner) i tillegg til lungefunksjonsnivået bedømt ut fra spirometri. Man fikk de såkalte ABCD-gruppene av kols basert på tre variabler, nemlig lungefunksjon i form av spirometri, luftveissymptomer og eksaserbasjonsfrekvens. Men fire grupper basert på tre variabler er didaktisk vanskelig. I tillegg viste det seg at den mer kompliserte ABCD-inndelingen ikke predikerte forverring og sykdomsutvikling bedre enn den gamle basert bare på spirometri (2).

Derfor kom det en fornyet ABCD-inndeling av kols i 2017, denne gang bare basert på forekomst av symptomer og hyppighet av forverring. I 2019-oppdateringen av GOLD-rapporten er denne inndelingen bevart, men bare for pasienter som ikke tidligere har fått

behandling (1). I tillegg presenteres en ny behandlingsalgoritme for pasienter som allerede får behandling for sin kols (1). I våre øyne blir dette unødvendig komplisert. De fleste kolspasienter behandles av fastleger, som ofte er i en presset arbeidssituasjon og har mange andre pasientgrupper å ivareta. Man risikerer derfor at en komplisert retningslinje for kolsbehandling ikke blir fulgt. I det følgende vil vi foreslå en forenklet behandlingsalgoritme for kolspasienter i stabil fase.

## Bronkodilatorer

Basisbehandlingen av stabil kols er bronkodilaterende medikamenter i form av langtidsvirkende beta-2-agonister (LABA, *long-acting beta agonists*) og langtidsvirkende muskarinantagonister (LAMA, *long-acting muscarinic antagonists*). Korttidsvirkende beta-2-agonister (SABA, *short-acting beta agonists*) og korttidsvirkende muskarinantagonister (SAMA, *short-acting muscarinic antagonists*) har ingen plass i vedlikeholdsbehandling av kols, men bør forbeholdes eksaserbasjoner av sykdommen (1).

Hos pasienter med kols, men med lite symptomer, er en langtidsvirkende beta-2-agonist eller langtidsvirkende muskarinantagonist førstevalget. Hos pasienter som responderer med lite symptombedring, og hos pasienter med betydelige symptomer i utgangspunktet er en kombinasjon av disse legemidlene aktuelt.

Symptomene registreres enten ved hjelp av spørreskjemaet Modified Medical Research Council (mMRC), som måler graden av dyspné i fem nivåer (tabell 1) (3), eller skjemaet COPD (= *chronic obstructive pulmonary disease*) Assessment Test (CAT), som ved hjelp av åtte spørsmål bl.a. registrerer dyspné, hoste og oppspytt (se appendiks) (3).

### Tabell 1

Spørreskjemaet mMRC (*modified Medical Research Council*) til gradering av tungpust.

Grad av dyspné	Symptombeskrivelse
0	Jeg blir tungpusten bare når jeg trener hardt.
1	Jeg får åndenød når jeg skynder meg på flat mark eller i slak motbakke.
2	Jeg er tregere enn de fleste på min alder på flat mark, eller jeg må stoppe på grunn av tung pust når jeg går i mitt eget tempo på flat mark.
3	Jeg må stoppe for å få igjen pusten etter 100 meters gange, eller etter noen få minutter i mitt eget tempo på flat mark.
4	Jeg er så tungpusten at jeg ikke kommer meg ut av huset, eller blir tungpusten ved på- og avkleddning.

## Inhalasjonssteroider

Det er sterke indikasjoner på at tillegg av inhalasjonssteroider vil redusere risikoen for fremtidige forverring hos kolspasienter som har hyppige forverring til tross for behandling med langtidsvirkende beta-2-agonister og/eller langtidsvirkende muskarinantagonister (4). Det er mulig at tillegg av inhalasjonssteroider hos kolspasienter som har lav lungefunksjon samt hyppige forverring, også vil kunne redusere dødeligheten (5, 6). Effekten av inhalasjonssteroider på lungefunksjon og livskvalitet hos pasienter med kols varierer i ulike studier og er sannsynligvis liten (6).

Mange kolspasienter står på inhalasjonssteroider i årevis uten at det settes spørsmålstegn ved effekten av medisinen

Inhalasjonssteroider har imidlertid også bivirkninger. De gir blant annet økt risiko for osteoporose og beinbrudd (7), diabetes (8) og katarakt (9). Det er også vist at inhalasjonssteroider øker risikoen for luftveisinfeksjoner, bl.a. pneumoni (10). Det har vært mye diskutert om risikoen for pneumoni varierer med type inhalasjonssteroid, men en

oversiktsartikkel fra Cochrane fra 2014 konkluderte med at både budesonid og flutikason er forbundet med forhøyet risiko for pneumoni (10).

Det ser ut til at risikoen for lungebetennelse ved bruk av inhalasjonssteroider er særlig relatert til kolspasienter som er eldre og som har lav kroppsmasseindeks, lav lungefunksjon og lave verdier av eosinofile granulocytter i blodet (11, 12).

Oppsummert synes det som om noen kolspasienter har en klar fordel av å bruke inhalasjonssteroider i tillegg til langtidsvirkende beta-2-agonister og/eller langtidsvirkende muskarinantagonister, mens andre ikke har det. Utfordringen blir å forskrive inhalasjonssteroider til de rette pasientene slik at forholdet mellom nytte og risiko blir best mulig.

I tillegg til eksaserbasjonsfrekvens de siste tolv månedene er det økende indikasjoner på at nivået av eosinofile granulocytter i blodet kan brukes til å rettlede i spørsmålet om hvilke kolspasienter som har nytte av inhalasjonssteroider i tillegg til langtidsvirkende beta-2-agonister og/eller langtidsvirkende muskarinantagonister (6). Pasienter med en konsentrasjon av eosinofile granulocytter i blodet høyere enn 300/μl synes å ha nytte av inhalasjonssteroider (6). Endelig bør inhalasjonssteroider vurderes til kolspasienter med en astmatisk komponent (6). Inhalasjonssteroider bør ikke gis til kolspasienter med hyppige lungebetennelser i sykehistorien eller til dem med konsentrasjon av eosinofile granulocytter i blodet lavere enn 100/μl (6). Man bør også være forsiktig med å gi inhalasjonssteroider til kolspasienter som røyker eller har lav kroppsmasseindeks (6).

## Tretrinnsmodellen

Basert på ovennevnte foreslår vi en tretrinnsmodell for behandling av kolspasienter i stabil fase (tabell 2). Hos pasienter med diagnostisert kols, men med lite symptomer (dvs. mMRC-skår < 2 eller CAT-skår < 10), er en langtidsvirkende beta-2-agonist eller langtidsvirkende muskarinantagonist førstevalget (trinn 1). Hos pasienter som responderer med lite symptombedring, eller pasienter med betydelige symptomer i utgangspunktet (dvs. mMRC-skår ≥ 2 eller CAT-skår ≥ 10), er en kombinasjon av langtidsvirkende beta-2-agonist og langtidsvirkende muskarinantagonist aktuelt (trinn 2). For kolspasienter som til tross for slik behandling har hyppige forverringer, definert som minst én sykehusinnleggelse eller minst to kurer med antibiotika og/eller prednisolon peroralt på grunn av en kolsforverring de siste tolv månedene, er det aktuelt å legge til inhalasjonssteroider. Det samme gjelder hvis pasienten har konsentrasjon av eosinofile granulocytter i blodet høyere enn 300/μl eller astma i sykehistorien (trinn 3). Hvis man velger å starte med inhalasjonssteroider, bør man starte i små eller moderate doser. Ytterligere opptrapping til høydoserte inhalasjonssteroider kan vurderes, men ved manglende effekt bør inhalasjonssteroider seponeres.

### Tabell 2

Forenklet algoritme for medikamentell behandling av kolspasienter i stabil fase. LABA = langtidsvirkende beta-2-agonister (*long-acting beta agonists*), LAMA = langtidsvirkende muskarinantagonister (*long-acting muscarinic antagonists*), ICS = inhalasjonssteroider (*inhaled corticosteroids*).

Trinn	Pasientkarakteristika	Behandling
1	Kolspasienter med lite symptomer <sup>1</sup>	LABA eller LAMA
2	Kolspasienter med lite symptombedring etter trinn 1 eller med betydelige symptomer i utgangspunktet <sup>2</sup>	LABA og LAMA

Trinn Pasientkarakteristika		Behandling
3	Kolspasienter med minst én sykehusinnleggelse eller minst to kurer med antibiotika og/eller prednisolon siste tolv måneder, eller astma i sykehistorien, eller konsentrasjon av eosinofile granulocytter i blod > 300/μl Hvis ingen symptombedring etter seks måneder, gå tilbake til trinn 2	LABA, LAMA og ICS

<sup>1</sup>Lite symptomer definert som grad < 2 på mMRC-spørreskjemaet (se tabell 1) eller < 10 poeng på CAT-spørreskjemaet (se appendiks).

<sup>2</sup>Betydelige symptomer definert som grad ≥ 2 på mMRC-spørreskjemaet (se tabell 1) eller ≥ 10 poeng på CAT-spørreskjemaet (se appendiks).

Hvis man vurderer å gå opp et trinn i behandlingsstigen, er det viktig at pasientens inhalasjonsteknikk alltid kontrolleres, og at legen diskuterer pasientens etterlevelse av forskrevet behandling. Merk at spirometri kreves for å diagnostisere kols, men ikke brukes i fastsettelse av behandling (1).

## Seponering av inhalasjonssteroider

Tall fra allmennpraksis i Norge antyder at over halvparten av kolspasientene bruker inhalasjonssteroider (13). Det er sannsynligvis for mange. Vår egen kliniske erfaring sier også at mange kolspasienter står på inhalasjonssteroider i årevis uten at det settes spørsmålsteget ved effekten av medisinen. Ut fra det forhold at bare noen kolspasienter har nytte av slik behandling, samtidig som det er risiko for bivirkninger, bør man vurdere om pasienten skal slutte med inhalasjonssteroider.

Når skal man så vurdere å ta pasienten av inhalasjonssteroider? Hos pasienter med stabil kols uten eksaserbasjoner bør man vurdere å seponere. Man kan imidlertid hevde at det kan være vanskelig å vite om pasienten er stabil på grunn av og ikke på tross av denne behandlingen.

Det er sannsynligvis trygt å fjerne inhalasjonssteroider hos pasienter uten astma i sykehistorien og hos pasienter hvor indikasjonen for behandlingen i utgangspunktet var uklar. Videre kan man prøve å fjerne inhalasjonssteroider hos røykere og hos pasienter med eosinofile-konsentrasjon lavere enn 100/μl (5).

De fleste kolspasienter behandles av fastleger, som ofte er i en presset arbeidssituasjon og har mange andre pasientgrupper å ivareta. Man risikerer derfor at en komplisert retningslinje for kolsbehandling ikke blir fulgt.

Hvis man velger å fjerne inhalasjonssteroider, kan man halvere dosen, og avvente tre måneder. Hvis pasienten da ikke har eksaserbasjoner, og det ikke er noen endring i spirometriverdier, kan man seponere. Pasienten bør kontrolleres med spirometri etter ytterligere tre og seks måneder. Hvis pasienten skulle oppleve eksaserbasjoner og/eller lungefunksjonsreduksjon, bør inhalasjonssteroidbehandlingen startes opp igjen. Vi vil understreke at det er begrenset evidens for denne behandlingsalgoritmen (14). Prospektive seponeringsstudier er nødvendig for å teste ulike strategier og prediktorer for suksess. Slike studier bør inneholde kolspasienter av ulike alvorlighetsgrader.

## Viktig å huske på ved kolsbehandling

Flere legemiddelfirmaer kommer nå med langtidsvirkende beta-2-agonist, langtidsvirkende muskarinantagonist og inhalasjonssteroid i samme inhalator. Vårt forslag til inhalasjonsbehandling ved stabil kols er et forsøk på å hindre at «alle» kolspasienter ender opp på slik trippelbehandling. GOLD-algoritmen for kolsbehandling er komplisert, og det kan dermed være for enkelt for legen å gi alle tre medikamentene i samme inhalator for sikkerhets skyld.

Det understrekes at vi her bare har diskutert inhalasjonsbehandling ved stabil kols. Uansett

alvorlighetsgrad av sykdommen bør legen i tillegg alltid tilby røykeavvenning til røykere og vurdere kolsrehabilitering samt fysisk aktivitet og diettintervensjon ved behov. Endelig bør det vurderes om pasientens symptomer delvis kan skyldes ledsagende sykdommer som for eksempel hjerte-karsykdom, lungekreft og depresjon.

Det finnes i dag en rekke ulike inhalasjonssystemer på markedet. De kan grovt inndeles i to hovedtyper: pulverinhalator og spray. Pulverinhalatorer krever at pasienten inhalerer medisinen med god kraft. Hvis inhalasjonskraften er dårlig, anbefales bruk av spray, og da sammen med inhalasjonskammer. Det er utenfor omfanget til denne artikkelen å vurdere de ulike systemene opp mot hverandre. Generelt anbefaler vi at pasienten holder seg til ett system.

Vedlikeholdsbehandling med perorale steroider og xantiner anbefales ikke til kolspasienter uansett alvorlighetsgrad (1). For egen regning vil vi legge til at heller ikke antibiotika hører hjemme i behandling av stabil kols.

---

#### LITTERATUR:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. <https://goldcopd.org/gold-reports/> Lest 21.8.2019.
2. Johannessen A, Nilsen RM, Storebø M et al. Comparison of 2011 and 2007 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines for predicting mortality and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 51–9. [PubMed][CrossRef]
3. Kols. Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging. Oslo: Helsedirektoratet, 2012. [https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kols/Kols%20E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje%20og%20veileder%20for%20forebygging,%20diagnostisering%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kols/Kols%20E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje%20og%20veileder%20for%20forebygging,%20diagnostisering%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/_/attachment/inline/e974222b-9d84-4358-84d5-9dd57b090786:ce015dd544648e3ae7bc4377269c52309a68aa77/Kols%20E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje%20og%20veileder%20for%20forebygging,%20diagnostisering%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf) Lest 21.8.2019.
4. Fabbri LM, Roversi S, Beghè B. Triple therapy for symptomatic patients with COPD. *Lancet* 2017; 389: 1864–5. [PubMed][CrossRef]
5. 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. [PubMed][CrossRef]
6. Agusti A, Fabbri LM, Singh D et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018; 52: 1801219. [PubMed][CrossRef]
7. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66: 699–708. [PubMed][CrossRef]
8. Herth FJF, Bramlage P, Müller-Wieland D. Current perspectives on the contribution of inhaled corticosteroids to an increased risk for diabetes onset and progression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2015; 89: 66–75. [PubMed][CrossRef]
9. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG et al. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology* 2009; 116: 652–7. [PubMed][CrossRef]
10. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD010115. [PubMed]
11. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34: 641–7. [PubMed][CrossRef]
12. Pavord ID, Lettis S, Locantore N et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016; 71: 118–25. [PubMed][CrossRef]
13. Drivenes E, Ostrem A, Melbye H. Predictors of ICS/LABA prescribing in COPD patients: a study from general practice. *BMC Fam Pract* 2014; 15: 42. [PubMed][CrossRef]

14. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 390–8. [PubMed][CrossRef]

---

Publisert: 7. oktober 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0181

Mottatt 17.3.2019, første revisjon innsendt 10.7.2019, godkjent 21.8.2019.

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