

Legemidler i praksis

Astmamidler til inhalasjon – virker de ved kronisk obstruktiv lungesykdom?

Kronisk obstruktiv lungesykdom kan være vanskelig å skille fra astma. Legemidler til pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom tilføres mest hensiktsmessig ved inhalasjon, for eksempel adrenerge beta₂-agonister, antikolinergika og steroider, som ellers brukes ved astma.

Interessekonflikter, se til slutt i artikkelen.

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Amund Gulsvik

amund.gulsvik@med.uib.no
 Institutt for indremedisin
 Universitetet i Bergen
 og
 Lungeavdelingen
 Haukeland Universitetssykehus
 5021 Bergen

Kronisk obstruktiv lungesykdom er en sykdom karakterisert med luftstrømsobstruksjon som ikke er fullt reversibel. Luftstrømsobstruksjonen er vanligvis progredierende og forbundet med inflammatorisk reaksjon i lungene pga. skadelige partikler eller gasser (1). De spirometriske kriteriene for sykdom og alvorlighetsgrader er ratio mellom ett sekunds forsert ekspiratorisk volum (FEV₁) og forsert vitalkapasitet (FVC) mindre enn 0,7 og FEV₁ i definerte prosentintervaller av forventet verdi (2). Astma er også en kronisk betennelse i luftveiene, definert som en tilstand med bronkial hyperreaktivitet og episoder av piping i brystet, anfallsvis åndenød og hoste, spesielt om natten eller tidlig om morgenen. Luftstrømsobstruksjonen er ofte fullt reversibel, enten spontant eller etter behandling (3). En god del pasienter med initial astma ender opp med permanent nedsatt lungefunksjon, og sykdommen vil da bli klassifisert som kronisk obstruktiv lungesykdom.

Kronisk obstruktiv lungesykdom opptrer også med astmasymptomer. De fem hovedårsakene til luftveisobstruksjon er kontraksjon av glatt muskulatur, ødem i slimhinnen, luftveissekret, peribronkial fibrose og tap av

elastisk tilbakefjæring, og disse opptrer i varierende grad ved begge sykdommene. Med dagens viten om årsaker og patogenese kan det hos den enkelte pasient være vanskelig, av og til umulig, å fastslå om det foreligger kronisk obstruktiv lungesykdom eller astma. En samlebetegnelse for de to sykdommene er derfor obstruktiv lungesykdom.

I allmennpraksis vil kronisk obstruktiv lungesykdom være en spirometriavhengig diagnose med kronisk luftstrømsobstruksjon, mens astma vil være en symptomavhengig diagnose med perioder med nærmest normal lungefunksjon bedømt ut fra spirometri. Ved astma prioriteres primært en antiinflammatorisk behandling, mens ved kronisk obstruktiv lungesykdom anvendes primært bronkodilatorer.

Behandlingseffekt

For gruppen av pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom er effekten av legemidler mindre enn blant gruppen av pasienter med astma. Det finnes imidlertid enkelte pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom med betydelig reversibilitet av luftveisobstruksjonen. Primært bør all behandlingseffekt vurderes mot pasientrelevante forhold som dødsfall, antall symptomforverring som krever egenbehandling, legekontakt eller sykehusinnleggelse, helseavhengig livskvalitet og symptomer. Lett målbare effektvariabler som toppstrøms hastighet og FEV₁ er også assosiert med enkeltsymptomer, symptommengde, livskvalitet, sykehusinnleggelse og fremtidig død, men i utgangspunkt klager ikke pasientene over sin dårlige toppstrøms hastighet eller FEV₁. Ved kronisk obstruktiv lungesykdom bør effekten av hvert enkelt legemiddel vurderes ved samtale med og spirometriundersøkelse av pasienten.

Følgende symptomområder bør kartlegges hos pasienten før og etter start av behandlingen: Begrensninger i den fysiske aktiviteten med relevans for daglig virke, åndenød i hvile og ved definerte aktiviteter, forstyrret nattesøvn, vitalitetsforandringer som manglende kraft og energi, hoste, piping i brystet og oppspytt og kontroll over egen sykdom.

Bronkodilatorer

Mange pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom og luftveissymptomer har lett til moderat luftstrømsobstruksjon som i noen grad lar seg redusere av bronkodilatorer. Ved sporadiske symptomer kan derfor

mange pasienter ha nytte av korttidsvirkende adrenerge beta₂-agonister eller antikolinergika som reduserer symptomer som åndenødsanfall, piping i brystet og hoste. Pasienter med tung pust i hvile og under belastning kan redusere symptomene dersom bronkodilatorbehandlingen fører til at de blir mindre hyperinflaterte, dvs. at de puster på et lavere funksjonelt lungekapasitetsnivå. Ved akutte forverring med behov for sykehusinnleggelse har tradisjonelt førstøverbehandling med ipratropium og beta₂-adrenergika fått stor anvendelse, selv om det er sparsomt med placebokontrollert dokumentasjon av denne behandlingen. I en studie med mindre enn 100 pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom fant Moayyedi og medarbeidere (4) få eller ingen forskjeller i symptomer, residivfrekvens eller sykehusoppholdets lengde ved behandling med kombinasjonen av salbutamol og ipratropium sammenliknet med salbutamol alene. Det er behov for studier ved akutte forverring som kan avklare om behandling med en kombinasjon av legemidler gir større klinisk effekt enn det enkelte legemiddel. En placebokontrollert studie med om lag 6 000 pasienter med lett til moderat kronisk obstruktiv lungesykdom viste etter fem års behandling med ipratropium ingen forskjeller i antall innleggelse i sykehus eller dødsfall (5).

Vedlikeholdsbehandling med salmeterol gav i et randomisert, kontrollert klinisk forsøk med 674 pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom færre symptomer om dagen og mindre åndenød ved gangtest sammenliknet med placebo (6). Det var imidlertid ingen forskjell mellom en inhalasjonsdose på 100 eller 200 mikrogram sal-

! Hovedbudskap

- Røykestopp er eneste tiltak som hindrer et akselererende fall i lungefunksjon ved kronisk obstruktiv lungesykdom
- Inhalerte bronkodilatorer gir mindre åndenød, mindre hyppig symptomforverring og bedre livskvalitet
- Inhalasjonssteroider har i en stabil fase av moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (FEV₁ > 50 % av forventet) liten effekt

Tabell 1 Behandling ved forskjellige stadier av kronisk obstruktiv lungesykdom

	Definisjon	Anbefalt behandling	
Alle stadier		Unngå risikofaktorer (sigarettøyking) Gi årlig influensavaksine	
Stadium 0: I fare-sonen	Kroniske symptomer (hoste, oppspytt) Eksponert for risikofaktorer (røykere) Normal spirometri		
Stadium I: Mild sykdom	FEV ₁ /FVC < 70 % FEV ₁ ≥ 80 % av forventet Med eller uten symptomer	Hurtigvirkende bronkodilator ved behov	
Stadium II A: Moderat sykdom	FEV ₁ /FVC < 70 % 50 % ≤ FEV ₁ ≤ 80 % av forventet med eller uten symptomer	Fast behandling med en eller flere bronkodilatorer Lungerehabilitering	Inhalasjonssteroider kan anvendes ved plagsomme symptomer dersom behandlingsforsøk gir bedret lungefunksjon og mindre symptomer
Stadium II B: Moderat sykdom	FEV ₁ /FVC < 70 % 30 % ≤ FEV ₁ < 50 % av forventet med eller uten symptomer	Fast behandling med en eller flere bronkodilatorer Lungerehabilitering	Inhalasjonssteroider ved plagsomme symptomer dersom behandlingsforsøk gir bedret funksjon eller ved hyppige (≥ 2/år) akutte forverring med sykehusinnleggelse
Stadium III: Alvorlig sykdom	FEV ₁ /FVC < 70 % FEV ₁ < 30 % av forventet eller tegn på respirasjonssvikt eller hjertesvikt	Fast behandling med en eller flere bronkodilatorer Inhalasjonssteroider ved mye symptomer og påvist effekt på lungefunksjon eller ved gjentatte akutte forverring med sykehusinnleggelse Behandling av komplikasjoner Rehabilitering Langtidsoksygenbehandling ved hypoksemi (< 7,3 kPa)	

meterol per døgn. Livskvaliteten var bedre for noen områder ved en lav dose enn ved en høy dose, noe som trolig må tilskrives det forhold at salmeterol i høye doser gir mer bivirkninger uten ytterligere effekt. I en placebokontrollert multisenterstudie med 1 465 pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom fant Calverly og medarbeidere (7) at salmeterol gav 29 % færre episoder med symptomforverring som krevde orale steroider. Samlet må 4–5 pasienter med årlig en eller flere forverring som krever orale steroider, antibiotika eller sykehusinnleggelse, behandles i ett år for å hindre én slik forverring blant disse pasientene. En studie med 812 pasienter og liknende alvorlighetsgrader viste at kombinasjon av budesonid og formeterol gav omtrent samme reduksjon i alvorlige forverring sammenliknet med placebo (8), noe som også er vist for kombinasjonen salmeterol og flutikason (7).

I en placebokontrollert studie med 411 pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom gav både salmeterol og ipratropium mindre åndenød og bedre livskvalitet (9). Sammenlikning mellom ipratropium og salbutamol har vist at ipratropin gir forbedringer på flere områder av livskvalitet (10) og færre og kortere symptomforverring (11). Et langtidsvirkende antikolinergikum, tiotropium, er i et placebokontrollert forsøk med 921 pasienter med alvorlig kronisk ob-

struktiv lungesykdom vist å gi mindre åndenød, bedre livskvalitet og færre symptomforverring og sykehusinnleggelse (12). En sammenliknende studie (13) av tiotropium og ipratropium blant 535 pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom gav for tiotropium en reduksjon på 24 % i antall symptomforverring og lengre tid til første sykehusinnleggelse. Pasienter med om lag én sykehusinnleggelse i året må i gjennomsnitt ta dette legemidlet i omtrent fire år for å unngå én sykehusinnleggelse.

Det savnes sammenliknende studier av effekt og bivirkninger mellom langtidsvirkende adrenerge beta₂-agonister og antikolinergika, spesielt studier med analyser av harde endepunktvariabler som død ved disse legemidlene.

Inflammasjonshemmere

Fire store placebokontrollerte studier (14–17) med inhalasjonssteroider til pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom har ikke vist at inhalasjonssteroider minsker fallet i FEV₁. Ved tre års behandling var det umiddelbart en lett nivåheving av FEV₁, og hos dem med mest alvorlig sykdom var det noen færre symptomforverring som krevde sykehusinnleggelse. Flutikason i døgndoser på 1 mg gav, sammenliknet med placebo, 34 % færre symptomforverring som krevde orale steroider (6). Det er omtrent

samme relative risikoreduksjonen som man observerte med salmeterol alene eller med kombinasjonen flutikason og salmeterol.

Færre symptomforverring gir pasientene med kronisk obstruktiv lungesykdom bedre livskvalitet. Inhalasjonssteroider kan anvendes ved alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (FEV₁ < 50 % av forventet verdi) når pasienten har plagsomme luftveissymptomer og hyppige forverring som krever perorale steroider eller antibiotika. Behandlingseffekt bør vurderes etter tre til seks måneders behandling, og inhalasjonssteroider må seponeres hvis pasienten ikke får færre symptomer.

Effekten av å gi høyere doser inhalasjonssteroider ved akutte symptomforverring er ikke studert i kontrollerte kliniske forsøk. Slike studier bør gjennomføres for å dokumentere en eventuell behandlingseffekt og før behandlingen eventuelt etableres i klinisk praksis. Inhalert kromoglikat har også antiinflammatoriske egenskaper, men det foreligger ingen studier som viser at dette antiastmatiske legemidlet har noen fordelaktig effekt hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (18). Kromoglikat skal derfor ikke anvendes.

Avslutning

Kronisk obstruktiv lungesykdom kan hos de alle fleste forebygges ved å la være å røyke og ved å unngå inhalasjon av partikler, damp

og gasser (tab 1). Behovs- og vedlikeholdsbehandling med korttids- og langtidsvirkende bronkodilatorer er effektivt ved at de gir mindre symptomer, bedre livskvalitet og færre forverringar, om enn ikke dramatiske effekter. Ved alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom ($FEV_1 < 50\%$ av forventet verdi) med hyppige forverringar kan inhalasjonssteroider redusere symptomer og antall forverringar som krever sykehusinnleggelse eller behandling med perorale steroider eller antibiotika.

Interessekonflikt

Forfatteren har mottatt reisetilskudd og honorar fra AstraZeneca, Boehringer, GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer og Nycomed, samt forskningsmidler fra AstraZeneca og GlaxoSmithKline.

Litteratur

- Global initiative for chronic obstructive lung disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, 2001: 1–100.
- Gulsvik A, Tosteson T, Bakke P, Humerfelt S, Weiss ST, Speizer FE. Expiratory and inspiratory forced vital capacity and one-second forced volume in asymptomatic never-smokers in Norway. *Clin Physiol* 2001; 21: 648–60.
- Global initiative for asthma. Bethesda: National Institutes of Health, 2002: 1–176.
- Moayyedi P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Muers MF. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 834–7.
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist S et al. Effect of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV_1 . *JAMA* 1994; 272: 660–8.
- Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10: 815–21.
- Calverly P, Pauwels R, Vestbo J, Jones NB, Pride N, Gulsvik A et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–56.
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S et al. Efficacy and safety of budesonid/formeterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74–81.
- Mahler DA, Donohue JE, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957–65.
- Colice GL. Nebulized bronchodilators for outpatient management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 100: 11S–8.
- Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, Wilson JD, Hilleman DE, Witek TJ. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albutamol alone in COPD. *Chest* 1999; 115: 635–41.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, ZuWallack RL et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217–24.
- Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje ThA, Kesten S, Korducki L et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209–16.
- Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–23.
- Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948–53.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. 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.
- The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902–9.
- Behandling av astma och KOL. En systematisk kunnskapssammenstilling. Rapport nr. 151, SBU. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2000.