

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

## Inhalationsmedicinsk behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom

Af Ejvind Frausing Hansen\* og Hanne Rolighed Christensen\*\*

Inhalation af forskellige typer af luftvejsudvidende og inflammationshæmmende lægemidler er den mest effektive medicinske behandling af KOL, men der er aktuelt et paradigmeskift på vej indenfor KOL-behandlingen med mere fokus på langtidsvirkende, luftvejsudvidende medicin og en mere afgrænset brug af inflammationshæmmende medicin. Endvidere er der en voldsom udvikling i antallet af præparater, som kommer på markedet med indikationen »Vedligeholdelsesbehandling af KOL«. Vi vil derfor gennemgå principperne for den inhalationsmedicinske behandling af KOL og grundlaget for et rationelt valg af præparater, baseret på såvel forventet effekt som pris.

Der er en voksende erkendelse af, at KOL er en heterogen sygdom, hvor der kan identificeres forskellige fænotyper. Som eksempel på fænotyper kan nævnes de velkendte, emfysem og kronisk bronkitis, men også patienten med hyppige eksacerbationer synes at være en stabil fænotype og

patienten med Astma-COPD Overlap Syndrom (ACOS). Specielt i GOLD gruppe C og D (se nedenfor) vil valget af behandling være afhængigt af eksacerbations-fænotypen og evt. tilstedeværelse af ACOS.

Tidligere guidelines for KOL-behandling fokuserede på lungefunktionen, bedømt ved FEV1 som den parameter, der lå til grund for valget af behandling, idet behandlingen blev intensiveret med flere præparater i takt med faldet i lungefunktion. Lungefunktionen er fortsat et centralt mål for sværhedsgraden af sygdom, men der er en erkendelse af, at andre parametre indgår ved vurdering af den korrekte behandling. I de seneste internationale og danske retningslinjer for KOL-behandling inddeles KOL i 4 grupper med forskellige behandlingsforslag:

- GOLD gruppe A: Intermitterende symptomer og lav risiko for eksacerbationer
- GOLD gruppe B: Mange symptomer og lav risiko for eksacerbationer
- GOLD gruppe C: Intermitterende symptomer og høj risiko for eksacerbationer

- GOLD gruppe D: Mange symptomer og høj risiko for eksacerbationer

Når den enkelte patient skal placeres i en af de 4 grupper, kan man anvende forskellige instrumenter til at vurdere symptomerne. Et simpelt mål er MRC-skalaen, der kvantificerer åndenød ved anstrengelse på en skala fra 1 til 5. Alternative og mere avancerede instrumenter er *COPD Assessment Test* (CAT) og *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ). Alle 3 instrumenter kan downloades på følgende link:

<http://www.lungemedicin.dk/fagligt/faglige-dokumenter/skemaer.html>.  
Vurderingen af eksacerbationsrisiko baseres på antallet af tidligere eksacerbationer og lungefunktionen, idet FEV1 under 50 % af forventet, 2 eksacerbationer indenfor det seneste år eller en indlæggelseskrævende eksacerbation indenfor det seneste år alle indikerer en øget eksacerbationsrisiko.

### Farmakologiske grundbehandling

Den farmakologiske grundbehandling er baseret på følgende typer af inhalationsmedicin:

- LAMA: Long-acting muscarinic antagonists (antikolinergika)

\* Lungemedicinsk Sektion, Medicinsk Enhed, Hvidovre Hospital

\*\* Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

- LABA: Long-acting beta<sub>2</sub>-agonists
- ICS: Inhaled corticosteroids
- SABA: Short-acting beta<sub>2</sub>-agonists
- SAMA: Short-acting muscarinic antagonists

SABA – evt. i kombination med SAMA – kan bruges som p.n.-behandling i tillæg til behandling med længere virkningsvarighed eller som monoterapi hos patienter med meget mild sygdom (GOLD gruppe A). Indholdsstofferne er terbutalin, salbutamol og ipratropium. Stofferne er ikke indiceret som vedligeholdelsesbehandling af KOL.

### Langtidsvirkende antikolinergika (LAMA)

Stofferne i denne gruppe har effekt på lungefunktion, symptomer, selvopfattet helbredsstatus og hyppighed af eksacerbationer (Tabel 1). Eksacerbationer reduceres med ca. 25 % sammenlignet med placebo. Langtidseffekten er bedst dokumenteret for tiotropium, men de nyere stoffer aclidinium, glycopyrronium og umeclidinium har i kortere studier vist en analog effekt. Der er kun få og inkonklusive komparative studier indenfor gruppen. Bivirkningerne i denne stofkategori er primært mundtørhed. Tiotropium via RespiMat har været mistænkt for øget kardiovaskulær mortalitet i forhold til tiotropium via Handihaler, men dette blev ikke bekræftet i et dobbeltblindet studie med ca. 17.000 patienter.

### Langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister (LABA)

Stofferne i denne gruppe har ligeledes



Rygestop er det eneste tiltag, der har dokumenteret effekt på dødelighed og det excessive fald i lungefunktionen ved KOL.

effekt på lungefunktion, symptomer, selvopfattet helbredsstatus og eksacerbationshyppighed (Tabel 1). Indacaterol har en større bronkodilatoriske effekt end formoterol og salmeterol, men den kliniske betydning heraf er formentlig beskedent. LABA har generelt mindre effekt på eksacerbationer end LAMA. Bivirkningerne i denne gruppe er primært tremor, takykardi og muskelkramper. Indacaterol giver ofte anledning til kortvarig hoste i tilslutning til inhalation.

### Inhaleret kortikosteroid (ICS)

ICS er kun indiceret til KOL-behandling i kombination med LABA. ICS virker i denne kombination primært eksacerbationsreducerende, hvor antallet af eksacerbationer reduceres med ca. 25 %. Effekten af ICS alene på lungefunktion og livskvalitet er beske-

den (Tabel 1). Bivirkningerne er dosisafhængige og er primært mundsvamp, hæshed og kutane småblødninger. Der er hverken med budesonid eller fluticason konstateret øget risiko for osteoporose. Der er imidlertid påvist en øget risiko for pneumoni ved brug af ICS, hvilket skal afvejes i forhold til gevinsten i form af mindsket risiko for ikke-infektive eksacerbationer.

### Generel effekt af inhalationsmedicin

Som det fremgår af tabel 1, vil den symptomatiske effekt af institueret inhalationsmedicin ikke altid være klinisk relevant. Effekten er imidlertid individuel og kan ikke prædikteres ud fra f.eks. reversibilitetstest med måling af FEV1 før og efter korttidsvirkende bronkodilatator. Det er derfor nødvendigt med opfølgning på iværksat behandling, således at symptomatisk behandling, som er uden subjektiv effekt, seponeres igen og evt. erstattes af et lægemiddel i en anden kategori. Ved manglende effekt af LABA kan LAMA forsøges – og omvendt. Når medicinen er iværksat med det formål at reducere eksacerbationer, er det generelt ikke muligt med rimelig sikkerhed at evaluere effekten hos den enkelte patient. Den gennemsnitlige reduktion i antallet af eksacer-

**Tabel 1.** Gennemsnitlig klasseeffekt for inhalationsmedicin til KOL.

	LAMA	LABA	ICS	ICS/LABA
FEV1 (før næste dosis)	103 ml	99 ml	65 ml	133 ml
Livskvalitet (SGRQ)	2,6 enheder	2,3 enheder	2,0 enheder	3,9 enheder

FEV1: Mindste relevante kliniske forskel: 100-140 ml

SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire): Mindste relevante kliniske forskel: 4 enheder

**Kommercielle formuleringer og priser.**

De hyppigst anvendte kommercielt tilgængelige formuleringer i de enkelte stofkategorier er følgende:

**LAMA**

Spiriva Handihaler	Tiotropium	18 µg×1 dgl.
Spiriva Respimat	Tiotropium	5 µg×1 dgl.
Seebri Breezhaler	Glycopyrronium	44 µg×1 dgl.
Eklira Genuair	Acclidinium	322 µg×2 dgl.

Der er beskedne prisforskelle per DDD i denne gruppe med pris per DDD på 13-16 kr. Bemærk at Eklira Genuair som den eneste i denne gruppe skal doseres ×2 dgl. Produkterne anses for ligeværdige.

**LABA**

Formo Easyhaler	Formoterol	12 µg×2 dgl.
Oxis Turbuhaler	Formoterol	9 µg×2 dgl.
Serevent Diskos	Salmeterol	50 µg×2 dgl.
Onbrez Breezhaler	Indacaterol	150 µg×1 dgl.
Striverdi Respimat	Olodaterol	5 µg×1 dgl.

Prisforskellen indenfor denne gruppe er mere udtalte med pris per DDD på 6-15 kr. Formo Easyhaler er billigst. Produkterne anses for ligeværdige med hensyn til symptomatisk effekt.

**LAMA/LABA**

Anoro Ellipta	Umeclidinium/vilanterol	52 + 22 µg×1 dgl.
Ultibro Breezhaler	Glycopyrronium/indacaterol	50 + 110 µg×1 dgl.

Priserne per DDD er fra ca. 17-20 kr., og ved behov for 2 langtidsvirkende bronkodilatorer kan valg af et kombinationspræparat således være favorabelt, også fra en økonomisk synsvinkel.

**ICS/LABA**

Bufomix Easyhaler	Budesonid/formoterol	320 + 9 µg×2 dgl.
Duoresp Spiromax	Budesonid/formoterol	320 + 9 µg×2 dgl.
Symbicort Forte	Budesonid/formoterol	320 + 9 µg×2 dgl.
Relvar Ellipta	Fluticasonfuroat/vilanterol	92 + 22 µg×1 dgl.
Seretide Diskos	Fluticason/salmeterol	500 + 50 µg×2 dgl.
Airflusal Forspiro	Fluticason/salmeterol	500 + 50 µg×2 dgl.

Der er stor prisforskel i denne gruppe med priser per DDD fra 11-18 kr. Billigst er aktuelt Bufomix Easyhaler. Alle stoffer i denne gruppe doseres ×2 dgl. fraset Relvar Ellipta med dosering ×1 dgl.

acerbationer, medmindre der er uacceptable bivirkninger til behandlingen.

**Behandlingsstrategi**

Det centrale i al KOL-behandling er fortsat rygestop, som er det eneste tiltag, der har dokumenteret effekt på dødelighed og det excessive fald i lungefunktion.

Influenzavaccination mindsker risikoen for influenza-relaterede eksacerbationer og bør tilbydes alle patienter med betydende KOL.

Rehabilitering er en central non-farmakologisk behandling, som øger gangdistance og livskvalitet, og bør tilbydes alle patienter, som oplever funktionsbegrænsning i dagligdagen.

Et rationelt valg af inhalationsmedicin er baseret på en klassificering af patienten i GOLD-gruppe A til D og kendskab til FEV1 samt patientens anamnese mht. eksacerbationer.

I *GOLD-gruppe A* kan SABA og/eller SAMA være indiceret alene, men ved flere gange dagligt forbrug af disse stoffer bør man instituere behandling med enten LABA eller LAMA. Disse er generelt ligeværdige, og valget bør baseres på bivirkningsprofilen og prisen.

I *GOLD-gruppe B* bør man altid instituere behandling med LABA eller LAMA. Ved manglende effekt af LABA kan LAMA forsøges og omvendt. Ved nogen, men utilstrækkelig symptomatisk effekt af ét lægemiddel kan man overgå til kombination af LABA og LABA, mest hensigtsmæssigt i ét device.

I *GOLD-gruppe C* vil en kombination af LABA og ICS være førstevalget til patienter med flere eksacerbationer. Patienter, som er i gruppe C pga. lav lungefunktion, men ikke har eksacerbationer, kan behandles med LAMA eller evt. LABA i monoterapi.

I *GOLD-gruppe D* er kombinationen af LABA og ICS førstevalg til patienter med flere eksacerbationer, med tillæg af LABA ved fortsatte symptomer eller eksacerbationer på ICS/LABA-behandling.

bationer på ca. 25 % må betragtes som klinisk betydningsfuld på grund af de store konsekvenser, som eksacerbationer har for patienterne i form af tab af livskvalitet, tab af lungefunk-

tion, mindsket fysisk kapacitet og risiko for død. Eksacerbationsreducerende medicin bør derfor opretholdes hos patienter med øget eksacerbationsrisiko og dokumenterede eksa-

## Guide til praktisk inhalationsmedicinsk behandling

Baseret på en samlet vurdering af effekt og pris kan et forslag til en behandlingsalgoritme for KOL i almen praksis se således ud:

1. Patienten med få symptomer og uden eksacerbationer kan behandles med SABA, f.eks. salbutamol (Buventol Easyhaler) eller terbutalin (Bricanyl Turbuhaler), evt. med tillæg af SAMA i form af ipratropium (Atrovent) som behovsmedicinering.
2. Ved daglige symptomer, men ingen eksacerbationer iværksættes behandling med billigste LABA (Formo Easyhaler 12 µg ×2 dgl.). Såfremt LAMA foretrækkes ud fra et bivirkningssynspunkt, kan man i stedet vælge Spiriva Handihaler, Seebri Breezhaler eller Eklira Genuair, hvor den indbyrdes prisforskel er marginal.
3. Ved fortsatte symptomer på LABA eller LAMA skiftes til kombinationsbehandling med LAMA og LABA (Anoro Ellipta ×1 dgl. eller Ultibro Breezhaler ×1 dgl.)
4. Såfremt der er eksacerbationer på LABA i monoterapi skiftes til ICS/LABA (f.eks. Bufomix Easyhaler ×2 dgl. eller Relvar Ellipta ×1 dgl.).
5. Såfremt der er eksacerbationer på LAMA eller LAMA/LABA kombination, tillægges ICS eller ICS/LABA. Trippel-kombinationen LAMA/LABA/ICS er endnu ikke tilgængelig i ét device.

Følgende kombinationer kan anbefales som ligeværdige og prismæssigt nogenlunde ækvivalente:

- ICS/LABA (Bufomix Easyhaler ×2 dgl.) + LAMA (Spiriva, Seebri eller Eklira)
- ICS/LABA (Relvar Ellipta ×1 dgl.) + LAMA (Spiriva, Seebri eller Eklira)
- LAMA/LABA (Anoro Ellipta ×1 dgl.) + ICS (Giona Easyhaler ×2 dgl.)
- LAMA/LABA (Ultibro Breezhaler

×1 dgl.) + ICS (Giona Easyhaler ×2 dgl.)

6. Ved fortsatte eksacerbationer trods trippel-behandling bør man henvise til specialistvurdering med henblik på supplerende eksacerbationsforebyggende behandling med PDE-4-inhibitor eller med makrolid.

### Valg af inhalationsdevice

Ovenstående anbefalinger er alle baseret på brugen af pulverinhalatorer, som er de dominerende i Danmark. Enkelte patienter kan have præference for en inhalationsaerosol, og der kan også være patienter, som ikke kan suge tilstrækkelig kraftigt til at kunne inhalere fra en pulverinhalator. Til disse patienter kan man anvende enten en inhalationsspray, evt. i kombination med en spacer, eller en soft mist inhaler (Respimat). Som LABA kan anvendes Serevent spray eller Striverdi Respimat (Serevent er billigst). Som LAMA kan anvendes Spiriva Respimat. Som ICS/LABA kan anvendes Seretide spray (som dog er dyr i den anbefalede dosering til KOL) eller Innovair spray. Flutiform spray er et indholdsmæssigt fornuftigt og prisbilligt alternativ, men er aktuelt kun godkendt til astma. Generelt er det afgørende at sikre, at patienten har en god inhalationsteknik med det device, som patienten anvender, og det er derfor hensigtsmæssigt at bruge så få forskellige devices som muligt. Når man udstyrer patienten med et nyt device, bør man kontrollere inhalationsteknikken via et demonstrationsdevice eller anmode det udleverende apotek om at foretage instruktion i inhalationsteknikken.

Der er ikke belæg for at anbefale ét inhalationsdevice frem for et andet. Generelt er forskelle i lungedeponeering ikke korreleret til en forskel i klinisk effekt og kan derfor ikke tillægges nogen betydning. Der er heller



Easyhaler er pt. det billigste device og bør derfor foretrækkes, da effekten er ligeværdig med andre devices.

ikke dokumentation for øget klinisk effekt eller øget adherence ved brug af medicin, der doseres 1 gang daglig frem for 2 gange daglig, og et rationelt valg af inhalationsmedicin bør baseres på effekt og pris og ikke på doseringshyppighed.

Et nyt tiltag i KOL-behandlingen er lancering af kendte lægemiddelkombinationer i et nyt device til en lavere behandlingspris (Bufomix Easyhaler, Duoresp Spiromax og AirFlusal ForSpiro). Tilgangen minder om generika, men forskellen er, at apoteket ikke kan substituere mellem de forskellige devices, fordi de ikke er identiske og således kræver fornyet instruktion i inhalationsteknik. Et skift til disse nye og billigere kombinationsprodukter kræver derfor et aktiv tilvalg hos den ordinerende læge.

### Korrespondance

Ejvind Frausing Hansen,  
ejvind.frausing.hansen@regionh.dk.

### Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).