

Rationel FARMAKOTERAPI

2

Farmakologisk behandling af stabil KOL og astma



Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og astma er hyppige sygdomme ($\approx 10\%$ af befolkningen).

Astma kan debutere i alle aldre, og remissionsraten hos voksne er $< 1\%$ om året. Hos 85-90 % af patienter med KOL skyldes sygdommen rygning, og den debuterer sjældent før 40-års alderen. KOL remitterer ikke og medfører betydelig sygelighed (ca. 23.000 indlæggelser/år) og dødelighed (ca. 3.500 dødsfald/år), mens livstidsprognosen for astmatikere ikke adskiller sig væsentligt fra lungeraskes. Prævalensen af astma er ikke højere hos patienter med KOL end i baggrundsbefolkningen. Diagnostiske karakteristika fremgår af Box 1.

Både astma og KOL er karakteriseret ved luftvejsinflammation, men der er udtalte patofysiologiske forskelle, som er af afgørende betydning for behandlingsstrategien – og den forventede behandlingseffekt. Astma er primært præget af slimhindeødem og overreaktivitet af luftvejenes glatte muskulatur, hvorved bronkospasmer kan udløses, mens inflammationen ved KOL medfører progredi-

erende destruktion af lungevævet og heraf følgende tiltagende luftvejsobstruktion (dynamisk luftvejskollaps og emfysem), mens tendensen til bronkospasmer er langt mindre udtalt.

Behandlingsmål og -strategi

Mål med behandling af KOL og astma fremgår af Box 2. Ved rationel behandling kan målene opfyldes hos $> 85\%$ af patienter med astma, mens målene er vanskeligere at nå hos en del patienter med KOL.

En række lægemidler anvendes både til behandling af KOL og astma, men nyere undersøgelser har klart dokumenteret, at behandlingsstrategi – og dosering – bør være forskellig ved de to sygdomme.

KOL (Box 3)

KOL-patienter har et accelereret årligt tab af lungefunktion, og ved første lægehenvendelse har de fleste patienter mistet op mod 50 % af lungefunktionen. Rygeophør, som også reducerer antallet af eksacerbationer, er den eneste be-

Februar 2004**Farmakologisk behandling af stabil KOL og astma side 1****ORDIPRAX for læger under opsejling! side 4**

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Box 1. Diagnostiske karakteristika ved KOL og astma.

For KOL taler

- Rygeanamnese (> 20 pakke-år)
- Udtalt funktionsdyspnø og fravær af natlige symptomer
- Ingen symptomfrie perioder (dage til uger)
- Vedvarende lungefunktionsnedsættelse (nedsat FEV_1 , og $FEV_1/FVC < 0,7$)

For astma taler

- Natlig hoste eller piben/hvæsen
- Symptomfrie perioder
- Anfald i hvile
- $FEV_1 > 80\%$ af forventet
- Variation i FEV_1 (min. 0,5 l) eller peak-flow (min. 100 l/min) $> 15-20\%$

handling med dokumenteret effekt på tabet, men den tabte lungefunktion genvindes ikke.

Målt ved ændringer i lungefunktionen er effekten af bronkodilatorbehandling beskeden (i stabil fase oftest < 150 ml stigning i FEV₁), men den symptomatiske effekt på dyspnø, fysisk formåen og livskvalitet kan være overbevisende. Ofte er det nødvendigt at afprøve flere behandlingsregimer, før den enkelte patient er optimalt behandlet (og selv da ofte med begrænset effekt). Seponering ved manglende effekt er meget vigtigt.

Patienter med mild KOL (FEV₁ > 60 % af forventet) behandles med korttidsvirkende bronkodilatator, som enten kan være β₂-agonist eller ipratropium.

Hos patienter med moderat til svær KOL (FEV₁ < 60 % af forventet) kan suppleres med fast langtidsvirkende bronkodilatator, dvs. formoterol, salmeterol eller tiotropium. En eventuel additiv effekt af samtidig behandling med tiotropium og langtidsvirkende β₂-agonist (formoterol eller salmeterol) er ikke vist. Alternativt kan forsøges fast behandling med kombination af korttidsvirkende β₂-agonist og ipratropium.

Inhalationssteroider har ingen

rutinemæssig plads i behandlingen af KOL og har ingen effekt på det accelererede lungefunktionstab. Se dog nedenfor vedr. behandling til patienter med svær KOL.

Derudover er rygeafvænning og rehabilitering, inkl. fysisk træning, meget vigtige elementer i behandlingen af stabil KOL.

Astma (Box 4)

Antiinflammatorisk behandling er hjørnestenen i astmabehandlingen, og det vil i praksis sige inhalationssteroider.

Kun hos patienter med mild, intermitterende astma – dvs. FEV₁ > 80 % af forventet, natlige symptomer < 2/måned, og behov for korttidsvirkende β₂-agonist < 2/uge – kan steroidbehandling undlades.

Alle andre astmapatienter behandles med inhalationssteroidosis sv.t. sværhedsgraden af sygdommen (Box 4 og 5).

Mild persisterende astma – FEV₁ > 80 % af forventet og natlige symptomer > 2/måned – behandles med lavdosis inhalationssteroid og hurtigtvirkende β₂-agonist efter behov. Moderat persisterende astma – FEV₁ ≈ 60-80 % af forventet og natlige symptomer > 1/uge – behandles med middeldosis inhalationssteroid og fast langtidsvirkende

β₂-agonist samt hurtigtvirkende β₂-agonist efter behov. Alternativt kan forsøges højere dosis inhalationssteroid, leukotrienantagonist eller lavdosis theofyllin.

Patienter med svær persisterende astma – FEV₁ < 60 % af forventet og hyppige natlige symptomer – behandles med højdosis inhalationssteroid, fast langtidsvirkende β₂-agonist og evt. tillæg af anden medicin, om end der ikke foreligger dokumentation for terapeutisk gevinst ved mere end 2-stofs forebyggende astmabehandling.

Alle patienter med svær persisterende astma og/eller behov for højdosis inhalationssteroidbehandling (se Box 4 og 5) bør henvises til specialist i lungesygdomme mhp. vurdering.

Udover måling af FEV₁ (spirometri) mindst 2 gange årligt bør minimum følgende indikatorer indgå i vurderingen af astmakontrollen:

- Symptomer i hvile og ved fysisk aktivitet
- Hyppighed og sværhedsgrad af natlige symptomer
- Forbrug af hurtigtvirkende β₂-agonist
- Begrænsninger i daglige aktiviteter

Behandlingssvigt ved astma skyldes oftest forkert diagnose (oftest KOL tolket som astma), mangelfuld compliance med den forebyggende behandling, forkert inhalationsteknik eller mulige triggerfaktorer, inkl. tobakseksposition.

Lægemidler til behandling af KOL og astma

Inhalationssteroider

Terapeutisk adskiller de markedsførte præparater sig ikke væsentligt fra hinanden. Patientens præference og fortrolighed med et givet inhalationsdevice er derfor afgørende.

I terapeutisk dosering er de hyppigste bivirkninger hæshed og øget risiko for mundsvamp. Systemisk påvirkning – og bivirkninger – kan ses ved højdosis behandling (Box 5). Spørgsmålet om en mulig betydelig knoglepåvirkning af højdosis behandling, primært til KOL-patienter er ikke afklaret. Inhala-

Box 2. Behandlingsmål ved KOL og astma.

KOL

- Forebygge sygdomsprogression
- Afhjælpe symptomer
- Forbedre fysisk formåen og livskvalitet
- Forebygge og behandle eksacerbationer og komplikationer
- Reducere mortaliteten

Astma

- Ingen (få) begrænsninger i livsudfoldelse, inkl. fysisk aktivitet
- Få (ingen) symptomer, specielt ingen natlige symptomer
- Normal (bedst mulig) lungefunktion, dvs. FEV₁ > 80 % af forventet
- Minimalt behov for anfaldsmedicin
- Ingen svære eksacerbationer/indlæggelser

Box 3. Behandlingstrappe ved KOL.

Spirometri (måling af FEV₁ og FVC) er en forudsætning for diagnostik og vurdering af sværhedsgrad.

Mild KOL	Moderat KOL	Svær KOL (FEV ₁ < 50 % af forventet)
RYGESTOP		
p.n. korttidsvirkende bronkodilatator (evt. kombination af β ₂ -agonist og antikolinergikum)		
	Fast langtidsvirkende bronkodilatator	Evt. inhalationssteroid (Fast dosering – Kun ptt. med hyppige eksacerbationer)

tionssteroider pauseres ikke under eventuel systemisk steroidbehandling.

Hos KOL-patienter med FEV₁ < 50 % af forventet og hyppige behandlingskrævende eksacerbationer (≥ 2/år) har fast højdosis inhalationssteroidbehandling (sv.t. fluticason 500 µg ×2, vurderet ud fra studier af astmapatienter sandsynligvis sv.t. budesonid 800 µg ×2) dokumenteret effekt på antallet af eksacerbationer, mens der ingen dokumentation er for effekt af yderligere dosisøgning, fx i forbindelse med eksacerbationer. Behandling med middeldosis budesonid (400 µg ×2) har ingen dokumenteret effekt på antallet af svære eksacerbationer hos denne patientgruppe.

Astmapatienter behandles altid med lavest mulige effektive dosis af inhalationssteroid, og ofte vil denne dosis være overraskende lav (fx sv.t. lavdosis behandling).

Lavdosis inhalationssteroidbehandling kan doseres ×1 dgl.

Astmapatienter kan ofte med fordel startes i behandling sv.t. beclometason 200 µg ×2, og behandlingen påbegyndes i forventet vedligeholdelsesdosis, idet det ikke frembyder terapeutiske fordele initialt i en periode at give højere dosis. Effekt af behandlingen kan påvises inden for få døgn, men den maksimale effekt af den valgte dosis indtræder først efter måneder.

Reduktion i dosis af inhalationssteroid bør overvejes hver 3.-6. måned, og dosis reduceres med fx 25 %.

Korttidsvirkende β₂-agonister

Valget af præparat træffes ud fra pris og patientpræference, da der ikke er terapeutiske forskelle mellem præparaterne.

Fast behandling ved KOL har i nogle studier vist bedre effekt end p.n. behandling uden at have negativ effekt på sygdomskontrollen, men muligvis øges det samlede forbrug.

Ved astma anvendes alene p.n. behandling, da fast dosering ikke frembyder terapeutiske fordele, og i nogle studier har vist negativ effekt på astmakontrollen.

Box 4. Behandlingstrappe ved astma.			
Spirometri (måling af FEV ₁) er en forudsætning for vurdering af sværhedsgraden. (Kriterier for inddeling i sværhedsgrader - se ovenfor i teksten)			
Grad 1 Intermitt.	Grad 2 Mild	Grad 3 Moderat	Grad 4 Svær
p.n. hurtigtvirkende β ₂ -agonist RYGESTOP			
Lavdosis ICS Lav - middeldosis ICS + fast LABA Alternativt: ICS + LTRA eller højdosis ICS			
Henvi- sning til specialist- vurdering Højdosis ICS + LABA Evt. + LTRA, teofyllin eller systemiske immunsup- pressiva			
ICS: inhalationssteroid. LABA: inhaleret langtidsvirkende β ₂ -agonist (formoterol eller salmeterol). LTRA: leukotrienantagonist (montelukast).			

Box 5. Sammenlignelige daglige doser af inhalationssteroid.			
Indholdsstof	Lavdosis	Middeldosis	Højdosis
Beclometason	200-500 µg	500-1000 µg	> 1000 µg
Budesonid	200-400 µg	400-800 µg	> 800 µg
Fluticason	100-250 µg	250-500 µg	> 500 µg

Inhalerede langtidsvirkende β₂-agonister

Formoterol og salmeterol har begge bronkodilaterende effekt i mindst 8-12 timer, og formoterol har en hurtigere indsættende effekt (3-5 min.) end salmeterol (10-20 min.). Dosisøgning udover sv.t. formoterol 9 µg ×2 og salmeterol 50 µg ×2 giver ikke øget effekt, og bivirkningsfrekvensen øges.

Ved KOL har fast behandling med langtidsvirkende β₂-agonist positiv effekt på dyspnø, funktionsniveau og livskvalitet, og salmeterol har signifikant effekt på antallet af eksacerbationer (reduktion i eksacerbationsraten sv.t. ca. 20 %). Langtidsvirkende β₂-agonist kan anvendes uden samtidig inhalationssteroidbehandling. Anvendelse af p.n. formoterol ved KOL har ingen dokumenteret effekt.

Ved astma, der ikke er velkontrolleret på middeldosis inhalationssteroid (Box 4 og 5), er 1. valg af tillægsbehandling langtidsvirkende β₂-agonist. Fast behandling med langtidsvirkende β₂-agonist uden samtidig inhalationssteroidbehandling frarådes, da det udover dårligere astmakontrol også synes at øge mortaliteten. Formoterol kan anvendes til p.n. behandling,

men anvendelsen er kun dokumenteret hos patienter i samtidig inhalationssteroidbehandling, og prisen er høj.

Antikolinergika

Ipratropium (korttidsvirkende) har dokumenteret symptomatisk effekt ved stabil KOL. Sammenlignet med placebo har tiotropium (virkningsvarighed ≥ 24 timer) dokumenteret effekt på dyspnø, livskvalitet, eksacerbationer, indlæggelser og lungefunktionsniveau hos patienter med moderat til svær stabil KOL. Tiotropium anbefales ikke anvendt sammen med ipratropium i behandlingen af stabil KOL.

Antikolinergika har ingen plads i behandlingen af stabil astma.

Leukotrienantagonister

Eneste markedsførte præparat er montelukast, og effekten er bronkodilaterende og anti-inflammatorisk. Behandlingen er sjældent forbundet med bivirkninger.

Montelukast har ingen plads i behandlingen af KOL.

Sammenlignende undersøgelser af leukotrienantagonister og lavdosis inhalationssteroid (sv.t. 400 µg beclometason dgl.) har vist, at inhalationssteroid har bedre effekt

på astmakontrollen, inkl. risikoen for steroidkrævende eksacerbationer og lungefunktionsniveau, men leukotrienantagonist kan vælges som alternativ. Leukotrienantagonist kan vælges som tillæg til middeldosis inhalationssteroid i stedet for langtidsvirkende β_2 -agonist, men hovedparten af de foreliggende sammenlignende korttidsundersøgelser viser en større terapeutisk gevinst ved tillæg af sidstnævnte, mens et nyligt publiceret et-års studie viser en ligeværdig effekt af de to behandlingsregimer på antallet af eksacerbationer.

Perorale β_2 -agonister

Perorale β_2 -agonister frembyder ikke terapeutiske fordele frem for inhalerede β_2 -agonister, hvorimod bivirkningerne ofte er mere udtalte.

Ved KOL kan peroral dosering overvejes til de få patienter, der ikke kan/vil anvende inhalationsbehandling.

Nyere undersøgelser har vist, at fast behandling med inhaleret langtidsvirkende β_2 -agonist hos patienter med astma kan erstattes af peroral dosering, hvilket økonomisk er fordelagtigt for patienterne.

Systemiske glukokortikoider

Ingen rutinemæssig plads i behandlingen af stabil KOL og astma. Udover de velkendte bivirkninger og manglende dokumentation for effekt på sygdomsforløbet tyder nyere undersøgelser på, at vedligeholdelsesbehandling med systemisk steroid til KOL-patienter øger mortaliteten. Behandlingen af astmapatienter med vedvarende behov for systemisk immunsuppression bør varetages af specialist i lungesygdomme.

Kombinationspræparater med bronkodilaterende effekt

Gruppen omfatter ipratropium i kombination med korttidsvirkende β_2 -agonist.

Ved stabil KOL synes kombinationen at have marginalt bedre effekt end indholdsstofferne enkeltvis.

Har ingen plads i behandlingen af stabil astma.

Kombinationspræparater med inhalationssteroid og langtidsvirkende β_2 -agonist

To præparater er markedsført, hhv. kombination af salmeterol/fluticason og formoterol/budesonid.

Kun hos patienter med svær KOL ($FEV_1 < 50\%$ af forventet) og ≥ 2 behandlingskrævende eksacerbationer/år har behandling med hhv. salmeterol/fluticason 50/500 $\mu\text{g} \times 2$ dgl. eller formoterol/budesonid 320/9 $\mu\text{g} \times 2$ dgl. dokumenteret effekt på antallet af eksacerbationer, symptomer, livskvalitet, forbrug af p.n. medicin og marginal effekt på lungefunktionsniveauet.

Patienter med mild persisterende astma har ikke gevinst af kombinationsbehandling frem for behandling alene med inhalations-

steroid. Patienter med moderat og svær persisterende astma kan – efter fastlæggelse af inhalationssteroidbehov – ofte med økonomisk fordel skiftes til kombinationsbehandling. Der er ingen dokumentation for terapeutiske fordele ved behandling med kombinationspræparat frem for behandling med den frie kombination af de to præparater. I de fleste studier af kombinationsbehandling er der givet inhalationssteroid sv.t. lav- eller middeldosis.

Mukolytika

N-acetylcystein har ingen dokumenteret effekt ved akut eksacerbation i obstruktiv lungesygdom eller pneumoni.

Kronisk anvendelse synes at medføre en reduktion i antallet af eksacerbationer, varighed af sygdomsforløbet og risikoen for genindlæggelse hos patienter med KOL.

Mukolytika har ingen plads i behandlingen af astma.

Charlotte Suppli Ulrik
Lungemedicinsk Klinik
H:S Hvidovre Hospital

Litteraturreferencer kan ses på www.irf.dk.

ORDIPRAX for læger under opsejling!

ORDIPRAX er et internetbaseret feedback-værktøj udviklet af Institut for Rationel Farmakoterapi og Afdelingen for Lægemeddeløkonomi, Lægemeddelstyrelsen. Her præsenteres data fra Lægemeddelstyrelsens Lægemeddelstatistikregister på en overskuelig og informativ måde. Vi forventer at kunne lancere en »lægepraksis-menu« for alle lægepraksis i landet i slutningen af marts måned

2004. Her fremgår variationer i ordinationsadfærden mellem lægepraksis i det enkelte amt.

Besøg en testpraksis med ydernummeret 012345 og PIN-koden 1234 på www.ordiprax.dk og hold udkig efter ORDIPRAX i martsnummeret af Rationel Farmakoterapi.

Keld Vægter, Hans Klarskov Madsen og
Jens Peter Kampmann