

Appendix

- I Uppkomstmekanismer
- II Att använda livskvalitet som effektmått
 - Riktlinjer för kvalitetsbedömning av livskvalitetsmått
 - Riktlinjer för bedömning av effektstorlekar
 - Kunskaper och attityder
- III Inhalationshjälpmedel
- IV Granskningsmallar
- V Ordlista

Appendix I Uppkomstmekanismer för astma och KOL

Astma

Astma uppfattades länge såsom en sjukdom där den kliniska bilden domineras av en luftrörssammandragning pga muskelkramp, och där kramplösande/luftrörsvidgande läkemedel gav såväl symtomlindring som gynnsam effekt på sjukdomsförloppet. Under de senaste decennierna har det blivit klarlagt att astma är en inflammatorisk sjukdom och att läkemedel behöver gripa in i de patofysiologiska processerna för att ge en gynnsam prognos. Det har sedermera också visats att behandling med inhalationssteroider tidigt i förloppet förbättrar prognosen. Luftvägsinflammationen vid astma är lokaliserad till luftrören där en minskad diameter på centrala luftvägar leder till lungfunktionsnedsättningen. Detta till skillnad mot KOL där framför allt perifera luftvägar och alveoler engagerats. Överkänslighet i luftvägarna, bronkiell hyperaktivitet har ävenledes visat sig ha samband med luftvägsinflammation.

Den genetiska bakgrunden till astma är oklar och det förefaller att minst 12 gener är involverade, däribland gener associerade med atopi. Dessa gener reglerar bl a ett antal centrala cytokiner och transkriptionsfaktorer som har en förmåga att förstärka och hålla den inflammatoriska astma-processen vid liv. Vid sidan om bronkkonstriktion och bronkiell hyperaktivitet innehåller också den astmatiska inflammationen, plasmaexsudation, aktivering av neurala mekanismer och epitelskador [7,10]. Detta kan leda till strukturella förändringar med remodelering av luftvägarna, vilket får till följd att luftrörsdiametern minskar och att reversibilitet för luftrörsvidgande behandling och ibland även kortikosteroider avtar. Ökad slemsekretion kommer framför allt sent i sjukdomsförloppet. Ett framträdande obduktionsfynd hos personer med svår astma som avlidit av astmaanfall är mycket rikligt med slempluggar i luftvägarna vilket tillsammans med svår bronkobstruktion orsakat syrebrist.

Astma som inflammatorisk sjukdom

Förståelsen av astma som ett tillstånd med luftvägsinflammation är av central betydelse för att adekvat kunna behandla tillståndet. Luftvägarna är svullna och infiltrerade av inflammatoriska celler framför allt eosinofiler och lymfocyter men även mastceller och neutrofiler. Vid mycket svår behandlingsresistent astma som inte svarar på terapi, ens med orala steroider, är en ökning av aktiverade T-celler den tydligaste inflammatoriska faktorn, medan övriga celler inte återfinns i ökat antal [2].

Med moderna undersökningstekniker såsom bronkoskopi har material kunnat inhämtats från nedre luftvägar i form av bronkslemhinnebiopsier och bronkoalveolärt lavage (BAL). Bland lavagerade celler har man funnit ett ökat antal lymfocyter i mastceller, eosinofiler samt tecken på aktivering av dessa celler. I bronkslemhinnebiopsier noteras även en ökad infiltration av dessa celler, samt aktivering av i stort sett alla celltyper som finns närvarande i luftvägen. Några av dessa celler berörs närmare nedan. Noteras kan att den eosinofildominerade astmatiska inflammationen vanligtvis lätt kan identifieras i luftvägsslemhinnan även hos personer med astma med mycket lindrig sjukdom och fåtaliga symtom [11].

Inflammatoriska celler

Många olika inflammatoriska celler är involverade i astma, men deras exakta roller är i många fall ännu inte klarlagda. Generellt är man överens om att ingen enstaka cell är ansvarig för den komplexa patofysiologin.

Mastceller är viktiga, framför allt i initieringen av den akuta allergenreaktionen och andra indirekta stimuli, såsom ansträngning och hyperventilation. Degranulering kan öka sensitiviteten för andra inflammatoriska mediatorer och den kan därtill aktivt producera en mängd arakidonsyremetaboliter.

Makrofagen härstammar från blodmonocyter och har en väldigt bred repertoar med kapacitet att producera ett flertal olika aktiva ämnen; arakidonsyrametaboliter, kemotaktiska faktorer, ett flertal cytokiner (t ex granulocyt-makrofag kolonistimulerande faktor (GM-CSF), tumor

necrosis factor alfa (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), lysosym och fria radikaler). Makrofagen är ganska dålig som antigenpresenterande cell men kan däremot utöva både suppressiv och stimulerande effekt på lymfocytfunktionen beroende på stimulus. Cellen kan därför spela en viktig antiinflammatorisk roll.

Eosinofilinfiltration är den karakteristiska egenskapen hos astmatiska luftvägar och skiljer effektivt astma från andra inflammatoriska sjukdomar. Det har varit känt sedan länge att eosinofiler infiltrerar luftvägsslemhinnan till följd av allergenexponering. I ett antal arbeten har man funnit samband mellan eosinofilers antal och grad av aktivering och de kliniska parametrarna. Eosinofilen producerar en mängd basiska, cytotoxiska proteiner som kan orsaka vävnadsskada. Andra eosinofilderiverade mediatorer som t ex leukotriener har flera proinflammatoriska egenskaper. Under de senaste åren har forskningen koncentrerat sig framför allt på mekanismer som berör rekrytering och migration av eosinofiler till de astmatiska luftvägarna. Eosinofiler härstammar från benmärgsprekursorer. Det finns indikationer på att vid vävnadsaktivering, orsakad av allergen, lämnar eosinofiler benmärgen för blodbanan till följd av en signal som utgår från chockorganet. Rekrytering av eosinofiler till luftvägarna sker tack vare de selektiva mekanismerna för cellvandring som består av kemotaktiska principer och adhesionsmolekyler. Cytokiner och mediatorer inducerar och förstärker dessa molekylers uttryck på cellytan [5].

Vissa cytokiner, t ex GM-CSF och interleukin 5 (IL-5) är mycket viktiga för eosinofilens utveckling och utmognad men också för dess överlevnad. Flera studier på astmatiska patienter har visat ökad produktion av dessa substanser i celler hämtade från luftvägar. Andra cytokiner, så kallade kemokiner, är ansvariga för eosinofilernas vandring från cirkulationen till luftvägen [9]. Vidare spelar T-lymfocyter en mycket viktig roll i reglering och orkestrering av den inflammatoriska processen vid astma, huvudsakligen genom produktion av specifika cytokinprofiler. Det är för närvarande accepterat att immunreaktion vid allergi och astma regleras genom så kallade T-hjälpar 2 (Th2)-lymfocyter. Th2-celler producerar cytokiner som styr mognad, differentiering och aktivering av effektorceller, samt produktion av IgE från B-celler. Dessa så kallade Th2-liknande T-celler finner man i ökad utsträckning hos patienter med allergi och astma.

Epitelskador och avskalning av epitel är vanligt vid astma och kan lämna djupare strukturer oskyddade så att de påverkas av allehanda inhaleda stimuli. I motsats till vad man trodde tidigare utgör dock epitelet ingen passiv barriär. Tvärtom har epitelceller förmågan att producera inflammatoriska mediatorer såsom interleukiner, endotelin, proinflammatoriska cytokiner, kemokiner och tillväxtfaktorer. Epitelcellerna kan såväl styra inflammationsprocesser som snabbt reagera på externa retande faktorer såsom irriterande och luftföroreningar.

Inflammatoriska mediatorer

Många olika mediatorer med varierande effektorfunktion förekommer vid astmasjukdom. Det är framför allt histaminer, prostaglandiner och leukotriener som påverkar glatt muskelkontraktilitet, ökar mikrovaskulärt läckage, sekretion samt påverkar ansamling av inflammatoriska celler. Hur mycket individuella mediatorer bidrar till astmapatofysiologi är fortfarande oklart. Arakidonsyraprodukter – leukotriener såsom LTC₄, LTD₄ och LTE₄, är potenta konstriktorer av humana luftvägar men har också en bred proinflammatorisk potential. Utveckling av deras antagonister stödjer också deras roll i den kliniska astmasjukdomen. Andra epitelprodukter som t ex endotelin är potenta peptidmediatorer som ger både vasokonstriktion och bronkkonstriktion.

Oxidativ stress

Inflammationsprocesserna vid astma leder till att inflammatoriska celler utsöndrar reaktiva, oxidativa metaboliter som kan återfinnas i bronkslemhinnebiopsier, lungsköljvätskor och blodprover [8]. Notabelt är att den oxidativa stress som dessa metaboliter åstadkommer är uttalad även vid mycket lindrig astma med fåtaliga symtom och minimal behandling. Antioxidanter i luftvägarna kan därvid konsumeras i mycket stor omfattning så att nivåerna i luftvägarna kan vara i det närmaste obefintliga. Det har föreslagits att detta skulle ha samband med bronkiell hyperreaktivitet och det finns ett visst epidemiologiskt stöd för detta.

Kväveoxid och kolmonoxid

Dessa substanser produceras av olika celltyper i luftvägarna, dels genom konstitutionellt uttryckt, dels inducerbar enzymaktivitet. Såväl kväveoxid (NO) som koloxid (CO) förekommer i stegrade nivåer vid astma. För

NO är produktionen delvis kopplad till en atopisk benägenhet. Lägre nivåer återfinns vanligen vid icke-atopisk astma. Båda markörerna är ännu att betrakta som intressanta forskningsmarkörer och deras roll att reflektera eller prediktera försämring av astmasjukdom återstår att klarlägga. Detta gäller i synnerhet på individnivå [2].

Effekter av inflammation

Ett kardinaltecken på astma är bronkiell hyperreaktivitet. Man har tidigare velat knyta en betydande del av reaktiviteten till den eosinofila inflammationen vid astma, men denna komponent saknas vanligen vid nämnda situationer liksom vid olika sjukdomstillstånd, t ex Sjögrens syndrom. Det är sannolikt att epitelskador och inflammatoriska mediatorer även är av betydelse. Epitelskada med förlust av epitelytor och exponering av sensoriska nerver kan sannolikt leda till förstärkning av neurala reflexer i luftvägarna. Helt nyliga data talar för att interleukin 10 (IL-10) och interleukin 13 (IL-13) kan ha en betydelsefull roll i den astmatiska reaktiviteten även utan centrala komponenter såsom eosinofil inflammation.

Astma leder med ökad svårighetsgrad till en allt mer uttalad ombyggnad av luftrören (remodellering). Detta är sannolikt en av de mer allvarliga komponenterna i astmasjukdomen och kan leda till en mer kronisk och svårbehandlad obstruktivitet [2,5]. Mikroskopiundersökningar av bronkslemhinnebiopsier från astmatiska personer har visat sub-basalmembranförtjockning till följd av ökad deponering av kollagen och bindvävs-komponenter. Hypertrofi och hyperplasi av glatt muskulatur och en ökad vaskularisering av luftvägarna är sannolikt en effekt av stimulering genom olika tillväxtfaktorer från inflammatoriska celler.

Både vasodilatation, plasmaextravasation och ödem är delfenomen i den inflammatoriska processen. Mikrovaskulärt plasmaläckage kan ha flera konsekvenser vid astma inklusive ökad sekretion, försämrade mukociliär clearance samt bildning av nya mediatorer från plasmaprekursorer.

Neurala mekanismer har tilldragit sig ett ökat intresse på senare tid men deras roll vid uppkomsten av astma är oklar [7]. För närvarande tror man att abnormaliteter i den autonoma kontrollen snarare är sekundära

till sjukdomen än primära defekter. Interaktion mellan luftvägsinflammation och autonom kontroll kan sannolikt ske genom flera olika mekanismer.

Förståelsen av astmapatogenesen har haft en avgörande betydelse för utformningen av rekommendationer vid astmabehandling där erkännande av den inflammatoriska karaktären av sjukdomen har fått vida implikationer i vården och lett till ökad livskvalitet hos miljoner personer med astma.

KOL

Introduktion

Den patofysiologiska forskningen vid KOL har utvecklats avsevärt långsammare än vid astma. Relativt tidigt stod det klart från obduktionsundersökningar att emfysemutveckling med stora hålrum i destruerad lungparenkym ofta var en betydelsefull komponent i sjukdomen. Efterhand som de immunologiska metoder som använts vid astmaforskningen, även tillämpats i KOL-sammanhang har man fått en mer utförlig bild av även KOL-sjukdomen [1,6].

Det står därvid klart att tre olika regioner av luftvägarna ofta är engagerade, nämligen större bronker, finkalibriga bronker (bronkioler) samt alveoler. Vid KOL är det de inflammatoriska och strukturella förändringarna i bronkioler och alveoler som står för luftvägsobstruktion och försämrat gasutbyte och som kan leda till respiratorisk insufficiens och syrgasbehov. Emfysemutveckling hos rökare har visat sig betydligt vanligare än vad som tidigare förmodats. Prevalenssiffror runt 45 procent har rapporterats från analyser av undersökningar med datortomografi av rökare med symtom som ännu inte föranlett att de sökt sjukvård.

KOL som inflammatorisk sjukdom

Bronkoskopiundersökningar med analys av bronkslemhinnebiopsier och bronkoalveolärt lavage har bidragit till att klarlägga inflammationsförloppet i luftvägarna vid KOL. Påtagliga skillnader gentemot astma har observerats [8,9]. Mest tydligt är att en neutrofilinflammation dominerar till skillnad mot den eosinofila inflammation som är så karakteristisk

vid astma. Dock noteras att det även tycks finnas blandformer där patienter med KOL kan ha en eosinofil inflammation och svarar relativt bra på inhalationssteroider. Av vissa författare har detta misstänkts vara fråga om rökande personer med astma som av den anledningen har en blandform eller två parallella sjukdomar.

Vid kronisk bronkit med kroniskt ökad slemproduktion är huvudkaraktistika en ökad mängd bägarceller samt ökning av submukösa körtlar som källor till ökad mukusproduktion. Även här föreligger en klar neutrofilinflammation. Forskning på ren slemhinnebronkit har minskat under senare år.

Inflammatoriska celler vid KOL

En ökad mängd neutrofiler är ett typiskt fynd och har påvisats såväl i bronkslemhinnebiopsier som i bronkoalveolärt lavage och inducerat sputum. De neutrofila granulocyterna är aktiverade och producerar neutrofilelastas, myeloperoxidas (MPO), humant neutrofil lipokalin (HNL) och andra substanser. Neutrofilassocierad inflammation korrelerar med alveolar destruktion i form av emfysemutveckling på datortomografi och sänkt syreupptagningsförmåga (diffusionskapacitet, DLCO) enligt en aktuell svensk doktorsavhandling [4].

Lymfocytinflammation är vidare en betydelsefull komponent. Vid KOL ses en ökning av CD-8-positiva T-celler, till skillnad från astma där en ökning av CD-4-positiva T-celler är vanliga [10]. Lymfocyterna har alltså en betydelsefull reglerande funktion vid KOL och återfinns tillsammans med makrofager och neutrofiler i stor mängd i anslutning till områden med parenkymdestruktion och emfysemutveckling. Sannolikt producerar lymfocyter och makrofager neutrofilkemotaktiska faktorer såsom IL-8 och GRO-alfa.

Makrofagen reagerar genom fagocytos med tobaksrökskomponenter, bl a sotpartiklar. Detta leder till en aktivering av cellerna, sekretion av cytokiner och proteolytiska enzymer som bidrar tillsammans med enzymer från neutrofiler till parenkymskada och destruktion. Medan dessa celler ses i måttligt ökad omfattning i bronkslemhinnan är de kraftigt ökade i centriacinära regioner där emfysemutvecklingen är mest uttalad. Detta

avspeglar sig även i att de är rikligt förekommande i bronkoalveolär sköljvätska.

Eosinofiler återfinns vanligtvis inte i något ökat antal i bronkslemhinna eller alveoler. Däremot återfinns höga nivåer eosinofilt katjonprotein (ECP) i inducerat sputum. Detta indikerar ökad sekretion av denna cytotoxiska substans från eosinofiler och frånvaron av detekterbara celler kan vara ett uttryck för att de degranulerats och/eller genomgått programmerad celledöd (apoptos). Notabelt är som nämnts att en ökad mängd eosinofiler i bronkslemhinnebiopsier från vissa patienter, förutsäger ett bättre svar på steroider än frånvaro av dessa celler [3]. Det är ännu oklart om detta kan vara en användbar prognostisk markör eller helt enkelt uttryck för ett kombinationstillstånd mellan astma och KOL.

Epitelceller är synnerligen immunologiskt aktiva vid astma men bilden är mer ofullständig vid KOL än vid astma. Klart är att neutrofilkemo-taktiska faktorer bildas och att antalet bägarceller vanligen är ökat [6]. En skivepitelmetaplasi är ställvis vanlig såsom tecken på kraftigt retande komponenter i tobaksröken, och kan utgöra ett förstadium till lungcancer. Liksom vid astma spelar ett avsevärt antal inflammatoriska mediatorer betydelsefull roll vid KOL. Det förefaller dock vara betydligt färre luftrörssammandragande mediatorer vid KOL än vid astma, samt vid KOL en mindre känslighet i bronkmuskulaturen för desamma. Vid KOL aktiveras kolinerga reflexer av mediatorer, framför allt kininer. Detta kan vara en förklaring till varför antikolinergika har relativt större effekt vid KOL än vid astma. TNF-alfa finns i höga koncentrationer i luftvägarna vid KOL och kan sannolikt tillsammans med oxidativstressreaktioner leda till aktivering av transkriptionsfaktorn nuclear factor – kappa B (NFkappaB) som via IL-8 gentranskription bidrar till den neutrofila inflammationen. Oxidativ stress är framträdande vid KOL sannolikt pga stor mängd aktiverade makrofager och neutrofiler som producerar reaktiva oxiderande komponenter. Därtill innehåller tobaksröken i sig ett flertal oxidativa substanser.

Remodellering av centrala luftvägar är av betydelse vid astma [1,2,6]. Vid KOL sker remodelleringen i huvudsak i den alveolära regionen där proteasaktiviteten överskrider proteashämmarnas förmåga, vilket leder

till destruktion av alveoler och anslutande luftvägar. Vid sidan av neutrofilelastas spelar sannolikt matrixmetalloproteinaser (MMP) tillsammans med catepsin en betydande roll. Neutrofiler, makrofager, epitelceller och andra celler kan genom en överproduktion av dessa och andra destruerande enzymer sannolikt driva emfysemutvecklingen.

Referenser

1. Barnes, PJ. Mechanisms in COPD: Differences from asthma. *Chest* 2000;117: 10-14.
2. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnsson M, Vignola AM. State of the Art. Asthma from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1720-45.
3. Chanez P, Vignola AM, O'Shaugnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, Bousquet J. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1529-34.
4. Ekberg-Jansson A. Airway inflammation in "healthy" smokers. Relation to lung function and high resolution CT findings. Doktorsavhandling, Göteborgs universitet 2000.
5. Elias JA. Airway remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161 (3 Pt 2):S168-71.
6. Jeffery PK. Differences and similarities between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 Suppl 2:14-26.
7. Joos GF, Germonpre PR, Pauwels RA. Neural mechanisms in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2000;30 Suppl 1:60-65.
8. Kelly F, Mudway I, Blomberg A, Frew A, Sandström T. Altered lung antioxidant status in patients with mild asthma. *Lancet* 1999; 354:482-83.
9. Lampinen M, Rak S, Venge P. The role of interleukin-5, interleukin-8 and RANTES in the chemotactic attraction of eosinophils to the allergic lung. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29:314-22.
10. Schmidt D, Rabe KF. Immune mechanisms of smooth muscle hyperreactivity in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105: 673-82.
11. Wallin A, Sandström T, Söderberg M, Howarth P, Lundbäck B, Della-Cioppa G et al. Comparative study on the effects of regular inhaled formoterol, budesonide and placebo on mucosal inflammation symptoms and airway responsiveness in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:536-43.

Appendix II a **Att använda livskvalitet som effektmått**

Begrepp, mätteknik och kvalitetsbedömning av instrument, särskilt vid astma och KOL

Bakgrund och referensram

Incitamentet till livskvalitetsforskning inom hälso- och sjukvården är ”hälsans paradox”; förbättrad hälsoliv enligt traditionella indikatorer åtföljs inte automatiskt av förbättrat välbefinnande och tillfredsställelse med hälsan. Så är t ex livslängd, förväntad livslängd, dödlighetstal, sjuk- och skaderegister och medicinska effektmått av ringa värde för förståelse av människors livskvalitet. Beteendevetenskaplig forskning har under flera decennier bedrivit begreppsanalys och instrumentutveckling och nya mått för självskattning av hälsorelaterad livskvalitet används nu allt oftare tillsammans med etablerade hälsoindikatorer och effektmått. Att utvärdera användbarhet och informationstillskott av livskvalitetsmått har varit en angelägen uppgift under 1990-talet som ansluter till framväxten av evidensbaserad medicin.

De hälsopolitiska målen inför 2000-talet, såsom de uttryckts i WHO-strategin ”Hälsa för alla år 2000” [22], har ökat behovet av självskattningsinstrument som inkluderar funktionsförmåga och välbefinnande. Validerade och kostnadseffektiva mått är av intresse för många områden inom hälso- och sjukvårdsforskningen. Detta har betonats vad gäller utvärdering av medicinska metoder, såväl teknologi som breda sjukvårdsansatser, t ex teamorienterad behandling och preventiva och hälsobefrämjande åtgärder inom och utanför sjukvården.

Först på senare år har tillförlitlig metodik för livskvalitetsmätning i sjukvården blivit tillgänglig för rutinmässig användning. Instrumenten har utvecklats och prövats under ett par decennier i internationella samarbeten mellan läkare och metodexperter. Mätteknikerna kommer

att förfinas, men de som redan finns har givit viktig klinisk kunskap och kan användas för värdering av behandlingsresultat.

Vid behandling av sjukdomar med i grunden ofullständigt kända och långsiktigt antagligen opåverkbara sjukdomsförlopp har livskvalitetsmätningar en särskilt viktig funktion att fylla. Här är vårdragarnas egen bedömning i fokus därför att vården till stor del går ut på att ge patienterna en så god tillvaro som möjligt. Astma och KOL utgör exempel på detta.

Livskvalitetsforskning – vanliga begrepp

Vanliga begrepp inom livskvalitetsforskningen med olika bredd och djup presenteras nedan. Allmän hälsa, ofta skattad övergripande (globalt) genom en enstaka fråga, liksom funktionsförmåga, ofta specificerad i termer av fysiska inskränkningar, täcker inte ensamt det multidimensionella begreppet livskvalitet. Termen livskvalitet är, liksom hälsa, mångtydig och kan inte ges en distinkt definition. Båda begreppen är mångsidiga och anknyter till välbefinnande, men livskvalitet har ett avsevärt bredare innehåll. Begreppet ligger i betydelse nära livstillfredsställelse och anger det relativa värde en person sätter på sin tillvaro. Förändringar i en rad faktorer påverkar upplevelsen, t ex behov, förväntningar, fysisk och psykisk funktionsförmåga, relationer till andra och till samhället samt materiell standard. *Hälsorelaterad livskvalitet* innebär en avgränsning som underlättat definitionen och ledande forskare inom området har vid upprepade ”konsensuskonferenser” enats om en minimiuppsättning variabler som bör ingå (Tabell 1).

Livskvalitetsmått i behandlingsforskning är således alltid multidimensionella och kvantitativa. De är uppbyggda enligt bestämda regler för hur man mäter egenskaper och attityder (psykometrisk teori), där svaren på ett varierande antal frågor eller påståenden sätts samman till skalor, profiler och index. Den fortsatta metodutvecklingen omfattar förfinad metodik, särskilt prövning av korta generella mått med god psykometrisk kvalitet kombinerade med diagnosspecifika formulär eller tillägg.

Begrepps- och mätteknisk modell – hälsorelaterad livskvalitet

Figur 1 visar begrepp och instrument längs ett kontinuum från fysisk till psykisk hälsa, från funktion till välbefinnande eller från sjukdomsspecifika till generella aspekter för att klargöra innehåll och position hos vanligen förekommande resultatmått vid astma och KOL. Ytterligare specifika och generella mått, som redovisas i denna rapport, finns sammanställda i Tabell 2.

Kvalitetsbedömning av livskvalitetsmått

Medical Outcomes Trust (MOT) är en icke-vinstdrivande organisation som garanterar tillgängligheten av goda resultatmått vad gäller hälsostatus och hälsorelaterad livskvalitet samtidigt som standardiseringen av innehåll, poängsättning, skalkonstruktioner och benämning skyddas. Syftet har varit att åstadkomma universell spridning av mätinstrument som uppfyller särskilda krav på psykometrisk kvalitet, definierad av en internationellt sammansatt expertgrupp 1995 (Appendix II b). Konstruktörer av dylika resultatmått inviteras att ansöka om MOT-auktorisering. Verksamheten har skärpt uppmärksamheten så att standardiserade mått ökat i användning, även om ytterligare riktlinjer behövs för tolkning av resultat från kliniska utvärderingsförsök/kliniska prövningar. Flera initiativgrupper, t ex European Regulatory Issues Quality of Life Assessment (ERIQ) Group [1] och Cochrane Health-Related Quality of Life Methods Group (Cochrane HRQL MG; metodgrupp under utveckling) verkar för mer enhetlig dokumentation inom området.

Bedömning av effektstorlekar

Ett nyckelbegrepp bland MOT-kriterierna är responsivitet, dvs ett mätinstrumentets förmåga att reflektera förändringar som kan vara kliniskt viktiga. Metoder för beräkning av effektstorlekar har därvid utvecklats (Appendix II c). Behovet av bättre tolkningsguide i situationer med flera resultatmått är kopplat såväl till livskvalitetsmått som till andra traditionellt använda surrogatmått på förbättring efter behandling.

Metoderna är självklart generella och har använts olika i forskningssammanhang sedan mitten av 1980-talet, bl a inom reumatologisk forskning, för att klarlägga hur förändringsstorlek hos formulärdata jämför sig med traditionella kliniska mått. Fördelen är att kunna bli oberoende av mätinstrumenten och därmed jämföra effekter. Nackdelen är att formulärdata konservativt sett aldrig uppfyller kraven på intervallskala utan har olika lätt att förändras utefter skalans sträckning. Det finns således en osäkerhet i att jämföra en förändring från t ex 50–60 poäng på en 0–100 skala med en ändring från 10–20. Exempel på kritiska frågor som följer:

- Är det rättvisande att jämföra en förändring i ett livskvalitetsinstrument med en förändring av blodgasmätningar eller spirometriverden?
- Är det rimligt att jämföra förändringsstorlek i ett livskvalitetsformulärs fysiskt orienterade skalor med storleken i psykosocialt orienterade skalor?
- Hur ska man tolka effektstorlek då förändringen finns inom skalans ”normala nivåer” jämfört med rörelsen inom patologiska nivåer vid t ex sänkt stämningsläge versus depressivitet/klinisk depression?

Med sådana tolkningsproblem i minnet kan det ändå vara informativt att t ex jämföra liknande formulär med varandra för att utvärdera eventuella skillnader i klinisk relevans [10]. Beräkning av effektstorlek bör användas för att komplettera styrkan i evidensen, inte ersätta traditionell hypotesprövning och utnämning av primära och sekundära resultatmått [9].

Kliniskt meningsfull förändring i livskvalitet

Förutom god effektstorlek enligt ovan är värdering av klinisk relevans väsentligt. Exempelvis har ett tröskelvärde i SF-36 på fem poängs skillnad, på en skala på 0–100, angetts representera en kliniskt och socialt relevant förändring [34]. Kön- och åldersperspektivet ska särskilt beaktas. En generell trend att kvinnor rapporterar mer symtom, funktionsinskränkningar och illabefinnande än män är välkänd från epidemiologisk och klinisk forskning. Likaså kan en långsam och kontinuerlig försämring ses i fysiskt orienterade skalor med stigande ålder medan psykosociala aspekter av livskvaliteten blir sämre först efter 70-årsåldern. Att

vara frånskild, ha låg utbildningsnivå, vara arbetslös eller bo i storstadsregion är exempel på sociala karakteristika med negativ inverkan på livskvalitetsmått.

God effektstorlek har presenterats för flera specifika mått tillsammans med tröskelvärden för kliniskt meningsfull förändring (t ex fyra poängs skillnad, 0–100 skala, i SGRQ och 0,5 poängs skillnad, 1–7 skala, som minsta skillnad av betydelse i CRQ och AQLQ). Dessa resultat gäller vuxna. Formulär för barn och föräldrar, främst PAQLQ och PCAQLQ, har nyligen kommit till användning och kliniskt meningsfull förändring återstår att fastställa.

Kliniskt underbyggda tröskelvärden kan tillåta meningsfulla beräkningar av antalet patienter som behöver behandlas för att en patient ska förbättras (number-needed-to-treat, NNT). Sådan tolkning av livskvalitetsdata har nyligen visats ha kompletterande värde vid en randomiserad och kontrollerad studie med salmeterol vs salbutamol vs placebo, med en cross-overdesign, vid astma. NNT-analysen av tidigare publicerade data [15] visade att mellan tre och fyra patienter (NNT = 3,5) behövde behandlas med salmeterol för att en patient skulle få kliniskt meningsfull förbättring över den som åstadkommits genom salbutamol. Motsvarande NNT för salmeterol vs placebo var 2,4 [19].

Sökstrategi för täckning av livskvalitet som effektmått

Huvudsökningar gjordes i Medline, Embase och PsycInfo samt Cinahl och CATS databaser från 1966 till 1999. Särskilda kriterier ställdes upp för acceptans av studier med livskvalitet som effektmått. Vi använde sökorden "Quality of Life", "Disability Evaluation or ADL" i kombination med sökorden "Questionnaire", "RCT", "CCT", "meta-analysis". Sökorden "Review", "Prospective", "Crossectional", "Retrospective" adderades för att täcka instrumentutveckling, dvs metodarbeten av betydelse för i vad mån MOT-kriterierna (Appendix II b) uppfyllts.

Sammanfattning: livskvalitet som effektmått

Många av dagens standardiserade frågeformulär har goda psykometriska egenskaper och jämförbarhet internationellt. Dessa formulär, som patienten själv kan hantera med kortfattad vägledning, omfattar väldefinierade nyckelområden kring symtombörda, funktionsinskränkningar och välbefinnande, fysiskt, psykiskt och socialt. Metodiken har värderats så att riktlinjer för användning och tolkning kunnat anges. De vanligast förekommande resultatmått har anpassats och prövats för svenska förhållanden. Livskvalitetsmått i sjukvården är således alltid multidimensionella, kvantitativa och uppbyggda enligt psykometrisk teori till sammansatta skalor, profiler och index med känd reliabilitet, validitet och känslighet för kliniskt relevanta förändringar.

De viktigaste anledningarna att använda livskvalitet som effektmått är:

- Patientbaserad informationskälla; självskattning
- Mångdimensionellt begrepp; hälsorelaterat
- Psykometrisk kvalitet; särskilt styrka att spegla förändringar
- Studier kan dimensioneras utifrån livskvalitet som effektmått

Rekommenderade instrument för astma/KOL

En stark utveckling under 1990-talets senare del har inneburit att ett mindre antal standardiserade livskvalitetsmått använts allt oftare i kliniska studier och prövningar inom astma och KOL. Härmed har kunskapen ökat om den kliniska tolkningen av resultat erhållna med dessa instrument och nyttan av patientbaserad information. En nackdel har varit att få studier dimensionerats med särskild hänsyn till livskvalitet som effektmått.

De framförda exemplen på användbara formulär kan alla rekommenderas, företrädesvis så att ett specifikt mått kombineras med ett generellt för god täckning av begreppsmodellen (Figur 1; Tabell 2). Patientgrupp och frågeställningar/hypoteser faller slutligt avgörande vad gäller bästa val av specifikt mätinstrument. Asthma Quality of Life Questionnaire och Living with Asthma Questionnaire tillhör de mest använda på

astmasidan. Chronic Respiratory Questionnaire har fått stor spridning vid KOL liksom St George's Respiratory Questionnaire, som även brukas vid astma och andra lungmedicinska tillstånd. SF-36 Hälsoenkät är det i dagens läge mest tillämpade generella effektmåttet.

Tabell 1 Livskvalitetsmätning i sjukvården – konsensus om minimiuppsättning av komponenter. (Från [30] med tillstånd.)

Komponenter	Definition i huvuddrag
Generella	
Fysisk	Personlig skötsel, rörlighet, allmäntillstånd, aktivitetsnivå/välbefinnande
Psykisk–emotionell	Stämningläge/välbefinnande, psykisk aktivering, spänning/stress, ångest, depression
Psykisk–kognitiv	Uppmärksamhet, koncentration, minne, bedömningsförmåga, kommunikation
Social	Mellanmänskliga relationer, interaktionsnivå/välbefinnande inom och utom hemmet, sexualitet, rollutförande (arbete i och utanför hemmet), fritidsaktivitet
Hälsobedömning	Globala skattningar
Tillfredsställelse med livssituationen	Globala skattningar
Specifika	Sjukdomssymtom, bieffekter av behandling

Tabell 2 Hälsorelaterad livskvalitet – vanliga specifika och generella mått vid astma/ KOL.

Instrumentförkortningar för standardformulär i Figur 1

Tillståndsspecifika: astma & KOL

SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire [13]
Svensk version [4]

Tillståndsspecifika: KOL

CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire [8]
(svensk version under utveckling)

Tillståndsspecifika: astma

AQLQ¹: Asthma Quality of Life Questionnaire [14]
(svensk version föreligger)

AQLQ(S): Standardized version of the AQLQ [18]

LWAQ: Living With Asthma Questionnaire [12]
(svensk version föreligger)

Generella: funktion

SIP[•]: Sickness Impact Profile [2]
Svensk version [29]

Generella: funktion & välbefinnande

SF-36[•]: Short Form-36 Health Survey [33]
Svensk version [31]

Generella: psykisk hälsa

HAD: Hospital Anxiety and Depression scale [36]
Svensk version [23]

¹ Auktoriserat av Medical Outcomes Trust (Appendix II b)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 fortsättning

Instrumentförkortningar för standardformulär, inte i Figur 1

Tillståndsspecifika: astma

PAQLQ•:	Peadiatric Asthma Quality of Life Questionnaire [17]; svensk version pågående [26]
PCAQLQ•:	Peadiatric Caregiver's Asthma Quality of Life Questionnaire [16]; svensk version pågående [27]
CAQC:	Childhood Asthma Questionnaire Form C [21]
AQLQ:	Asthma Quality of Life Questionnaire [24]

Generella: funktion

NHP:	Nottingham Health Profile [11] Svensk version [35]
------	---

Generella: funktion & välbefinnande

MHIQ:	Mc Master Health Index Questionnaire [3]
-------	--

Generella: psykisk hälsa

GHQ:	General Health Questionnaire [7]
POMS	Profile of Mood States [25]

Instrumentförkortningar för globala (hälsoekonomiska) index

QWB:	Quality of Well-Being scale [20]
EQ-5D:	EuroQol [5]; inkluderar svensk version
HUI	Health Utilities Index [6]
15D	Fifteen-dimensional measure of health-related quality of life [28].

Begrepp:

Instrument:

**Sjukdomsrelaterade/
generella**

**Respiratoriska/
generella**

Tillståndsspecifika	SGRQ	CRQ	AQLQ	LWAQ
Symtom/besvär/ konsekvenser	<ul style="list-style-type: none">• Symtom• Aktivitet• 'Impacts'• Total	<ul style="list-style-type: none">• Dyspné• Trötthet• Emotionell• 'Mastery'• Total	<ul style="list-style-type: none">• Symtom• Aktivitet• Omgivning• Emotionell• Total	<ul style="list-style-type: none">• Fysisk hälsa• Psykisk hälsa• Total (11 skalor)
Funktion: generella	SIP			
Fysiska/rörlighets- orienterade konsekvenser	<ul style="list-style-type: none">• Total (12 kategorier)• Fysisk dimension (3 kategorier): gång, rörlighet, personlig skötsel• Fristående (5 kategorier): hushållsarbete, sömn-vila, fritid-rekreation, arbete, födointag			
Fysisk hälsa	SF-36			
	<ul style="list-style-type: none">• Fysisk hälsokomponent (4 skalor):• fysisk funktion, rollfunktion-fysiska begränsningar, smärta, allmän hälsa			
Sociala/emotionella/ kognitiva konsekvenser	SIP			
	<ul style="list-style-type: none">• Psykosocial dimension (4 kategorier): social interaktion, psykisk balans, uppmärksamhet-koncentration, kommunikation			
Psykisk hälsa/ välbefinnande: generella	SF-36			
	<ul style="list-style-type: none">• Psykisk hälsokomponent (4 skalor): vitalitet, social funktion, rollfunktion- känslomässiga begränsningar , psykiskt välbefinnande			
	HAD			
	<ul style="list-style-type: none">• Depression• Ångest			
Livskvalitet totalt sett				
	<ul style="list-style-type: none">• Globalskattningar; globalindex			

Figur 1 Hälsorelaterad livskvalitet – kontinuum av begrepp och vanliga instrument vid astma/KOL. (Modifierat från [32]).

Referenser

1. Acquadro C for the ERIQA Group. The European Regulatory Issues on Health-Related Quality of Life Assessment (ERIQA) Project: Preliminary results and plans for the future. *Quality of Life Newsletter* 2000;24:1-3.
2. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981;19:787-805.
3. Chambers LW, Macdonald LA, Tugwell P, Buchanan WW, Kraag G. The McMaster Health Index Questionnaire as a measure of quality of life for patients with rheumatoid disease. *J Rheumatol* 1982;9:780-84.
4. Engström CP, Persson LO, Larsson S, Sullivan M. Reliability and validity of the Swedish version of St. George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J* 1998;11:61-66.
5. The Euroqol Group. Euroqol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16:199-208.
6. Feeny DH, Torrance GW, Furlong WJ. Health Utilities Index. In: Spilker B (ed). *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996, pp 239-52.
7. Goldberg DP. *Manual of the General Health Questionnaire*. Windsor: NFER, 1978.
8. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-78.
9. Guyatt GH, King DR, Feeny DH, Stubbing D, Goldstein RS. Generic and specific measurement of health-related quality of life in a clinical trial of respiratory rehabilitation. *J Clin Epidemiol* 1999;52: 187-92.
10. Harper R, Brazier JE, Waterhouse JC, Walters SJ, Jones NM, Howard, P. Comparison of outcome measures for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in an outpatient setting. *Thorax* 1997;52:879-87.
11. Hunt SM, McKenna SP, Williams J. Reliability of a population survey tool for measuring perceived health problems: a study of patients with osteoarthritis. *J Epidemiol Community Health* 1981;35: 297-300.
12. Hyland ME, Finnis S, Irvine SH. A scale for assessing quality of life in adult asthma sufferers. *J Psychosom Res* 1991; 35:99-110.
13. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991;85 Suppl B:25-31; discussion 33-37.
14. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health-related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47:76-83.
15. Juniper EF, Johnston PR, Borkhoff CM, Guyatt GH, Boulet LP, Haukioja A. Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:66-70.

16. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in the parents of children with asthma. *Qual Life Res* 1996; 5:27-34.
17. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res* 1996;5:35-46.
18. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115:1265-70.
19. Juniper EF. Interpreting of quality of life data. *Quality of Life Newsletter* 1999; 23:3.
20. Kaplan RM, Anderson JP. A general health policy model: update and applications. *Health Serv Res* 1988;23:203-35.
21. Lask B. Psychological treatments for childhood asthma. *Arch Dis Child* 1992; 67:891.
22. Lindberg E. Hälsa för alla i Sverige år 2000. Ett brett grepp på hälsan. Stockholm: SoS-rapport 1989:8.
23. Lundqvist C, Siösteen A, Blomstrand C, Lind B, Sullivan M. Spinal cord injuries. Clinical, functional and emotional status. *Spine* 1991;16:78-83.
24. Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. A scale for the measurement of quality of life in adults with asthma. *J Clin Epidemiol* 1992;45:461-72.
25. McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. EITS Manual for the Profile of Mood States. San Diego: Educational and Industrial Testing Services, 1981.
26. Reichenberg K, Broberg AG. Disease specific QOL in 7 to 9 year-old asthmatic children. *Qual Life Res* 1999;8:561(abstr).
27. Reichenberg K, Broberg AG. Disease specific QOL in parents of children with asthma. *Qual Life Res* 1999;8:664(abstr).
28. Sintonen H, Pekurinen M. A fifteen-dimensional measure of health-related quality of life (15D) and its applications. In: Walker S, Rosser R (eds). *Quality of Life Assessment: Key Issues in the 1990s*. Dordrecht: Kluwer 1993, pp 185-95.
29. Sullivan M, Ahlmén M, Archenholtz B, Svensson G. Measuring health in rheumatic disorders by means of a Swedish version of the Sickness Impact Profile. Results from a population study. *Scand J Rheumatol* 1986;15:193-200.
30. Sullivan M. Livskvalitetsmätning i klinisk vårdforskning bättre instrument än traditionella resultatmått. *Läkartidningen* 1990;87:1369-72.
31. Sullivan M, Karlsson J, Ware JE. SF-36 Hälsoenkät. Svensk Manual och Tolkningsguide. (Swedish Manual and Interpretation Guide). Göteborg: Sahlgrenska University Hospital 1994 (Eng abstr).
32. Sullivan M, Karlsson J, Taft C. How to assess quality of life in medicine: Rationale and methods. In: Guy-Grand B, Ailhaud A (eds). *Progress in Obesity Research: 8*. London: John Libbey 1999, pp 749-55.
33. Ware JE Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
34. Ware JE Jr., Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey Manual

and Interpretation Guide. Boston: New England Medical Center: The Health Institute 1993.

35. Wiklund I. The Nottingham Health Profile – a measure of health-related quality

of life. Scand J Prim Health Care 1990;1: 15-18.

36. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67:361-70.

Appendix II b **Riktlinjer för kvalitetsbedömning av livskvalitetsmått**

I det följande sammanfattas analyskriterierna enligt Medical Outcomes Trust (MOT): Scientific Advisory Committee [1,2]

Reliabilitet:

a. Intern överensstämmelse (konsistens) mellan frågor i en skalkonstruktion.

Här krävs en korrelation $>0,70$ enligt Cronbach alpha. Om >10 frågor ingår i skalan bör alpha vara $>0,80$.

b. Reproducerbarhet

Vid upprepad mätning (test-retest) behövs en korrelation $>0,70$ om Pearson r används. Om distributionsfria metoder används, t ex Kappa, kan gränsen sänkas till $0,60$.

Observera att vid frågeformulär med intervjuare ska reproducerbarheten avse såväl resultaten för de enskilda intervjuarna som mellan intervjuare.

Validitet:

a. Innehållsrelaterad

Professionellt tillvägagångssätt vid konstruktionen; trovärdigt, acceptabelt för patienterna, etc.

Hur visar konstruktören att en domän i ett frågeformulär är relevant, dvs att frågeformuläret täcker området som domänen avser att täcka?

En vanlig metod för att försäkra sig om detta är att inhämta synpunkter från en eller flera grupper, t ex kliniker, patienter, anhöriga (focus groups).

b. Begreppsrelaterad

Korrelerar mätningarna med andra mått på ett sätt man kan förvänta sig?

Här görs ofta jämförelser med tidigare konstruerade frågeformulär. En mätning ska korrelera högt med andra mått på samma begrepp. Lika viktigt är att denna mätning inte korrelerar med mått som mäter andra kanske näraliggande begrepp.

Ett instruments olika frågor och domäner genomgår en grundläggande analys (multitrait analysis). Varje fråga förväntas korrelera högt med den egna domänen ($>0,40$, justerat värde) och lågt med alla andra domäner ($<$ två standardavvikelser för korrelationsmatrisen). När mer än en metod har använts vid datainsamlingen eller skalkonstruktionen kan en utvidgad analysmetod användas (multitrait-multimethod analysis). En sådan korrelationsmatris innehåller interkorrelationer mellan två eller flera begrepp som mätts med två eller flera metoder. En mätning förväntas korrelera signifikant högre med andra mätningar till vilka den bör vara relaterad (konvergent validitet; korrelation mellan $0,30$ och $0,70$) än med andra mätningar som den inte bör vara relaterad till (diskriminant validitet; korrelation $<0,30$).

c. Kriterierelaterad

Korrelerar mätningen som förväntat med ”gold standard” av begreppet?

Visar att testpoängen är systematiskt relaterad till ett eller flera externa mått på samma område. Kan vara samtidig eller prediktiv validitet (korrelationsvidd: $0,30$ – $0,70$). Kan även röra ett instruments förmåga att diskriminera distinkta grupper, t ex patienter med olika stadier av sjukdom.

Responsivitet/känslighet för förändringar:

Instrumentets förmåga att upptäcka förändringar som bedöms kliniskt viktiga, även om förändringarna är små. En signifikant förändring i skalpoäng efter en intervention behöver inte vara kliniskt relevant.

Önskvärt är att tröskelvärden utvärderats för minsta kliniskt meningsfulla förändring.

Jämförelser bör presenteras som visar att instrumentet över tid relaterar till andra mått på förändring. Bör även uttryckas som någon typ av effektstorlek, t ex ”standardised response mean”, Appendix II c.

Tolkningsbarhet:

Vad betyder poängen på en skala? Hur ser poängfördelningen ut i olika väldefinierade grupper (även normalgrupp)? Finns tröskelvärden beskrivna? Redovisning av hur skalor, profiler och index underlättar tolkningen.

Belastning:

a. Krav på patienten.

Är instrumentet lätt att fylla i? Klarar en äldre eller svårt sjuk person av att fylla i formuläret? Hur lång tid tar det?

b. Krav på administratören.

Vilka resurser krävs – tidsmässigt, lokalmässigt, kunskapsmässigt? Självskattning eller intervju?

Alternativa former:

Efter en eventuell revision av instrumentet ska alla nämnda kriterier omprövas, t ex om ett intervjuformulär görs om till självskattningsformat.

Kulturella & språkliga anpassningar:

Vid översättning från originalspråket till ett annat gäller följande:

a. 'Poolad' första översättning.

Minst två oberoende översättningar från originalspråk till det nya språket, som förenas till en så god första översättning som möjligt.

b. Återöversättning.

Oberoende översättning av versionen under *a.* till originalspråket av en eller två personer.

c. Testversion efter jämförelser av versionerna.

En diskussion mellan översättarna och expert- och lekmanpaneler. Särskilt viktigt att få god läsbarhet, enkelt språk, begreppsmässig likhet men med språkbruk och exempel som människor lätt kan relatera till. Revisioner ofta nödvändiga.

d. Pilottestning.

Testning med patienter (focus groups) som instrumentet är avsett för i syfte att fånga upp nya kulturella aspekter som inte varit aktuella i ursprungslandet. Fokus på innehållsvaliditet.

e. Fältstudie.

Utprovning för att testa om instrumentet motsvarar originalet. Uppläggning för testning av reliabilitet och olika aspekter av validitet.

f. Slutversion.

Alla eventuella skillnader mellan original och översatt/anpassat formulär ska förklaras och värderas. Håller det nya formuläret samma kvaliteter som originalet?

Referenser

1. Lohr KN, Aaronson NK, Alonso J, Burnam MA, Patrick DL, Perrin EB, Roberts JS. Evaluating quality-of-life and health status instruments: development of scientific review criteria. *Clin Ther* 1996; 18:979-92.

2. Medical Outcomes Trust: Scientific Advisory Committee. Instrument Review Criteria. *MOT Bulletin* 1995;1-4.

Appendix II c **Riktlinjer för bedömning av effektstorlekar**

Vanliga metoder för beräkning av responsivitet, dvs känslighet för förändringar, är distributionsbaserade. Figur 1 visar ett urval av dessa. De finns förklarade i litteraturen [4,5].

Om spridningsangivelse saknas kan en enkel relativ förändring beräknas med hjälp av skillnaden i medeltal mellan baslinje och uppföljningstillfälle dividerat med medeltalet vid baslinjen.

Effektstorleksberäkning (ES) innebär att skillnaden i medeltal mellan mättillfällen (t ex mellan baslinje och uppföljningstillfälle) divideras med ett spridningsmått (t ex standardavvikelsen vid baslinjen; Effect Size I). Denna formel kan direkt överföras till jämförelse mellan grupper (dvs skillnad i medeltal mellan grupper dividerat med den hopslagna standardavvikelsen för grupperna).

Standardized Response Mean (SRM) innebär att skillnaden mellan två mättillfällen divideras med standardavvikelsen för skillnaden i en grupp. Formeln kan direkt generaliseras till jämförelse mellan grupper (dvs skillnaden i medeltal mellan två mättillfällen i grupperna dividerat med den hopslagna standardavvikelsen för denna skillnad).

Dessa metoder informerar om vikten av en funnen skillnad när man använder olika sorters instrument med olika poängsättning och variationsvidd, dvs hur bra man kunnat särskilja 'signalen' från 'bruset'. Metodiken förekommer alltmer i vetenskaplig redovisning av behandlingseffekter för en mer enhetlig bedömning.

Tumregler för värdering av storleken på ES eller SRM: [2]

- <0,20: trivial effekt;
- 0,20–0,50: liten effekt;
- 0,50–0,80: moderat effekt;
- >0,80: stor effekt.

Metod	Formel
• Relativ förändring [3]	$\Rightarrow \frac{(\text{Mean})_{\text{test1}} - \text{Mean}_{\text{test2}}}{\text{Mean}_{\text{test1}}}$
• Relativ effektstorlek [1]	$\Rightarrow \frac{\text{Effektstorlek}_{\text{dimension}}}{\text{Effektstorlek}_{\text{standard}}}$
• Effektstorlek I (ES) [4,7]	$\Rightarrow \frac{(\text{Mean})_{\text{test1}} - \text{Mean}_{\text{test2}}}{\text{SD}_{\text{test1}}}$
• Effektstorlek II (SRM) [6]	$\Rightarrow \frac{(\text{Mean})_{\text{test1}} - \text{Mean}_{\text{test2}}}{\text{SD}_{\text{difference}}}$
• Effektstorlek III (T??-test) & Relativ effektstorlek (T/T) [8]	$\Rightarrow \frac{(\text{Mean})_{\text{test1}} - \text{Mean}_{\text{test2}}}{\text{SE}_{\text{difference}}}$ $\Rightarrow (T_{\text{test1}} / T_{\text{test2}})^2$
• Effektstorlek IV (T??-test) [5]	$\Rightarrow \frac{(\text{Mean Diff}_{\text{group1}} - \text{Mean Diff}_{\text{group2}})}{\text{SE}_{\text{difference between groups}}}$

Figur 1 Vanliga metoder för att värdera responsivitet.

Referenser

1. Bombardier C, Raboud J. A comparison of health-related quality of life measures for rheumatoid arthritis research. The Aurano-fin Cooperating Group. *Control Clin Trials* 1991;12:243S-56S.
2. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York: Academic Press 1978.
3. Deyo RA, Centor RM. Assessing the responsiveness of functional scales to clinical change: an analogy to diagnostic test performance. *J Chronic Dis* 1986;39:897-906.
4. Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistics and strategies for evaluation. *Control Clin Trials* 1991;12 (4 Suppl):142S-58S.
5. Hays RD, Anderson R, Revicki D. Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. *Qual Life Res* 1993;2:441-49.
6. Katz JN, Larson MG, Phillips CB, Fossel AH, Liang MH. Comparative measurement sensitivity of short and longer health status instruments. *Med Care* 1992;30:917-25.
7. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 1989;27(3 Suppl): S178-S89.
8. Liang MH, Larson MG, Cullen KE, Schwartz JA. Comparative measurement efficiency and sensitivity of five health status instruments for arthritis research. *Arthritis Rheum* 1985;28:542-47.

Appendix II d **Kunskaper och attityder**

Vem är patienten?

Under långa tider har patient (jämför eng patience = tålmod) varit liktydigt med en person som led av eller stod ut med smärta. I modernt språkbruk står i allmänhet patient för en person som söker medicinsk hjälp. Denna definition stämmer väl in på dem som lider av astma och KOL. Patienten söker sig som regel i första hand till den etablerade sjukvårdens företrädare och hoppas få en behandling med snar och god verkan. Patientens upplevelse av insjuknande och sjukdom påverkas således även av sjukvårdens bemötande. Den kunskaps- och effektivitetsnivå, på vilken vården fungerar vid en viss tidpunkt, är av avgörande betydelse för olika sjukdomars förlopp [1]. Vid långvarig sjukdom såsom astma och KOL blir patientdimensionen extra viktig att förstå i grunden. Den kan studeras i termer av patient–läkarrelationen [2], känslomässiga reaktioner hos patient och anhöriga, hantering av så kallad sjukroll samt successiv anpassning till ett liv med en kronisk åkomma.

Vilken människosyn?

Det är lärorikt att se hur patientbegreppet varierar under olika historiska epoker beroende på människosyn, rådande kultur- och samhällsordning, attityd- och värdesystem samt medicinsk kunskapsnivå och praxis. Till exempel har en tilltagande fokusering på allmänt välbefinnande och livskvalitet inom västerländsk medicin under de senaste decennierna återaktualiserat patientens roll i sjukvården. En teknisk opersonlig sjukvårdsapparat och hela det medicinska, naturvetenskapligt dominerade kunskapsfältet har ifrågasatts.

Strömningar inom humanvetenskaperna har betonat den sjukes delaktighet och ansvar i vården. Människan ses som medveten, aktiv och ansvarig för sin livssituation, inkluderande hälsa och sjukdom. Hon tillskrivs

således en avsevärd potential att radikalt förändra sina levnadsomständigheter genom egna beslut och handlingar. Därtill kommer en orientering mot ett så kallat psykosomatiskt förhållningssätt, som understryker att varje sjukdomsprocess innebär påverkan och återverkan mellan kroppsliga och psykiska reaktioner: människan är kapabel att själv bestämma behandlingsväg vid sjukdom och även att agera sjukdomsförebyggande/hälsofrämjande. Denna syn återspeglas i vår hälso- och sjukvårdslag. Betoning av breda insatser för att åstadkomma bättre patientutbildning och hjälp till självhjälp vid astma och KOL ska ses i detta perspektiv. Dessa så kallade patientskolor avser att öka kunskaper och påverka attityder. Målet är att lära patienten hantera sin sjukdom och den behandling som ordineras. Avsikten är också att motivera till en så hälsosam livsstil som möjligt. Här krävs betydande och långvarigt lagarbete av fler aktörer än läkare och sjuksköterska, t ex dietist, sjukgymnast, kurator, psykolog.

Inte sällan söker patienter med kronisk sjukdom vid något tillfälle metoder utanför skolmedicinen (alternativmedicin eller komplementär medicin, se Kapitel 2.7) som tillägg till regelbunden kontakt med sjukvården. En psykologiskt positiv terapimiljö, bekräftande bemötande och att patienten ges tillräckligt med tid framhålls därvid som särskilda förtjänster. En skickligt utövad stödterapi utgör ett verksamt inslag i omhändertagandet.

Vilket förhållningssätt?

Vårdgivarens roll omfattar att förstå patientens tankar och föreställningar om sin sjukdom för att ge en individuellt anpassad utbildning om sjukdomen. Syftet är att vårdgivare och patient till slut ska dela samma uppfattning om sjukdomens karaktär och möjliga utveckling för att kunna arbeta för samma behandlingsmål. Bristande tid och intresse att stimulera patienten till egna initiativ är ett av hindren i denna process, brist på känslomässig kontakt och empati ett annat. Sjukvården har en tendens att se till individens sjukdom, t ex astma eller KOL, och inte till personens totala sammanhang. På så vis missar man värdefull information som behövs för att göra behandlingplaner för bästa möjliga livskvalitet.

Patientens ångest vid akut andnöd och oro inför sjukdomens följder på sikt ska uppmärksammas liksom skuldkänslor med mer eller mindre tydliga föreställningar att tillståndet skulle vara självförvållat. Känslan att vara mindre värd och att uppleva sig oförmögen att bemästra tillvaron i nuet och framtiden utgör exempel på destruktiva komponenter som kan bearbetas i terapirelationen.

Patienten i fokus

En ökad erfarenhet av patientens sjukdomsupplevelse och förmåga till bedömningar av nyttan med behandlingen kommer att i allt högre grad påverka det medicinska omhändertagandet. Kontinuerlig värdering av framsteg leder till ökad säkerhet både för patienten och vårdgivaren. Livskvalitetsmått ökar generellt i användning för att utvärdera specifika terapiformer, så även vid astma och KOL. Vi har därför inkluderat hälsorelaterad livskvalitet bland våra primära effektmått.

Referenser

1. Johansson Sullivan M, Sullivan L. Patienten i sjukvården. I ”Samhällsmedicin – en lärobok för medicinsk och social personal”. Lund: Studentlitteratur, 1983, 144-161.
2. Patient–läkarrelationen – Läkekonst på vetenskaplig grund. Natur och Kultur - SBU, nr 144 Stockholm, 1999.

Appendix III Inhalationshjälpmedel

Det är vanligt att tillföra läkemedel i inhalationsform vid astma och KOL. Exempel på sådana läkemedel som med fördel tillförs genom inhalation är beta-2-stimulerare, steroider och antikolinergika. Lungornas stora yta ger en snabb resorption (upptag) vilket ger ett snabbt tillslag av den önskade effekten.

Dosaerosol

Den första inhalatorn i fickformat kom redan 1956 och var en så kallad dosaerosol (spray). Systemet används fortfarande. Vid avfyrandet kan hastigheten på dropparna vara cirka 30 m/sekund och storleken på partiklarna upp till 30 μm . Vid avfyrandet slungas det mesta av dosen mot slemhinnan i mun och svalg och endast en liten del når lungorna. Inhalationen måste synkroniseras med inandningen för att man ska nå optimal effekt, en teknik som många patienter har svårt med. För att minska dessa nackdelar kan man sätta en så kallad spacer (inhalationsbehållare) mellan dosaerosol och mun. Deponering av läkemedel i munslemhinnan minskar då. Ofta är dessa hjälpmedel av plast vilket kan ge mindre tillförd dos än väntat pga elektrostatiske krafter. De senaste åren har dosaerosoler som inte innehåller freon introducerats på marknaden (se nedan).

Pulverinhalator

På 1980-talet uppmärksammades att drivgasen som användes i dosaerosolerna – freon – hade en ogynnsam inverkan på ozonlagret kring jorden och svenska Läkemedelsverket rekommenderar att man i första hand använder pulverinhalatorer. Dessa innehåller ingen drivgas utan endast aktivt läkemedel eller läkemedel på bärarpartikel – exempelvis laktos. För att nå ner i lungorna måste partiklarna vara så små som 1–5 μm men för att inte ”fastna på vägen” måste partiklarna vara större när de andas in.

Under inhalationen deaggregeras partiklarna. Olika pulverinhalatorer kräver olika inhalationsflöden för att fungera optimalt.

Nebulisatorer

Två sorters inhalatorer förekommer på marknaden. Den ena – jetnebulisatorn – finfördelar vätskan med hjälp av tryckluft. Den andra – ultraljudsnebulisatorn – skapar aerosolen med hjälp av en svängande kristall. Den förstnämnda apparaten producerar mindre droppar än den andra. Ultraljudsnebulisatorer skiljer sig betydligt åt mellan olika fabrikanter och resultat från en apparat kan inte överföras till andra apparater. En mängd olika faktorer såsom temperatur, avdunstning och tryck i förhållanden till flöde påverkar dosen till patienten. Det har varit en allmän uppfattning att nebulisatorer är ett effektivare hjälpmedel än sedvanliga inhalatorer. En grupp inom Cochranesamarbetet som studerat detta visade dock ingen skillnad i effekt vid behandling av akut astma [1]. Vi har i dag inget belägg för nyttan av de nebulisatorer som många patienter med svår KOL använder i hemmet. Att klarlägga vilken roll nebulisatorer har i en behandlingstrappa är en angelägen forskningsuppgift.

Inhalationsbehandling av barn

Endast en del äldre barn kan använda en dosaerosol utan inhalationsbehållare på ett riktigt sätt. Vid akuta astmaanfall ökar risken för bristande inhalationsteknik och otillräcklig läkemedelsdeposition i lungorna. De minsta barnen behöver ansiktsmask för att kunna tillgodogöra sig inhalationsbehandling med inhalationsbehållare. Masken anbringas över näsa och mun och med ett 10-tal andetag genom inhalationsbehållaren får spädbarnet i sig en spraydos. Vid vilken ålder som barn kan använda en pulverinhalator (alternativt använda dosaerosol med inhalationsbehållare utan ansiktsmask) är oklart men sannolikt bör de vara över sex år. Behandling av barn med akuta astmaanfall på sjukhus eller vårdcentral sker som regel genom tillförsel av aktuella läkemedel med hjälp av nebulisator.

Vilket inhalationshjälpmedel ska man använda?

Adekvata utvärderingar saknas som underlag för slutsatser om inhalationer med pulver eller spray ger bäst effekt vid långtidsbehandling. En jämförelse mellan olika hjälpmedel anser vi i allmänhet inte vara relevant, varför ämnet inte upptar ett eget kapitel. Här är det viktigt att betona att studier som inte visar statistiska skillnader mellan olika behandlingar, t ex inhalationshjälpmedel, oftast inte är designade för att påvisa så kallad ekvivalens, dvs likvärdighet [2]. Detta berörs ytterligare inom respektive läkemedelskapitel.

Nebuliseringsbehandling bör förbehållas de patienter som av olika skäl inte kan använda dosaerosol eller pulverinhalatorer. Exempel på sådana patienter är äldre patienter med koordinationssvårigheter och små barn. En mängd olika faktorer påverkar valet av den optimala inhalatorn för den enskilde patienten. Klarar patienten apparaten rent tekniskt (t ex patient med reumatoid artrit)? Är inhalationsflödet tillräckligt för att ge en lungdeposition? Liksom all annan vård bör även inhalationsbehandling ordinerars i samråd med patienten. Man bör regelbundet kontrollera att patienten kan handha inhalationshjälpmedlet på ett adekvat sätt och vara beredd att byta till ett hjälpmedel som optimalt tillför ordinerat läkemedel.

Referenser

1. Cates CJ, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
2. Green WJ, Cohnato J, Feinstein A. Claims of equivalence in medical research: are they supported by the evidence? *Ann Intern Med* 2000;132:715-22.

Övrig litteratur

- Aerosols and the lung: Clinical and experimental aspects. Clarke SW, Pavia D, eds. Butterworths, London, 1984.
- Dahlbäck M, Borgström L. Inhalationsbehandling i Astmaklinik och behandling. Larsson K ed. Lund 1996.
- Nerbrink O, Dahlbäck M. Basic nebulizer function. *J Aerosol Med* 1994;7:7-11.

Appendix IV Granskningsmallar

Granskningsmall och dataextraktion för behandlingsstudier – ASTMA–KOL SBU

Första författare:.....Titel

.....Tidskrift.....

Årtal.....Volym Sidor.....

Beskrivning av studien

Behandlingsindikation	<input type="checkbox"/> Astma <input type="checkbox"/> KOL <input type="checkbox"/> ej särredovisat <input type="checkbox"/> oklart
Diagnostiska metoder och gränser för inklusion (före behandling)	<input type="checkbox"/> FEV1; <.....l/min eller% av predikerat <input type="checkbox"/> FEV/FVC;<.....% <input type="checkbox"/> Astmasymtom <input type="checkbox"/> KOL-symtom <input type="checkbox"/> Reversibilitestest <input type="checkbox"/> annat:..... <input type="checkbox"/> adekvat metodbeskrivning (för detaljer se separat mall för diagnostik)
Forskningsmetod	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> CCT (ej randomiserad) <input type="checkbox"/> Multicenter; antal center..... <input type="checkbox"/> Systematisk översikt med metanalyt <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Annan design.....
Patientkaraktäristika FEV1:.....FEV/FVC.....%	<input type="checkbox"/> adekvat demografisk beskrivning Antal :.....Ålder M/Kv.....
Inklusionskriterier	<input type="checkbox"/> astma med adekvat beskrivning <input type="checkbox"/> KOL med adekvat beskrivning <input type="checkbox"/> framgår ej Adekvat representativitet; <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> vet ej
Exklusionskriterier	Adekvata exklusioner? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej
Intervention(er) (I)(dosering, behandlingstid, antal randomiserade (N))	
Kontrollgrupp (K)(placebo eller annan behandling, antal randomiserade)	
Vad avsåg studien att studera?	(dvs vad var dess primära resp sekundära effektmått?)
Inkluderar studien några av de fyra effektmått som vi ansett viktigast? , uppföljningstid:.....	<input type="checkbox"/> QoL; mätt med..... <input type="checkbox"/> Anfallsfrekvens; definierat som..... <input type="checkbox"/> Symtomscore; beskriv..... <input type="checkbox"/> Mortalitet <input type="checkbox"/> Akutbesök/inläggningar
Sekundära effektmått	<input type="checkbox"/> Lungfunktion <input type="checkbox"/> annat:.....
Adverse events	<input type="checkbox"/> som ledde till avbrytande:..... <input type="checkbox"/> smärre..... <input type="checkbox"/> annat.....
Bortfall (antal och procent, lost to follow up eller "förklarat")	

Validitet

	Ja	Nej	Vet ej	Kommentar
Randomisering till de olika alternativen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dold allokering av randomisering?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Likvärdiga grupper vid start?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fullständig follow up?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Analyserade i den grupp som randomiserade till?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Blindning av patienter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Blindning av behandlade läkare och vårdpersonal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Blindning av diagnostisk procedur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Likvärdig behandling av grupper, frånsett interventionen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Resultat

Antal/förändring med/av effektmåttet:		Absolut (risk)-förändring (%-enheter eller dyl)	Relativ (risk)förändring (%)	p-värde eller konfidensi-ntervall
Interventionsgruppen n/N (%)	Kontrollgruppen n/N (%)			
Antal/förändring med/av effektmåttet:		Absolut (risk)förändring (%-enheter eller dyl)	Relativ (risk)förändring (%)	p-värde eller konfidensi-ntervall
Interventionsgruppen n/N (%)	Kontrollgruppen n/N (%)			
Antal/förändring med/av effektmåttet:		Absolut (risk)förändring (%-enheter eller dyl)	Relativ (risk)förändring (%)	p-värde eller konfidensiintervall
Interventionsgruppen n/N (%)	Kontrollgruppen n/N (%)			
Antal med biverkning		Absolut riskökning	Relativ riskökning	p-värde eller konfidens-intervall
Interventionsgruppen n/N (%)	Kontrollgruppen n/N (%)			

Övriga kommentarer

.....

Granskare:..... datum:.....

Studien uppges vara: **Astmastudie** eller **KOL-studie** (Ver. 971019)

Artikel: Ff: <input type="text"/>	Titel: <input type="text"/>	Nr: <input type="text"/>
Ref: <input type="text"/>		

Diagnosevärdering (Underlag för diagnostisk klassifikation? Saknas: Finns:)

Astma: (1 + 2 a el b + 3 a el b el c krävs) **KOL:** (1 a el b + 2 a el b + rök el ex. rök krävs)

(Vid ålder < 40 år räcker 1)

1. Symtom som vid astma? Nej <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> (Hänvisning till diagnos enl guidelines gäller sa	1. FEV₁ efter bronkdilation a Individuellt FEV₁ < 80% förv eller Individuellt FEV ₁ /VC < 70% <input type="checkbox"/> b Gruppmedelvärde + 1,64 SD < 80% förv samt medelv. För FEV ₁ /VC < 70% <input type="checkbox"/>
2. FEV₁ efter bronkdilation a Individuellt FEV ₁ > 70% förv. b Gruppmedelvärde -1,64 SD	2 a Reversibilitet Ej utf. <input type="checkbox"/> FEV ₁ ökar mer än 12% av förväntat v. <input type="checkbox"/> FEV ₁ ökar mer än 15% av utgångsv. <input type="checkbox"/> Reversibilitetstest på annat sätt <input type="checkbox"/> Hur? <input type="text"/>
3 a Reversibilitet Ej utf. <input type="checkbox"/> FEV ₁ ökar mer än 12% av förväntat v. <input type="checkbox"/> FEV ₁ ökar mer än 15% av utgångsv. <input type="checkbox"/> Reversibilitetstest på annat sätt <input type="checkbox"/> Hur? <input type="text"/>	b PEF variabilitet Ej utf. <input type="checkbox"/> > 20% av medelvärdet för perioden <input type="checkbox"/> > 15% av förväntat värde <input type="checkbox"/> PEF variabilitet uppmätt på annat sätt <input type="checkbox"/> Hur? <input type="text"/>
c Bronkialprovok. Ej utf. <input type="checkbox"/> Pos <input type="checkbox"/> (Tydligt definierat kontrollmaterial krävs)	3. Finns symtom angivna? Nej <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Vilka? <input type="text"/>

5. Rökanamnes
Rökare Ex. rökare Aldrig rökare Blandat Ej angivet

Diagnos efter eval.; Astma KOL Astma + KOL (ej särredovisade)

6. Astmans svårighetsgrad Exacerbationsfrekvens <input type="text"/> Sjukskrivningsfrekvens <input type="text"/> Nattliga symtom <input type="text"/> Svårighetsgrad, annat mått <input type="text"/>	Angivet i artikeln som: Akut besök (frekvens) <input type="text"/> Livskvalitet <input type="text"/>	8. Svårighetsgrad KOL FEV ₁ : MV <input type="text"/> SD <input type="text"/> FEV ₁ , % förväntat MV <input type="text"/> SD <input type="text"/>
7. Astma Underhållsbehandling angiven? Ja <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Bronkdilaterare <input type="checkbox"/> Inhalationssteroid <input type="checkbox"/> Kromoner <input type="checkbox"/> Perorala steroider <input type="checkbox"/>		

971020

Appendix V **Ordlista**

Acetylcystein	Ett medel som används hos patienter med KOL och kronisk bronkit (Kapitel 2.16).
Adjuvans	Medel som understödjer verkan av annat läkemedel eller behandling.
Adrenalin	Det viktigaste bibjuresmörghormonet. Används som läkemedel vid bronkobstruktion.
Akaricider	Kvalsterdödande kemikalier.
Allergen	Allergiframkallande ämne, de ämnen som hos därför disponerade individer framkallar allergiska reaktioner.
Alveoler	Lungblåsor.
Antikolinergika	Kramplösande medel med hämmande effekt på bronk-obstruktion. Hit hör atropin och liknande substanser.
Antileukotriener	Ny grupp av läkemedel mot astma som blockerar den astmatiska inflammationen i luftrören.
Antimuskarinika	Se Antikolinergika.
Atopi	Sammanfattande benämning på en ärftlig benägenhet att utveckla allergi såsom vid astma eller hösnuva.
Atropin	Antikolinergt preparat.
Beklometason	Syntetiskt kortisonpreparat.
Beta (b₂)-stimulerare eller beta-2-agonist	Läkemedel som vidgar luftrören (se Kapitel 2.10).
Betametason	Syntetiskt kortisonpreparat.
Biotillgänglighet	Den andel av ett läkemedel som når fram och ger avsedd effekt vid det avsedda verkningsstället.

Blindning	Förhållandet att vissa centrala omständigheter i en interventionsstudie är dolda och förblir så tills undersökningen är avslutad och resultaten ska bearbetas. Blindningen gäller vilken behandlingsgrupp varje deltagare placerats i (fördelningen är då randomiserad). I typiska fall gäller blindningen både vid inträdet i studien och vid varje tillfälle då behandlingseffekter mäts och registreras. Vid en dubbelblind undersökning är både deltagare och all provningspersonal ovetande om deltagarnas grupptillhörighet. Enkelblind undersökning betyder vanligen att endast deltagarna ingenting vet.
Bronkdilaterare	Läkemedel som vidgar sammandragna luftrör (bronker).
Bronkobstruktion	Tillstånd med försvårad utandning till följd av att svullnad eller muskelsammandragning hindrar luftpassagen i bronkerna.
Bronkiolit	Inflammation i de små luftrören, bronkioler.
Bronkit	Inflammation i luftrören med slembildning och hosta.
Clearance	Hur snabbt kroppen kan utsöndra en substans.
Cochrane-samarbetet	Internationellt nätverk av forskare, läkare och patienter som sammanställer och granskar den vetenskapliga grunden för olika behandlingar (www.cochrane.org).
Cochrane-biblioteket	En samling databaser på DC-ROM eller tillgänglig via Internet där resultatet av Cochranesamarbete finns tillgängligt.
Cor pulmonale	Sjuklig högersidig hjärtförstoring vid ökat tryck i lungkretsloppet (pulmonell hypertension).
Cross-over	Vetenskaplig metod där man under pågående försök skiftar medicin utan att försökspersonen vet om i vilken ordning preparaten använts.
Cytokiner	Samlingsbeteckning på lågmolekylära äggviteämnen (proteiner) bildade av ett flertal olika celler och med stimulerande eller hämmande effekter på celler av typ immunceller vad gäller tillväxt, utmognad och funktion.
Dexametason	Syntetiskt kortisonpreparat.
Diuretika	Vätskedrivande läkemedel.
Dubbelblind (DB)	Se Blindning.
Duration	Varaktighet, hur länge något varar.

Dyspné	Andnöd, ansträngd andhämtning.
Emfysem	Sjuklig uppblåsning eller förstöring av de finaste lungblåsorna (alveolerna) och/eller de finaste bronkgrenarna.
Endpoint	Händelse som kan inträffa hos deltagare i en prospektiv undersökning och som då ska dokumenteras. Endpoints ska vara förhandsdefinierade i undersökningsplanen. Vid resultatbearbetningen utgör antalet av en viss endpoint ett resultatmått. Exempel: antalet patienter som tvingas uppsöka akutmottagning för astmaattack eller antalet nätter med störd sömn pga andnöd.
Eosinofila celler	Speciell sort vita blodkroppar som spelar stor roll vid inflammation i bronkerna vid astma.
Epidemiologisk undersökning	Observationsundersökning i stor skala, t ex ekologisk undersökning eller intervjuundersökning om levnadsvanor och hälsotillstånd. Studien kan vara en tvärsnittsstudie eller en kohortstudie.
Etiologi	Sjukdomsorsak.
Exacerbationer	Försämring eller förvärrande av ett sjukdomsförlopp, uppfammande av ett kroniskt sjukdomstillstånd. Ofta i samband med försämring hos patienter med KOL.
Extrakt	Substans från växt- eller djurriket som renframställts för att användas vid specifik immunterapi.
Fallkontrollundersökning	Retrospektiv undersökning som vanligen används för att belysa orsaker till sjukdom. Personer med sjukdomen (fallen) jämförs med friska referenspersoner (kontrollerna), som utvalts så att man får största möjliga grupplikheter med fallen beträffande ålder, kön, levnadsvanor, bostadsort m m (matchning). Förekomsten av utvalda tänkbara orsaksfaktorer kartläggs, och grupperna jämförs.
FEV₁	Se forcerad expiratorisk volym.
Flutikason	Syntetiskt kortisonpreparat.
Forcerad expiratorisk volym (FEV₁)	Forcerad expiratorisk volym, mängden luft vid en kraftig utandning. Ofta uppmätt under en sekund (FEV ₁). Lungfunktionsmått som ger uppfattning om grad av bronk-obstruktion.
Formoterol	Långverkande beta-2-agonist.
Glukokortikoider	Sammanfattande beteckning på kortisonpreparat, oftast kallade steroider.

Glykopyrrolat	Ett antikolinergt läkemedel.
Hyperreaktivitet	Känslighet (i luftvägarna) för en rad ospecifikt irriterande faktorer.
Hyposensibilisering	Se immunterapi.
Hypoxi	Nedsatt syrgashalt i blodet, syrebrist.
Immunsuppression	Undertryckande eller begränsande av immunsvaret, princip för viss läkemedelsbehandling med ämnen som steroider eller metotrexat.
Immunterapi	Genom att gradvis öka doserna av ett allergen åstadkommer man en minskning av en allergisk reaktion, t ex mot pollen eller katt.
In vitro	Biologiska försök som utförts utanför kroppen, dvs i provrör, cellodlingar eller dylikt.
In vivo	Försök eller studier som utförts i den levande organismen, dvs på ”verkliga” patienter.
Inhalation	Medicinering med läkemedel tillförd via inandningen.
Inhalationssteroider	Kortisonläkemedel tillförda via inhalation med pulver eller aerosol.
Isoprenalin	Adrenergiskt verkande läkemedel som vidgar luftvägarna.
Intention to treat	Vid läkemedelsprövningar där alla deltagares data avseende effektmått inkluderas i analysen, oavsett om de fullföljt behandlingen eller inte.
Interventionsstudie	Undersökning där deltagarna utsätts för en eller flera aktiva åtgärder, av förmodat förebyggande eller behandlande natur, vilkas effekter ska bedömas.
Kohortstudie	Prospektiv undersökning där en grupp av personer, utvald på vissa kriterier (en kohort), följs under en längre tid för att man genom upprepade undersökningar ska kunna konstatera eventuella förändringar i deras hälsotillstånd och söka statistiska samband med andra kartlagda karakteristika t ex levnadsvanor.
Koldioxid	Kemisk förening som är en slutprodukt vid förbränning i kroppen, utsöndras med utandningsluften. Vid svår KOL kan koldioxid ansamlas i kroppen.
Kontrollerad undersökning	Undersökning som har kontrollgrupp(er), dvs som är planlagd för att göra jämförelser. Används vanligen om interventionsstudier. Även fall-kontrollstudier kan räknas hit.

Kortison	Binjurebarkshormon som är nödvändig för överlevnad. Kan tillföras som läkemedel och har då en hämmande effekt på inflammation såsom svullnad i bronkerna vid astma eller KOL.
Kromoglikat	Läkemedel som används vid astma (se Kapitel 2.13).
Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)	Långvarig lungsjukdom med tecken på hinder i luftens passage genom luftrören, som har ökad slembildning och/eller slemhinnesvullnad (se Kapitel 1).
Leukotrienhämmare	Se antileukotriener (se Kapitel 2.14).
Lymfocyter	Vita blodceller med central funktion i kroppens immunologiska försvar.
Mastceller	Celler som innehåller korn (granulae) av substanser med central roll vid allergiska och inflammatoriska reaktioner.
Metaanalys	Statistisk teknik som uppskattar storleken av effekten av en behandling genom att samtidigt väga in ett flertal likartade studier.
Metakolintest	Undersökning avseende hyperreaktivitet i luftrören.
MRC	Medical Research Council, brittisk forskningsorganisation med bl a en skala för bedömning av andnöd.
Mukolytika	Slemlösande läkemedel.
Neutrofiler	De vanligast förekommande vita blodkropparna.
NSAID	Non-steroidal inflammatory drugs, inflammationshämmande läkemedel som inte är kortisonpreparat.
Observationsstudie	Undersökning där uppgifter om befolkning eller personer registreras och bearbetas, men där i motsats till interventionsstudie inga åtgärder (t ex behandlingsförsök) förekommer. Exempel: ekologisk studie, kohortstudie och fall-kontrollstudie.
Odds-ratio (OR)	Sannolikheten för ett utfall i en variabel (död) vid en given betingelse hos en annan variabel (t ex att sluta röka). Kvoten ("ration") uttrycker den ökande sannolikhet för utfallet som uppstår om denna betingelse finns.
Obstruktiv/obstruktivitet	Försvårad utandning pga hinder för luftpassagen, oftast vid astma eller KOL.
Oral	Att tillföra ett läkemedel via munnen.

Orciprenalin	Adrenergt läkemedel.
Oxygen	Syrgas.
Oxygen-koncentrator	Apparat som framställer syrgas ur omgivningsluften.
Ozon	Starkt vävnadsretande gas, släkt med syrgas.
PaCO₂	Partialtrycket av koldioxid, koncentrationen av koldioxid i artärblod.
PaO₂	Partialtrycket av syrgas, koncentrationen av syrgas i artärblod.
Peak expiratory flow (PEF)	Den maximala lufthastigheten under utandning, anges som liter/minut. Enkelt mått på obstruktivitet som patienten själv kan mäta med en peak-flow-mätare.
Perenn	Astmasjukdom som förekommer året om, i kontrast till säsongallergi t ex mot pollen.
Peroral	Tillförsel av läkemedel via munnen.
Placebo	Kontrollbehandling utan biologiskt verksamt innehåll.
Prednisolon	Vanligaste syntetiska kortison (eller steroid) läkemedlet.
Protonpumps-blockerare	Substanser som hämmar (blockerar) protonpumpen och därmed stoppar saltsyreproduktion i magsäcken. Används som läkemedel mot magsår och reflux.
Pulmonell hypertension	Förhöjt blodtryck i lungkretsloppet.
QoL	(Engelska) quality of life, livskvalitet.
Racemiskt (adrenalin)	En speciell variant av adrenalin med både höger- och vänster-vidande molekyler.
Randomisering	Slumpvis placering (random allocation) av varje deltagare till en av de två eller flera grupper som definierats i en prövning (t ex grupp som får aktivt läkemedel och grupp som får placebo).
RCT	Randomized controlled trial, prövning som jämför två eller fler grupper och som tillämpar slumpvis fördelning av deltagarna mellan grupperna.
Reflux	Gastroesofageal reflux, magsäckens innehåll tränger upp i matstrupens nedre del och ger inflammation, esofagit.

Rekombinant	Artificiellt framställd med hjälp av DNA-teknik.
Rhinokonjunktivit	”Hösnuva”, med irritation av både ögon och näsa.
Score	(Engelska) skala, poäng.
Signifikant	En skillnad i resultat som osannolikt ska uppkomma bara av slumpen.
Spacer	(Engelska) andningsbehållare vid inhalationsbehållare.
Steroider	Se kortikosteroider.
Steroidnaiva	Patienter som aldrig tidigare fått behandling med steroider.
Systemisk	Läkemedelseffekt som avser att påverka hela kroppen i motsats till lokal effekt.
Systematiska fel	En bestående och oönskad skillnad mellan i övrigt jämförbara grupper som försvårar tolkningen av studiens resultat (engelskans bias).
Systematisk litteraturöversikt	Sammanställning av all tillgänglig vetenskaplig litteratur som berör en viss behandling, kritiskt granskade och sammanvägda.
Takyfylaxi	Snabbt uppkommande (inom minuter till timmar) uppkommande minskning av ett läkemedels effekt vid upprepat bruk.
Teofyllin	(Även) teofyllamin, bronkvidgande läkemedel (se Kapitel 2.11).
Tvärsnittsstudie	Undersökning som bygger på att varje individ undersöks och/eller intervjuas vid ett enda tillfälle, varefter statistiska samband söks mellan vissa på förhand valda data.
Validitet	Tillförlitlighet hos ett mätprov, dvs om man verkligen mäter vad som avses att mätas. Intern validitet betecknar i vilken mån en undersökning är utförd med god vetenskaplig metodik medan extern validitet värderar ifall studiens resultat är möjliga att överföra även till andra grupper eller situationer.
Ödem	Svullnad, vätskeansamling.