



Kombinationsbehandling vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Långverkande beta-2-stimulerare (LABA) och långverkande antikolinergikum (LAMA) jämfört med LABA och inhalationssteroid (ICS)

SBU KOMMENTARER | SAMMANFATTNING OCH KOMMENTAR AV ANDRA AKTÖRERS KUNSKAPSÖVERSIKTER

DECEMBER 2018 | WWW.SBU.SE/2018_10

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) påverkar lungorna och luftvägarna och kan yttra sig som att man lätt blir andfådd vid ansträngning, får slemhosta eller infektioner i luftvägarna eller att man andas väsende, rosslande eller pipande. KOL kan påminna om astma, men till skillnad från astma utvecklas KOL långsamt under flera år och orsakas framför allt av rökning. Symtomen förvärras ofta med tiden och skadan på lungorna går inte att reparera. Läkemedelsbehandling kan däremot lindra symtomen och minska antalet försämringsperioder (exacerbationer) då sjukdom och symtom förvärras.

I behandlingen av KOL används bronkvidgande läkemedel med långverkande effekt. Det finns två typer av dessa läkemedel: långverkande beta-2-stimulerare (LABA) och långverkande antikolinergika (LAMA). Dessa kan användas var för sig, men om symtomen inte lindras tillräckligt av ett läkemedel så kan behandlingen behöva utökas till två eller flera läkemedel från olika läkemedelsgrupper. När man kombinerar två läkemedelsgrupper används oftast LABA tillsammans med antingen LAMA eller inhalationssteroider. Dessa kan då administreras tillsammans i samma inhalator.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en systematisk översikt från Cochrane Collaboration som sammanställer resultaten från studier där man jämför behandling av KOL med LABA kombinerat med LAMA mot LABA kombinerat med inhalationssteroid [1].

Kommenterad rapport

Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, et al. [Long-acting muscarinic antagonist \(LAMA\) plus long-acting beta-agonist \(LABA\) versus LABA plus inhaled corticosteroid \(ICS\) for stable chronic obstructive pulmonary disease \(COPD\)](#). Cochrane Database Syst Rev 2017;2:CD012066.

Publicerad: 2017-02-10 • Senaste sökning: 2016-06

SBU:s sammanfattning

Översiktens författare kommer fram till att långverkande beta-2-stimulerare (LABA) kombinerat med långverkande antikolinergika (LAMA) möjligen gör att färre personer får försämringsperioder (exacerbationer) och lunginflammation samt att fler personer upplever en ökning av livskvalitet jämfört med långverkande beta-2-stimulerare (LABA) kombinerat med inhalationssteroider. Översiktens författare bedömde tillförlitligheten till resultaten som låg till måttlig.

Översiktens slutsatser är i linje med de svenska riktlinjer som finns för hur man ska behandla KOL. I Sverige används dock kombinationsbehandling med inhalationssteroider först när patienten har betydande symtom. Deltagarna i översiktens studier skiljer sig även delvis från de svenska patientgrupper som skulle vara aktuella för denna behandling. I översiktens studier används inhalationssteroiden flutikasonpropionat och det saknas studier på inhalationssteroiden budesonid, som ofta används i Sverige för att behandla KOL.

SBU:s kommentarer

- ▶ Den systematiska översikten har fokuserat på patientnära utfallsmått och visar att behandling med LABA kombinerat med LAMA möjligen gör att färre personer får exacerbationer och lunginflammation, samt att fler personer upplever en förbättrad livskvalitet jämfört med när LABA kombineras med inhalationssteroider.
- ▶ I Sverige används behandling med inhalationssteroider först när patienten har betydande symtom men deltagarna i översiktens studier skiljer sig delvis från de patientgrupper i Sverige som skulle vara aktuella för denna behandling. Endast en studie hade krav på att deltagarna nyligen genomgått en exacerbation. Resultaten från den studien är dock i linje med resultaten från de två andra studierna som inkluderats i översikten, i vilka författarna har studerat samma läkemedel.

- ▶ I översiktens studier har man studerat inhalationssteroiden flutikasonpropionat. Dock saknas prospektiva studier på behandling med substanserna beklometason, flutikasonfuroat och även med budesonid som ofta används för att behandla KOL i Sverige. Det saknas även direkt jämförande studier mellan de här substanserna och därmed finns heller inget säkert underlag för att bedöma om det finns någon skillnad mellan dem [2].
- ▶ Översikten kommer fram till att LABA kombinerat med LAMA möjligen gör att färre personer får exacerbationer jämfört med när LABA kombineras med en inhalationssteroid. Slutsatsen bygger på en analys där alla preparatkombinationer av LABA och LAMA utvärderades tillsammans. När de olika kombinationerna av LABA och LAMA utvärderades separat var det dock endast en av kombinationerna (indakaterol och glycopyrronium) som visade en gynnsam effekt. Det är därför inte tydligt om det endast är denna specifika kombination eller en generell effekt av LABA kombinerat med LAMA som är relaterat till att färre personer får exacerbationer.
- ▶ Översiktens slutsatser är i linje med de svenska riktlinjer som finns för att behandla KOL [3,4]. Slutsatserna är särskilt relevanta för Sverige eftersom det har rapporterats om en omfattande överförskrivning av inhalationssteroider vid KOL, främst i form av att man kombinerar LABA och inhalationssteroider [5]. När sjukdomen KOL uppträder utan samtidig astma finns dessutom viss resistens mot inhalationssteroider och sjukdomsförloppet påverkas inte alls lika gynnsamt som vid astma [6].

Sammanfattning av originalrapporten

Om studierna i originalrapporten

Översikten inkluderade 11 studier med totalt 9 839 deltagare med en medianålder på 63 år och där 72 procent var män. Majoriteten av studierna var gjorda på personer med medelsvår till svår KOL utan nyligen genomgångna exacerbationer. Den enda studien som inkluderat personer med nyligen genomgångna exacerbationer var dock den största med 37 procent av alla deltagare som ingår i översikten. Generellt sett hade de inkluderade studierna hög kvalitet (låg risk för bias). Däremot var alla utom en studie sponsrade av läkemedelsbolag.

Läkemedelskombinationer

De inkluderade studierna använde olika kombinationer av läkemedel.

LABA kombinerat med inhalationssteroid:

- salmeterol och flutikasonpropionat (11 studier)

LABA kombinerat med LAMA:

- indacaterol och glycopyrronium (3 studier)
- vilanterol och umeclidinium (3 studier)
- olodaterol och tiotropium (1 studie)
- indacaterol och tiotropium (1 studie)
- salmeterol och tiotropium (1 studie)
- formoterol och tiotropium (1 studie)
- formoterol och aclidinium (1 studie).

Utfallsmått

Översiktens primära utfallsmått var antal exacerbationer, allvarliga biverkningar, nivå av hälsorelaterad livskvalitet samt maximal volym av luft som kan andas ut under första sekunden vid en spirometri (FEV₁). Översiktens sekundära utfallsmått var lunginflammation, död samt antal personer som uppnår en kliniskt relevant ökning i hälsorelaterad livskvalitet. I översikten definieras en kliniskt relevant ökning i hälsorelaterad livskvalitet som en ökning med 4 skalsteg på skalan SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire). Den definitionen är baserad på resultat från tidigare studier som bedömt minsta kliniska relevanta ökningen med fokus på vårdpersonal och patienters bedömningar [7].

Resultat

Författarna till översikten rapporterade en förbättring i utfallet vid kombinationsbehandling med LABA och LAMA, jämfört med LABA och inhalationssteroider på följande vis:

- Den maximala utandningsvolymen under första sekunden vid en spirometri ökar (FEV₁) (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊙)¹
- Färre personer får lunginflammation (låg tillförlitlighet ⊕⊕⊙⊙)¹
- Färre personer får minst en exacerbation (låg tillförlitlighet ⊕⊕⊙⊙)¹
- Fler personer får en kliniskt relevant ökning i hälsorelaterad livskvalitet (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊙)¹.

¹ Evidensstyrka bedömd med GRADE-systemet av författarna till originalrapporten.

- Översikten visar däremot inte på någon statistiskt säkerställd effekt för:
- Antal personer som upplever allvarliga biverkningar (ingen statistiskt säkerställd effekt, måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)².
 - Hälsorelaterad livskvalitet (ingen statistiskt säkerställd effekt, låg tillförlitlighet ⊕⊕○○)².
 - Död (ingen statistiskt säkerställd effekt, låg tillförlitlighet ⊕⊕○○)².

² Evidensstyrka bedömd med GRADE-systemet av författarna till originalrapporten.

Tabell 1 Effekter av LABA kombinerat med LAMA (I) jämfört med LABA kombinerat med ICS (K).

Utfall	Absolut effekt i studien	Relativ effekt i studien	Antal deltagare Studier Uppföljningstid	Underlagets tillförlitlighet GRADE
Exacerbation ^P	45 personer färre på 1 000 I: 332 på 1 000 K: 377 på 1 000	OR 0,82 (95% KI, 0,70 till 0,96) p=0,01	8 922 personer 9 RCT 12 till 52 veckors uppföljningstid	Låg tillförlitlighet (0,70 < OR < 1,5) ⊕⊕○○
Allvarliga biverkningar ^P	9 färre på 1 000 I: 87 på 1 000 K: 96 på 1 000	OR 0,91 (95% KI, 0,79 till 1,05) p=0,18	9 793 personer 10 RCT 12 till 52 veckors uppföljningstid	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○
Hälsorelaterad livskvalitet (SGRQ) ^P	Förbättring med 1,22 poäng på en skala från 100 till 0	MD -1,22 (95% KI, -2,52 till 0,07) p=0,06	6 055 personer 6 RCT 12 till 52 veckors uppföljningstid	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○
Maximala volym som kan andas ut under första sekunden vid en spirometri (FEV1) ^P	Ökad volym på 0,08 liter	MD 0,08 (95% KI, 0,06 till 0,09) p<0,0001	6 238 personer 6 RCT 12 till 52 veckors uppföljningstid	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○
Lunginflammation ^S	11 personer färre på 1 000 I: 15 på 1 000 K: 26 på 1 000	OR 0,57 (95% KI, 0,42 till 0,79) p=0,0006	8 540 personer 8 RCT 12 till 52 veckors uppföljningstid	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○
Död ^S	Ingen skillnad på 1 000 I: 7 på 1 000 K: 7 på 1 000	OR 1,01 (95% KI, 0,61 till 1,67) p=0,88	8 200 personer 8 RCT 12 till 52 veckors uppföljningstid	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○
Kliniskt relevant ökning i Hälsorelaterad livskvalitet (SGRQ skillnad på minst 4 poäng) ^S	55 personer fler på 1 000 I: 500 på 1 000 K: 445 på 1 000	OR 1,25 (95% KI, 1,09 till 1,44) p=0,002	3 192 personer 2 RCT 24 till 52 veckors uppföljningstid	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○

I = Interventionsgruppen (LABA + LAMA); K = Kontrollgruppen (LABA + ICS); KI = Konfidensintervall; OR = Oddsquotient; P = Primära utfallsmått; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; S = Sekundära utfallsmått; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire som mäter hälsostatus från 100 (värsta möjliga) till 0 (bästa möjliga)

Originalrapportens slutsatser

- Vid behandling av KOL leder kombinationsterapi med LABA och LAMA till färre exacerbationer, en större förbättring av FEV1, lägre risk för lunginflammation och en mer frekvent förbättring av hälsorelaterad livskvalitet (mätt med en förbättring på 4 punkter på skalan SGRQ som går från 100 till 0).
- Översiktens författare bedömde tillförlitligheten till resultaten som låg till måttlig och underlaget bestod huvudsakligen av resultat från heterogena studier på personer med medelsvår till svår KOL och en uppföljning på mindre än ett år.

Behov av framtida forskning enligt originalrapporten

Översiktens författare påpekar att det behövs mer forskning för att tydliggöra vilka för- och nackdelar behandlingarna har jämfört med varandra. Framtida studier skulle behöva kvantifiera försämringsperioder (exacerbationer) på ett mer samstämmigt sätt samt jämföra effekterna hos personer med olika svårighetsgrad av KOL. Författarna påpekar också att det skulle vara önskvärt med längre uppföljningstider för att bättre kunna studera effekten på död och allvarliga biverkningar. Framtida forskning på nya bronkvidgande läkemedel samt nya kombinationer av bronkvidgande läkemedel förväntas av författarna.

SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s genomgång av originalrapporten användes AMSTAR, en granskningsmall för systematiska översikter [8]. Granskningen visade att studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt. Författarna har även bedömt risken för systematiska felkällor.

Faktabruta 1 LABA, LAMA och ICS.

LABA

Långverkande beta2-stimulerare (LABA) tillhör en grupp läkemedel som minskar symtomen vid KOL genom att vidga luftrören (bronkvidgande läkemedel). Luftrören vidgas genom att beta-2-receptorer stimuleras vilket häver sammandragningen av luftrören. Vissa långverkande beta-2-stimulerare har effekt i upp till 12 timmar och tas därför två gånger per dygn (formoterol och salmeterol). Andra har effekt i upp till 24 timmar och tas en gång per dygn (indakaterol, olodaterol och vilanterol). Substansen vilanterol finns inte som monoterapi utan endast som en del av ett kombinationsläkemedel med långverkande antikolinergika eller inhalationssteroid.

LABA + LAMA

Långverkande antikolinergika (LAMA) tillhör en grupp läkemedel som minskar symtomen vid KOL genom att vidga luftrören (bronkvidgande läkemedel). Luftrören vidgas genom att acetylkolinets effekter på nervsystemet blockeras och därmed minskar sammandragningen av luftrören. Vissa långverkande antikolinergika har effekt i upp till 12 timmar och tas därför två gånger per dygn (aklidinium). Vissa har effekt i upp till 24 timmar och tas en gång per dygn (glykopyrron, tiotropium och umeklidinium). De substanser som används som kombinationsläkemedel (LABA + LAMA) är indakaterol + glykopyrron, formoterol + aklidinium, vilanterol + umeklidin, samt olodaterol + tiotropium.

LABA + ICS

Inhalationssteroider (ICS, även kallat glukokortikoider) är ett kortisonpreparat som verkar genom att dämpa inflammationen i luftrören. Inhalationssteroider används inte som monoterapi vid KOL utan endast i kombination med LABA. Vissa kombinationer doseras två gånger per dygn (formoterol + budesonid, salmeterol + flutikasonpropionat samt formoterol + beklometason), medan vissa kombinationer doseras en gång per dygn (vilanterol + flutikasonfuroat).

Lästips

- Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL: <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjerastmaochkol>
- Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer: https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Kroniskt_obstruktiv_lungsjukdom_KOL_behandlingsrekommendation.pdf
- Astma och KOL, nationellt programråd: <https://skl.se/halsasjukvard/kunskapsstodvard-ochbehandling/kunskapsstyrningnationella-programrad/astmavardkolvard.4217.html>

Referenser

1. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ora E, Nakashima K, Nagai K, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD012066.
2. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD010115.
3. Läkemedelsverket. Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) – behandlingsrekommendation [Hämtad den 19 september], <https://lakemedelsverket.se/kol>
4. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) [Hämtad den 19 september], <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjerastmaochkol>
5. Stallberg B, Janson C, Johansson G, Larsson K, Stratelis G, Telg G, et al. Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS). *Prim Care Respir J* 2014;23:38-45.
6. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:636-45.
7. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *Copd* 2005;2:75-9.
8. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

Projektgrupp

Sakkunnig

- Thomas Sandström, professor, Institutionen för Folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet. överläkare, medicencentrum, Lung- och allergisektionen, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.

SBU

- Nathalie Peira, projektledare
- Jenny Stenman, projektadministratör

Granskare

- Inger Dahlén, överläkare vid Akademiska sjukhuset, Uppsala

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

SBU utvärderar sjukvårdens och socialtjänstens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens och socialtjänstens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med praxis inom svensk vård och socialtjänst. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården och omsorgen ska utformas.

SBU kommenterar och sammanfattar andra aktörers kunskapsöversikter inom medicin och socialtjänst. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit.

SBU Kommenterar nr 2018_10

SBU:s rapporter finns i pdf på www.sbu.se. Kontakta 08-779 96 85 eller sbu@strd.se för beställning.

Ansvarig utgivare: Susanna Axelsson, GD SBU
Programsamordnare: Mikael Nilsson, SBU
Grafisk produktion: Anna Edling, SBU

SBU – Statens beredning för
medicinsk och social utvärdering
Telefon: 08-412 32 00
E-post: registrator@sbu.se
Webbplats: www.sbu.se

Innehållsdeklaration

- Utvärdering av ny/etablerad metod
- Systematisk litteratursökning
- ✓ Relevansgranskning
- ✓ Kvalitetsgranskning
- Sammanvägning av resultat
- Evidensgradering gjord av SBU
- ✓ Evidensgradering gjord externt
- ✓ Baseras på en systematisk litteraturöversikt

- Konsensusprocess
- ✓ Framtagen i samarbete med sakkunniga
- Patienter/brukare medverkat
- Etiska aspekter
- Ekonomiska aspekter
- Sociala aspekter
- ✓ Granskad av SBU:s kvalitets- och prioriteringsgrupp
- Godkänd av SBU:s nämnd