

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU:s sammanfattning och slutsatser

Inledning

Drygt en miljon människor i Sverige har folksjukdomarna astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Förutom starkt nedsatt livskvalitet orsakar dessa två sjukdomar tillsammans cirka 2 300 dödsfall per år.

Astma

Astma är en kroniskt inflammatorisk sjukdom i luftrören som leder till perioder med nedsatt luftflöde och andnöd. Sjukdomen, särskilt allergisk astma, har ökat i Sverige och andra västländer under de senaste decennierna. Ökningen är mest markant bland barn och ungdomar. Nu beräknas 6–8 procent av svenska skolbarn ha astma. Sjukdomen är lika vanlig hos vuxna. Sammanlagt har cirka 700 000 svenskar astma. Inläggning för vård på sjukhus till följd av astma har dock minskat med två tredjedelar sedan 1987. Drygt 250 personer avled 1997 till följd av astma.

Den grundläggande orsaken till varför vissa personer utvecklar astma och varför astma ökar, är fortfarande okänd trots intensiv forskning. Det finns en stark koppling mellan astma och luftvägsallergier, t ex mot katt eller dammkvalster. Vanliga symtom är attackvis andnöd – särskilt i kyla, vid luftvägsinfektioner och vid ansträngning – ”pip i bröstet” och nattlig hosta. Mellan attackerna är de flesta besvärsfria men löper alltid risken att få en ny attack när någon utlösande faktor inträder. Vissa personer drabbas av upprepade svåra astmaanfall som kan vara livshotande. Med hjälp av de nya medicinerna kan dock många personer med astma nu leva ett nästan normalt liv och sjukhusinläggningar och dödsfall pga astma har blivit ovanliga. Att drabbas av en kronisk sjukdom som astma innebär dock fortfarande en stor belastning för individen – både i skola, arbete och på fritiden – och för de anhöriga.

KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom)

Den helt dominerande orsaken till KOL är tobaksrökning. Medan astma är känd sedan årtusenden är kroniskt obstruktiv lungsjukdom ett nytt sjukdomsbegrepp. Luftvägsobstruktion, dvs nedsatt luftflöde i luftrören, är gemensamt för de obstruktiva lungsjukdomarna astma och KOL. Vid astma återgår vanligen lungfunktionen till det normala mellan attackerna. Vid KOL däremot är luftflödeshindret kroniskt och leder till en fortskridande nedsättning av andningsförmågan. I begreppet KOL ingår långvarig hosta med ökad slemproduktion (kronisk luftrörskatarr eller bronkit) och förstörelse av lungblåsorna och de finaste luftrören (emfysem).

Den ständiga andnöden vid avancerad KOL skapar ångest, försämrar påtagligt livskvaliteten och leder ofta till att patienten blir socialt isolerad. Kopplingen till rökning gör att många uppfattar sjukdomen som självförvållad och socialt stigmatiserande. Akuta försämringar som leder till akutbesök och sjukhusinläggningar är vanliga. För män med KOL är antalet sjukhusinläggningar oförändrade de senaste tio åren medan de har fördubblats för kvinnor.

I sena stadier av sjukdomen tillkommer försämrad syresättning och andningssvikt som ofta leder till döden. Sedan 1980-talets slut har dödligheten nästan fördubblats. Antal kvinnor som avlider pga KOL har ökat och uppgick år 1997 till 800 personer. Samma år avled 1 250 män till följd av KOL.

Sjukdomens gradvisa ökning i Sverige speglar rökvanorna efter andra världskriget, då även kvinnorna på allvar började röka. När sjukdomen ger sig tillkänna – vanligen efter 30–50 års rökning och då som kronisk ”rökhosta” och tilltagande andfåddhet – har patienten med KOL redan förlorat hälften eller mer av sin andningskapacitet. Tidigare trodde man att bara en minoritet av rökarna drabbades av KOL, men aktuella svenska undersökningar visar att bland rökare som uppnår hög ålder har nästan hälften utvecklat KOL. Från 50 års ålder och uppåt har cirka 8 procent av befolkningen KOL, vilket motsvarar 400 000 svenskar. Endast cirka 40 procent av dessa är kända genom att de har fått en diagnos. Trots det stora lidande som KOL innebär för den som drabbas

och trots de snabbt ökande kostnaderna för sjukhusvård, öppenvårdsbesök och läkemedel, har sjukdomen hittills inte uppmärksamrats särskilt mycket.

Samhällsekonomiska kostnader för astma och KOL

I Sverige beräknades 1991 de direkta sjukvårdskostnaderna för astma och KOL vara ungefär lika stora, cirka 1,1 miljarder kronor vardera årligen. Till detta kom de indirekta kostnaderna, dvs produktionsbortfall till följd av sjukfrånvaro, förtidspensioner och förtida dödsfall till en årlig kostnad av 1,9 miljarder för astma och 1,7 miljarder för KOL. Samhällets totala kostnader för astma och KOL uppgick således då till cirka 6 miljarder kronor.

Nu (år 2000) uppgår de totala samhällsekonomiska kostnaderna för astma och KOL till cirka 7 miljarder kronor. Kostnaderna för läkemedel och öppenvård har ökat för både astma och KOL sedan 1991, medan kostnaderna för sluten korttidssjukvård har minskat för astma men ökat för KOL.

Uppdraget

Uppdraget har varit att systematiskt och kritiskt granska det vetenskapliga underlaget för olika behandlingsmetoder vid astma, både hos barn och vuxna, och vid KOL. Det ingick inte i uppdraget att utvärdera primärpreventiva åtgärder. Däremot skulle behandlingarnas kostnads-effektivitet belysas.

Metodik

Val av effektmått

Det råder olika meningar om hur man bäst kan värdera effekten av olika behandlingar vid astma och KOL. Traditionellt har olika lungfysiologiska mätningar av luftflödet eller andningskapaciteten dominerat som effektmått vid behandlingsforskning inom detta område. Utgångspunkten för detta resonemang har varit att om en behandling förbättrar luftflödet i lungorna, så måste detta gagna patienten. Det har tagit lång tid att få acceptans för tanken att avsikten med behandlingen inte är begränsad till att förbättra luftflödet. Patienten lider inte av det nedsatta luftflödet utan

av dess konsekvenser för det dagliga livet, t ex den andnöd och ångest som en nedsatt lungfunktion ger, eller de försämringsperioder med akutbesök som sjukdomarna kan ge upphov till. Nedsatt lungfunktion är dock inte oväsentlig för patienten med astma eller KOL men sambandet mellan lungfunktionen och patientens upplevelse av sin sjukdom och dess effekt på hälsan är svagt.

I rapporten har följande fyra primära effektmått använts (utan rangordning), vilka är viktiga för personer med astma eller KOL:

- Dödlighet i astma eller KOL
- Behov av ökad medicinering, akutbesök eller inläggning på sjukhus
- Hälsorelaterad livskvalitet
- Symtom

Litteratursökning och granskning

Denna rapport bygger på en systematisk och kritisk analys av resultaten från studier som publicerats i den internationella vetenskapliga litteraturen. Under arbetets gång har också Cochranesamarbetet publicerat flera sammanställningar inom det aktuella området och vissa av dessa har inkluderats i rapporten. Litteratursökning i Medline och vissa andra databaser har skett avseende studier som publicerats fram till juni 1999 med vissa senare kompletteringar.

För att inkluderas i granskningen skulle studierna vara av hög kvalitet vilket innebar att varje studie ska:

- vara randomiserad och kontrollerad eller vara en kvalitetsgranskad systematisk översikt av sådana studier
- rapportera minst ett av de fyra primära effektmåten
- ha en behandlingstid på minst tre månader

Utifrån dessa krav uteslöts ett stort antal studier från granskning. För vissa terapiområden fanns ingen dokumentation av hög kvalitet. I dessa

fall har granskningen inkluderat studier som inte rapporterar något av de primära effektmått eller som har kortare behandlingstider eller andra brister i försöksuppläggnings. Sådana studier har lägre kvalitet och endast legat till grund för slutsatser med svagt stöd. Studier av behandling av akuta försämringar har inkluderats i granskningen trots att enbart data för lungfunktion ingick och uppföljningstiden var kort. När det gäller studier av läkemedel har endast sådana som avser i Sverige godkända läkemedel granskats. I behandlingsstudier vid astma är könsfördelningen bland patienterna ganska jämn medan männen dominerar kraftigt i KOL-studierna. Genusspecifika analyser av behandlingsresultaten saknas nästan helt.

Syntes och styrkegradering av slutsatser

Cirka 350 studier uppfyllde de basala kraven på vetenskaplig kvalitet. Dessa studier har granskats, värderats och sammanvägts till slutsatser enligt följande fyrgradiga skala:

- Grad 1 – Starkt stöd (för slutsatsen)
- Grad 2 – Måttligt stöd
- Grad 3 – Svagt stöd
- Grad 4 – Ringa stöd inklusive konsensus bland experter eller inget stöd alls.

Även om styrkegradering av slutsatser inte kan tolkas som absoluta sanningar bör slutsatser som fått grad 1 leda till mer konkreta anvisningar än sådana med grad 3 eller 4. Det är viktigt att påpeka att en slutsats med grad 4 inte betyder att en viss behandling saknar effekt utan att det vetenskapliga underlaget för bedömningen är otillräckligt. Däremot kan en slutsats om avsaknad av effekt ha styrkegraden 1, 2 eller 3.

Resultat av litteraturgranskningen

Förebyggande åtgärder

Eftersom den underliggande orsaken till varför vissa personer utvecklar astma ännu inte är känd, finns inte heller någon effektiv förebyggande behandling (primär prevention). Ett stort antal försök att förhindra

astmautveckling genom att påverka kända eller misstänkta riskfaktorer, främst allergi, har gjorts men utan entydiga resultat. Granskning av sådana primärpreventiva åtgärder ligger dock utanför gruppens uppdrag.

Den viktigaste primärpreventiva åtgärden för KOL, är att förhindra rökdebut och underlätta rökstopp. Tyvärr saknar vi fortfarande effektiva strategier för att nå sådana mål. SBU:s rapport Metoder för rökavvänjning 1998 beskriver kunskapsläget. Rapporten pekar också på värdet av kort rådgivning när rökare kommer i kontakt med sjukvården och tandvården samt att nikotinersättningsmedel ökar andelen som förblir rökfria.

Åtgärder för att förhindra eller minska symtom eller försämring av sjukdomen (sekundärprevention) hos dem som redan har astma eller KOL har utvärderats i förvånansvärt liten omfattning. Personer med allergisk astma har i decennier fått råd att minska sin allergenexponering, t ex att kattallergiker inte bör ha katt. Effekten av sådana råd är dock bristfälligt utvärderad. Endast beträffande kvalstersanering föreligger dokumentation att sådan sannolikt kan reducera förekomsten av astmasymtom hos kvalsterallergiska personer med astma (grad 3). Användning av luftrenare vid astma saknar påvisad effekt (grad 1).

Medelålders personer med måttlig eller svår KOL som slutar röka lever i snitt sju år längre än de som fortsätter att röka (grad 3). Rökare med KOL som lyckas sluta röka minskar påtagligt sin hosta och slembildning medan pip i bröstet och andnöd avtar i mindre utsträckning (grad 1). Anmärkningsvärt är att underlaget är bristfälligt för att bedöma om rökstopp leder till tillfrisknande från astma eller ens minskning av astmasymtom (grad 4).

Fysisk träning och patientutbildning

Astma och KOL är vanliga kroniska sjukdomar. Det har därför varit naturligt att utveckla olika utbildningsprogram och rehabiliteringsformer för patienter med dessa sjukdomar. I Sverige har astmaskolor och KOL-skolor blivit vanliga. Inte minst när det gäller KOL har fysisk träning fått en framskjuten plats. De flesta av de granskade studierna innehåller både utbildning och träning som samtidiga åtgärder, varför de presenteras

tillsammans i rapporten. Granskningen gav slutsatsen att egenvårdsprogram för vuxna med astma kan ha gynnsam effekt på symtom och vårdbehov (grad 1), medan enbart generell information till barn och vuxna med astma saknar påvisbar effekt (grad 1).

Anmärkningsvärt är dock att underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av egenvårdsprogram för astma i svensk miljö (grad 4) trots att astmaskolor och liknande rekommenderas i många lokala vårdprogram. Rehabilitering som omfattar fysisk träning ger god effekt på livskvalitet, andnöd och funktionell arbetsförmåga hos patienter med måttlig KOL (grad 2). Det är däremot oklart om patienter med avancerad KOL har lika stor nytta av fysisk träning (grad 4). Strukturerad verksamhet på vårdcentralen (så kallade astmamottagningar) för patienter med astma kan ha en viss gynnsam effekt på symtom, akutbesök och sjukskrivningar men det vetenskapliga underlaget är bristfälligt (grad 4).

Alternativmedicinska behandlingar

Utanför den samhällsfinansierade hälso- och sjukvården används många olika alternativa metoder för sjukdomsbehandling, både av professionella utövare och i form av egenvård. Gränsen mellan konventionell medicinsk behandling och alternativmedicin eller komplementära metoder är inte skarp. Sålunda används t ex akupunktur av vissa läkare och sjukgymnaster. Mot bakgrund av det ökande intresset i Sverige för alternativmedicinska behandlingsmetoder har arbetsgruppen lagt ned ett betydande arbete på att granska de metoder som används vid astma eller KOL. Trots omfattande egna litteratursökningar och utnyttjande av systematiska kunskapsöversikter inom Cochranesamarbetet har vi funnit mycket få studier som fyller våra krav. Endast beträffande kostbehandling har det varit möjligt att dra några säkrare slutsatser. Den första är att tillskott av omättade fettsyror (fiskolja) saknar effekt vid astmabehandling (grad 1). Den andra är att energitillskott i kosten till patienter med KOL kan öka välbefinnandet och minska graden av andnöd (grad 3).

Majoriteten av de granskade studierna har haft kort behandlingstid, små och ofullständigt beskrivna patientmaterial eller andra brister i försöksuppläggningsen som gör att underlaget för slutsatser om behandlingseffekten är bristfälligt eller saknas helt (grad 4). Detta gäller följande

behandlingar: klimatvård, psykologisk behandling inklusive familjeterapi, hypnos och beteendeterapi, akupunktur, homeopati, kiropraktik, yoga, zonterapi, massage, qigong, avslappning och biofeedback.

Läkemedelsbehandling

Beta-2-stimulerare och antikolinergika

Luftvägsvidgande medel har traditionellt använts för behandling av akuta astmaattacker. Efedrin från efedrabuskens blad och "astmacigaretter" gjorda på spikklubbans blad har använts även i Sverige långt in på 1900-talet. Adrenalin för akutbehandling introducerades omkring 1900. De selektiva beta-2-stimulerarna, som vi fortfarande använder i stor utsträckning, kom i slutet av 1960-talet och kompletterades på 1990-talet med långverkande beta-2-stimulerare. Astmacigaretterna ersattes på 1970-talet av ett renframställt antikolinergikum som fortfarande används vid behandling av astma och KOL. Gemensamt för beta-2-stimulerare och antikolinergika är att de huvudsakligen har en luftvägsvidgande effekt.

Akut astma

Adrenalin har inga fördelar framför selektiva beta-2-stimulerare vid akutbehandling hos barn eller vuxna (grad 2). Den kliniska erfarenheten talar för att akutbehandling med selektiva beta-2-stimulerare har gynnsam effekt hos vuxna – men placebokontrollerade studier saknas (grad 4) – och har sannolikt effekt hos barn (grad 3). Beta-2-stimulerare har däremot ingen eller endast liten effekt vid behandling av akuta obstruktiva tillstånd i samband med virusorsakade luftvägsinfektioner hos barn under ett års ålder, så kallad bronkiolit (grad 2). Tillägg av inhalerat antikolinergikum till beta-2-stimulerare har viss gynnsam effekt hos barn (grad 2) och minskar behovet av sjukhusvård vid behandling av vuxna (grad 1).

Underhållsbehandling av astma

Kontinuerlig underhållsbehandling med kortverkande beta-2-stimulerare som enda läkemedel eller som tillägg till annan behandling ger inte förbättrad astmakontroll hos vuxna (grad 2) medan underlaget är otillräckligt för att bedöma värdet av underhållsbehandling av barn (grad 4). Däremot har långverkande beta-2-stimulerare som tillägg till inhalede

steroider eller annan behandling effekt både hos barn (grad 3) och hos vuxna (grad 1). Underlag saknas eller är bristfälligt för att bedöma effekten av underhållsbehandling med inhalerat antikolinergikum hos barn och vuxna med astma (grad 4).

Akuta försämringar vid KOL

Underlaget är bristfälligt för bedömning av värdet av både beta-2-stimulerare och antikolinergika på denna indikation trots en mångårig behandlingstradition (grad 4).

Underhållsbehandling vid KOL

Långverkande beta-2-stimulerare ger små förbättringar av symtom och livskvalitet vid underhållsbehandling (grad 1). Underhållsbehandling med antikolinergikum har effekt på symtom och livskvalitet (grad 2), men minskar inte behovet av sjukhusvård och påverkar inte dödligheten (grad 3).

Teofyllin

Xantinderivat som koffein har en viss luftrörsvidgande effekt vid astma. Ett sådant derivat, teofyllin, introducerades på 1930-talet och har haft vidsträckt användning i Sverige fram till 1980-talet, både vid akut- och underhållsbehandling av astma och i viss mån KOL. Sedan dess har dock användningen successivt minskat, bl a pga den ogynnsamma biverkningsprofilen.

Granskningen visar att oral underhållsbehandling med teofyllin vid astma hos vuxna inte har någon gynnsam effekt (grad 1), medan underlaget är bristfälligt för bedömning av effekten hos barn liksom vid KOL (grad 4). Teofyllin givet intravenöst vid akut astma har samma effekt som inhalation av beta-2-stimulerare men ogynnsammare biverkningsprofil (grad 2). Medlet har en tilläggseffekt vid akut astma vid otillräcklig effekt av inhalerad beta-2-stimulerare (grad 2).

Glukokortikoider

Glukokortikoider i form av kortison m fl (vanligen kallade steroider) började användas vid astma i början av 1950-talet och man fann snabbt att de hade dramatisk effekt i höga orala doser vid astma. Allvarliga biverk-

ningar i form av tillväxthämning hos barn och bl a benskörhet hos vuxna gjorde att behandlingen kom i vanrykte. Steroider för inhalation introducerades i början av 1970-talet och har under 1990-talet kommit att etableras som förstahandsbehandling av astma hos både barn och vuxna, inte minst mot bakgrunden av den ökande kunskapen om steroidernas effekt på den underliggande inflammationen i luftrören vid astma.

Även KOL är en inflammatorisk luftrörssjukdom, men inflammationen är av annan karaktär än vid astma. Det är därför inte förvånande att den kliniska effekten av steroider vid KOL inte är lika uppenbar. Men den vetenskapliga dokumentationen är också mer begränsad. Jämfört med oral tillförsel har inhalationssteroider en klart förmånligare relation mellan effekter och bieffekter. Arbetsgruppens granskning har därför fokuserats på denna beredningsform. På basen av de jämförande studier som är publicerade har gruppen inte funnit det meningsfullt att försöka värdera eventuella skillnader mellan tillgängliga inhalationssteroider och deras olika inhalationshjälpmedel då studierna sällan uppfyller de krav som bör ställas på sådana jämförande studier.

Biverkningarna av inhalationssteroider är sällsynta och oftast dosberoende; heshet, ökad risk för ytliga blåmärken och en oftast liten och övergående påverkan på längdtillväxten hos barn förekommer.

Astma hos barn över två år och hos vuxna

Underhållsbehandling med inhalationssteroider har betydelsefull effekt både hos barn och vuxna med astma (grad 1). Hos vuxna med svår astma minskar inhalationssteroider behovet av perorala steroider (grad 1) och minskar risken för död i astma (grad 3). Vid underhållsbehandling av barn med lindrig astma reducerar inhalationssteroider symtomen bättre än långverkande beta-2-stimulerare (grad 3) och inhalationssteroider minskar symtomen bättre än teofyllin hos vuxna med lindrig astma (grad 3). Tillägg av långverkande beta-2-stimulerare till inhalationssteroider ger bättre astmakontroll både hos barn (grad 3) och hos vuxna (grad 1). Tyvärr finns inga belägg för bestående behandlingseffekt efter avslutad behandling. Sjukdomstecknen återkommer efter utsättning även efter en längre tids behandling med inhalationssteroider av lindrig astma både hos barn och vuxna (grad 2).

Perorala korttidskurer med steroider efter behandling för akut astma minskar antalet behandlingskrävande nya astmaanfall och antalet inläggningar på sjukhus (grad 1).

Behandlingseffekter vid KOL

Långtidsbehandling med inhalationssteroider förhindrar inte den fortskridande försämringen av lungfunktionen vid KOL (grad 1). Vid avancerad KOL minskar inhalationssteroider dock antalet akuta försämringar (grad 3). Vid sådana som kräver behandling, har steroider, givna peroralt eller intravenöst, små men kliniskt relevanta effekter (grad 2).

Kromoglikat

Kromoglikat är ett antiinflammatoriskt läkemedel som sedan början av 1970-talet använts i Sverige mot astma samt allergiska ögon- och näsbesvär. Medlet har endast lokal effekt och saknar allvarliga biverkningar. Granskningen visar att kromoglikat har gynnsam effekt, främst vid lindrig till måttlig astma hos barn över fyra år och hos vuxna (grad 1). Effekten vid behandling av barn är mindre uttalad än effekten av inhalationssteroider (grad 3) medan underlag för jämförelsen saknas hos vuxna (grad 4).

Antileukotriener

Antileukotriener, en helt ny grupp av läkemedel mot astma som introducerades i slutet av 1990-talet har inte hunnit etablera sin plats i behandlingsarsenalen. Ännu finns bara ett läkemedel i denna grupp registrerat i Sverige. Medlet ges oralt. Underhållsbehandling med antileukotriener minskar anfallsfrekvens och behovet av tilläggsmedicinering samt förbättrar livskvalitet vid lindrig och måttlig astma både hos barn och vuxna (grad 1), men behandlingen har hos vuxna mindre effekt än inhalationssteroider i måttlig dos (grad 2).

Antihistaminer

Antihistaminer har sedan 1950-talet använts för effektiv behandling av allergiska besvär från näsa, ögon och hud. Vår granskning ger slutsatsen att underlaget är bristfälligt för bedömning av dess effekter både vid astmasymtom i samband med pollenallergi och vid astma med besvär året runt (perenn astma) (grad 4).

Hostmedel

Hosta och upphostningar är vanliga, viktiga och ofta störande symtom vid både astma och KOL, men förekommer också vid många andra sjukdomar i luftrör och lungor. Oavsett hostans orsak bör behandlingen riktas mot grundorsaken och inte mot symtomet. Traditionellt har en stor mängd olika dekokter och mixturer använts för att dämpa hostan (hosthämmande medel) eller för att underlätta upphostandet (expektorantia). Dessa hostmedel saknar alla modern dokumentation. Försäljningen av hostmedel är fortfarande mycket stor i Sverige, inte minst inom egenvården.

Underlag saknas för bedömning av effekter på hosta och upphostningar vid långtidsbehandling med hostmedel vid astma och KOL (grad 4). Långtidsbehandling med acetylcystein ger en liten minskning av antalet akuta försämringar hos patienter med kronisk bronkit med olika grader av KOL (grad 1).

Immunsuppression

Patienter med mycket svår astma kan i vissa fall inte få tillfredsställande astmakontroll med höga doser av inhalationssteroider i kombination med andra läkemedel. Detta leder ofta till upprepade orala steroidkurer, i några fall även till kontinuerlig steroidbehandling. Man har då prövat tillägg av läkemedel som dämpar immunologiska processer. Granskningen visar att metotrexat kan ge en reduktion av den perorala steroiddosen vid mycket svår astma men behandlingen ger också besvärande biverkningar (grad 2). För ciklosporin är underlaget svagare (grad 3).

Specifik immunterapi med allergenextrakt

Specifik immunterapi – eller hyposensibilisering som den tidigare benämndes – har använts sedan början av 1900-talet till personer med allergisk hösnuva och astma. I slutet av 1970-talet introducerades allergenextrakt med standardiserat innehåll av allergen som så småningom ersatt de tidigare ospecificerade extrakten. Effekten vid allergisk astma har periodvis varit ifrågasatt. Immunterapi ges som regelbundna injektioner i huden under lång tid, vanligen tre år, och allvarliga akuta biverkningar kan förekomma. Granskningen visar att immunterapi har gynnsam effekt vid allergiutlösta astmasymtom (grad 1). Effekten är bäst

dokumenterat vid allergi mot pollen och katt (grad 1), mindre väl dokumenterat vid kvalsterallergi (grad 3) och underlaget är bristfälligt för bedömning vid hundallergi (grad 4).

Antibiotikabehandling vid akuta försämringar av kronisk bronkit

Patienter med kronisk bronkit med eller utan KOL drabbas ofta av luftvägsinfektioner och akuta försämringar, så kallade exacerbationer. Vissa men inte alla av dessa försämringar orsakas av bakterier. Det finns placebokontrollerade studier som talar för att behandling med tetracykliner, amoxicillin och trimisulfa av patienter med kronisk bronkit med eller utan KOL förkortar exacerbationen och minskar symtomen (grad 2).

Oxygenbehandling i hemmet

Vid svår KOL kan syrebrist tillstöta, till början enbart vid akuta försämringar men den blir sedan kronisk. Kronisk syrebrist försämrar överlevnaden påtagligt. Kronisk syrebrist kan behandlas med väl kontrollerad, kontinuerlig tillförsel av oxygen (syrgas). Behandlingen är tekniskt ganska komplicerad, relativt dyrbar och förutsätter att patienten kan följa instruktionerna och inte röker. Sverige har sedan 1987 ett rikstäckande register över patienter med oxygenbehandling i hemmet, vilket gör det möjligt att följa behandlingens utformning, överlevnaden m m. Granskningen ledde till slutsatserna att kontinuerlig oxygenbehandling förlänger överlevnaden vid KOL med svår kronisk syrebrist (grad 1) medan ingen effekt är påvisad vid lätt eller måttlig syrebrist dagtid (grad 2).

För att underlätta oxygenbehandling och förbättra tillståndet för patienter med svår KOL har man provat olika modeller för hemsjukvård av sjuksköterska. Specifika vårdprogram med bl a hembesök av specialsjuksköterska har ingen påvisad effekt på livskvalitet eller sjukhusinläggningar vid svår KOL (grad 2).

Hjärt-kärlläkemedel vid KOL

Vid svår KOL med kronisk syrebrist utvecklar vissa patienter förhöjt tryck i lungkretsloppet med vätskeansamling (ödem) som följd. Av tradition har man därför behandlat dessa patienter med vätskedrivande medel (diuretika) och i vissa fall även digitalis. Som behandling för det

förhöjda trycket i lungkretsloppet har kärlvidgande medel föreslagits. Granskningens slutsatser blev att kärlvidgande medel inte har någon effekt på överlevnaden vid KOL (grad 3). Anmärkningsvärt att underlaget är otillräckligt för bedömning av det nästan rutinmässiga bruket av diuretika vid svår KOL (grad 4).

Lungkirurgi vid emfysem

Volymreducerande lungkirurgi som behandling av utvalda patienter med svår KOL och emfysem prövades redan på 1950-talet men har använts i större skala sedan början av 1990-talet. Endast en liten andel av dessa patienter är aktuella för operation. Metoden har fått stor massmedial uppmärksamhet via personer med mycket god initial effekt. Det vetenskapliga underlaget för metoden är dock knapphändigt. Dödligheten i samband med operationen har i okontrollerade serier varit 0 till 6 procent. Preliminära resultat från en pågående svensk kontrollerad studie talar för att hälsorelaterad livskvalitet förbättras åtminstone under 1–1,5 år efter operationen (grad 3).

Refluxbehandling

Reflux av surt maginnehåll till matstrupen kan förutom sura uppstötningar och halsbränna även ge besvär från luftvägarna och försämringar av astma, särskilt nattetid. Astma och refluxbesvär samvarierar och vissa astmaläkemedel som teofyllin ökar benägenheten för reflux. Man har i olika studier prövat behandling av reflux både med läkemedel och med kirurgiska ingrepp, men utan säkerställd effekt mot astmasymtomen (grad 2).

Antioxidanter

Från epidemiologiska och immunologiska studier av astma finns vissa indikationer på att låga nivåer i blodet av antioxidanter som vitaminerna C och E m fl skulle ha ett samband med astma. Det saknas dock underlag för att bedöma om tillförsel av antioxidanter har någon effekt vid astma (grad 4).

Slutsatser

- Astma och KOL är båda kroniska folksjukdomar som ökar i Sverige. För astma är ökningen tydligast bland barn och unga vuxna medan KOL ökar bland äldre rökare, särskilt kvinnor.
- Orsaken till ökningen av astma är inte känd. Däremot är det med säkerhet känt att den helt dominerande orsaken till KOL är tobaksrökning. För att hindra utvecklingen av KOL är därför tidig upptäckt av stor betydelse. Den viktigaste preventiva insatsen är kraftfulla åtgärder mot rökning.
- KOL är förenad med avsevärda inskränkningar i vardagligt liv och nedsatt livskvalitet trots medicinering. Även astma leder till försämrad livskvalitet, men personer med astma kan i större utsträckning bli besvärsfria med modern medicinering. För att utvärdera behandlingar av astma och KOL är det därför angeläget att tillämpa resultatmått som avspeglar sjukdomens påverkan på individens liv (hälsorelaterad livskvalitet, symtomskalor, behov av akutvård, dödlighet).
- De nya läkemedlen för astma har medfört stora fördelar. De har också bidragit till att kostnaderna för sjukhusvården av patienter med astma minskat dramatiskt.
- Granskningen av den vetenskapliga litteraturen har visat:
 - att rökstopp är den enskilt viktigaste åtgärden vid KOL. Rökstopp medför avsevärt förlängd överlevnad och minskning av symtom. För många med svår KOL kan läkemedel endast i begränsad grad ge lindring i deras medicinskt, psykologiskt och socialt utsatta situation.
 - att den nuvarande underhållsbehandlingen vid astma med långverkande beta-2-stimulerare samt inhalationssteroider har en solid vetenskaplig grund för en gynnsam effekt.
 - att behandling vid behov med kortverkande betastimulerare vid astmasymtom och försämringar är väl grundad.
 - att andra behandlingsprinciper vid astma som kromoglikat, anti-leukotriener och immunterapi har dokumenterad effekt.

- att nyttan av hostmedel vid obstruktiva lungsjukdomar är bristfälligt undersökt.
 - att tablettbehandling med teofyllin inte är till nytta för patienten.
 - att kontinuerlig behandling med kortverkande betastimulerare inte har effekt.
 - att förebyggande åtgärder mot astmasymtom såsom allergisanering behöver utvärderas.
 - att det vetenskapliga underlaget vid alternativmedicinska kompletterande behandlingsmetoder både vid astma och KOL är mycket svagt eller saknas helt. Här finns således ett stort behov av kontrollerade och välgjorda studier.
- Metoder för att förbättra patienternas följsamhet till en viss behandling behöver utvecklas och kan förstärkas av att patienten själv deltar i beslut om behandlingsform.
 - Det finns ett stort behov av utvärdering av speciella astmamottagningar och av behandlingsmetoder i hemmet vid svår KOL. Olika former av KOL-rehabilitering kan här ha en viktig roll, men behöver utvecklas och utvärderas.

Appendix

Översiktlig sammanställning över effekten av olika behandlingar vid astma och KOL

För att ge en överblick över kunskapsläget presenteras i tabellform de viktigaste slutsatserna från den systematiska kunskapsöversikten. En sådan tabell blir med nödvändighet schematisk och kan inte redovisa de nyanserande resonemang som vart och ett av de 24 avsnitten innehåller. Sammanställningen bör därför alltid kompletteras med den djupare kunskap som redovisas i sammanfattningen och rapportens texter.

I tabellerna anges värderingen av metodens effekt enligt följande: (+) = gynnsam effekt, (o) = ingen påvisad gynnsam effekt, (?) = underlag saknas eller är bristfälligt.

Varje värdering har tillskrivits en bevisgradering för att ge en uppfattning om styrkan i det bakomliggande vetenskapliga underlaget:

1 = starkt stöd i vetenskapliga studier, 2 = måttligt stöd, 3 = svagt stöd, 4 = ringa eller inget stöd samt konsensus bland experter (för områden som inte granskats med modern vetenskaplig metod såsom behandling med teofyllin eller beta-stimulerare vid akut astma).

Behandling av astma hos vuxna

Tabell 1 Effekten av behandling vid akut astma hos vuxna.

Behandling	Effekt	Bevis-grad	Kommentar	Kapitel
Beta-2-stimulerare	+	4	Oavsett beredningsform	2.10
Beta-2-stimulerare i inhalation	+	1	Bättre än intravenöst	2.10
Beta-2-stimulerare + antikolinergikum i inhalation	+	1	Färre inläggningar	2.10
Teofyllin	+	4	Mer biverkningar än beta-2	2.11
Teofyllin som tillägg till beta-2-stimulerare	+	2		2.11
Steroider	+	1	Ingen fördel med parenteral tillförsel	2.12

Tabell 2 Effekten av metoder och läkemedel för underhållsbehandling vid astma hos vuxna.

Behandling	Effekt	Bevis-grad	Kommentar	Kapitel
Kvalstersanering	+	3		2.1
Luftrenare	0	1		2.1
Rökstopp	?	4		2.2
Utbildning (enbart information)	0	1		2.3
Fysisk träning	?	4		2.3
Egenvårdsprogram	+	1	Svenska studier saknas	2.3

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 fortsättning

Behandling	Effekt	Bevis- grad	Kommentar	Kapitel
"Astmamottagningar" i primärvård	+	4	Bristfälligt underlag	2.4
Psykologisk behandling	?	4		2.6
Alternativmedicinska metoder	?	4	Bristfälligt för akupunktur, homeopati och kiropraktik. Saknas för övriga.	2.7
Omättade (omega-3) fettsyror	0	1		2.8
Klimatvård	?	4		2.9
Kortverkande beta-2-stimulerare i kontinuerlig behandling	0	2		2.10
Långverkande beta-2-stimulerare	+	1		2.10
Antikolinergikum	?	4		2.10
Teofyllin	0	1	Ogynnsamma biverkningar	2.11
Inhalationssteroider				
– symtom, försämringar och livskvalitet	+	1		2.12
– överlevnad	+	3		2.12
Kromoglikat	+	1	Lindrig-måttlig astma	2.13
Antileukotriener	+	1	Lindrig-måttlig astma	2.14
Antihistaminer	?	4		2.15
Hostmedel	?	4		2.16
Immunsuppression				
– metotrexat	+	2	Minskat behov av perorala steroider	2.17
– ciklosporin	+	3	Minskat behov av perorala steroider	2.17

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 fortsättning

Behandling	Effekt	Bevis- grad	Kommentar	Kapitel
Specifik immunterapi vid allergiutlösta astmasymtom	+	1	Bäst vid allergi mot pollen och katt (1) mindre säker vid kvalsterallergi (3), bristfällig underlag vid hundallergi (4)	2.18
Behandling av reflux	0	2		2.23
Antioxidanter	?	4		2.24

Behandling av astma hos barn

Tabell 3 Effekten av behandling vid akut astma hos barn.

Behandling	Effekt	Bevis- grad	Kommentar	Kapitel
Beta-2-stimulerare	+	3		2.10
Beta-2-stimulerare + antikolinergikum	+	2		2.10
Teofyllin	+	4	Ingen fördel jämfört med beta-2 i inhalation men däremot tilläggs effekt (2)	2.11
Steroider	+	1		2.12

Tabell 4 Effekten av metoder och läkemedel för underhållsbehandling vid astma hos barn.

Behandling	Effekt	Bevis- grad	Kommentar	Kapitel
Kvalstersanering	+	3		2.1
Luftrenare	0	1		2.1
Minskad föräldrarökning	?	4		2.1
Rökstopp hos ungdomar	?	4		2.2
Utbildning (enbart information)	0	1		2.3
Fysiskt träning	?	4		2.3
Psykologisk behandling	?	4		2.6
Kortverkande beta-2-stimulerare i kontinuerlig behandling	?	4		2.10
Långverkande beta-2-stimulerare	+	3		2.10
Antikolinergikum	?	4		2.10
Teofyllin	?	4		2.11
Inhalationssteroider	+	1	Symtom och försämringar	2.12
Kromoglikat	+	1	Lindrig-måttlig astma, över 4 år	2.13
Antileukotriener	+	1	Endast visat på ungdomar	2.14
Specifik immunterapi vid allergiutlösta astma-symtom	+	1	Bäst vid allergi mot pollen och katt (1), mindre säker vid kvalster-allergi (3), bristfälligt vid hundallergi (4)	2.18

Behandling av KOL

Tabell 5 Effekten av behandling vid akut försämring vid KOL.

Behandling	Effekt	Bevis- grad	Kommentar	Kapitel
Beta-2-stimulerare	?	4		2.10
Beta-2-stimulerare + antikolinergikum	?	4		2.10
Teofyllin	?	4		2.11
Steroider	+	2		2.12
Antibiotika	+	2	Amoxicillin, tetracyklin, trimsulfa	2.19

Tabell 6 Effekten av metoder och läkemedel för underhållsbehandling vid KOL.

Behandling	Effekt	Bevis- grad	Kommentar	Kapitel
Rökstopp				
– överlevnad	+	1	7 års längre överlevnad	2.2
– symtom	+	1	Bäst effekt på hosta och slembildning	2.2
Rehabilitering med fysisk träning				
– andnöd	+	1		2.3
– livskvalitet	+	2		2.3
Energitillskott	+	3		2.8
Klimatvård	?	4		2.9
Långverkande beta-2- stimulerare	+	1	Små effekter	2.10
Antikolinergikum	+	2	Symtom och livskvalitet	2.10
Teofyllin	?	4		2.11
Inhalationssteroider	+	3	Endast visat för antalet akuta försämringar	2.12
Antileukotriener	?	4		2.14
Hostmedel	?	4		2.16
Acetylcystein	+	2	Något färre akuta för- sämringar och sjukdagar	2.16
Syrgas – överlevnad	+	1	Vid svår syrebrist ($\text{PaO}_2 < 7,3$)	2.20
Digitalis och diuretika	?	4		2.21
Kärlvidgande läkemedel				
– överlevnad	0	3		2.21
Volymreducerande kirurgi vid emfysem				
– livskvalitet	+	3		2.22
– överlevnad på längre sikt	?	4		2.22
Antioxidanter	?	4		2.24

1 | Obstruktiv lungsjukdom – astma och KOL

Uppdrag och metod

Historik, diagnostik och definitioner

Förekomst och orsaker till astma

Vårdutnyttjande och läkemedelsförskrivning

1. Obstruktiv lungsjukdom – astma och KOL

Syfte och metod

Astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är två folksjukdomar som tillsammans drabbar många hundratusentals människor i Sverige och kostar samhället 6 miljarder kronor varje år.

Astma har ökat påtagligt i Sverige och andra västländer under de senaste decennierna. Ökningen är mest markant bland barn, ungdomar och yngre vuxna. Det finns en stark koppling mellan astma och luftvägsallergier, t ex mot katt eller dammkvalster. Vanliga symtom är attackvis andnöd, ”pip i bröstet” och nattlig hosta. Mellan attackerna är de flesta besvärsfria men löper alltid risken att få en ny attack om de utsätts för någon utlösande faktor. Den grundläggande orsaken till varför vissa personer utvecklar astma och varför astma ökar, är fortfarande okänd trots intensiv forskning. Tack vare nya mediciner kan dock många personer med astma nu leva ett nästan normalt liv. Att drabbas av en kronisk sjukdom som astma innebär fortfarande ändå en stor belastning för den drabbade personen.

Tobaksrökning är den helt dominerande orsaken till kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Luftvägsobstruktion, dvs hinder för luftflödet i luftrören, är gemensamt för de obstruktiva lungsjukdomarna astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Vid astma återgår vanligen lungfunktionen till det normala mellan attackerna medan vid KOL är luftflödeshindret kroniskt och leder till en fortskridande nedsättning av andningsförmågan. I begreppet KOL ingår långvarig hosta med upphostningar (kronisk luftrörskatarr eller bronkit) och förstörelse av lungblåsorna och de finaste luftrören (emfysem).

Faktaruta 1

Obstruktiv lungsjukdom – samlingsterm för tillstånd med försvårad utandning pga att något hindrar luftpassagen i bronkerna, t ex svullnad i slemhinnorna eller nedsatt elasticitet i lungorna. Till de obstruktiva lungsjukdomarna räknas astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Syfte och avgränsningar

En ny syn på astma som inflammatorisk sjukdom har lett fram till nya grupper av läkemedel utöver de äldre luftrörsvidgande preparaten. Ett flertal andra behandlingsmöjligheter finns också såsom kirurgiska ingrepp, astmaskolor och KOL-rehabilitering. Dessutom använder många patienter med luftrörsproblem olika alternativa terapier. När gruppen startade saknades en samlad och systematisk översikt av det vetenskapliga underlaget för behandling av astma och KOL. Uppdraget var initialt att värdera behandling av astma hos vuxna, men snart stod det klart att såväl astma hos barn som KOL också var väsentliga att studera.

Gruppens uppdrag blev därmed att granska det vetenskapliga underlaget avseende effekterna av olika behandlingsmetoder vid manifest astma eller KOL, hos såväl barn som vuxna. Därtill skulle metodernas kostnadseffektivitet belysas. Insatser för att förebygga att astma uppkommer (primär prevention) ingick inte eftersom detta utreds av Folkhälsoinstitutet. Hemsjukvård av patienter med avancerad kroniskt obstruktiv lungsjukdom har redovisats i SBU-rapporten Avancerad hemsjukvård [11] och berörs därför här bara översiktligt. Något uppdrag att studera omvårdnadsaspekter, vårdens organisation eller intensivvård av patienter med astma eller KOL förelåg inte. Rapporten är inte tänkt att vara ett vårdprogram eller ge direkta behandlingsrekommendationer. Det vetenskapliga underlaget kommer att ligga till grund för fortsatt arbete med behandlingsriktlinjer från Läkemedelsverket och Socialstyrelsen.

Att genomföra en systematisk kunskapssammanställning följer ett givet mönster. Ämnet måste fokuseras till en distinkt och välaggränsad frågeställning, all tillgänglig vetenskaplig forskning på området ska spåras upp och därefter kritiskt granskas avseende tillförlitlighet och precision.

Slutligen görs en syntes av den aktuella forskningen med hänvisning till styrkan i bevisföringen.

Mätning av behandlingseffekterna vid astma och KOL

De obstruktiva lungsjukdomarna karakteriseras av hinder för luftflöde som antingen normaliseras mellan attacker (astma) eller är bestående och fortskridande men aldrig är normalt (kroniskt obstruktiv lungsjukdom – KOL). Kliniskt fysiologiska mätningar av det nedsatta luftflödet (mätt som FEV₁ eller PEF) har i många år dominerat som effektmått vid forskning inom området. Utgångspunkten för detta resonemang har varit att, om behandlingen påverkar den bakomliggande mekanismen så att en mätbar förbättring uppstår, så måste detta vara detsamma som att behandlingen är ”bra” för patienten. Samma resonemang har legat bakom tidiga studier inom hjärt-kärlforskningen där en farmakologisk sänkning av ett förhöjt blodtryck eller kolesterol har varit bevis för behandlingens nytta. Detta återfinns också inom osteoporosforskningen där mätningar av bentäthet, och inte frakturer, länge ansågs tillräckligt för att visa om behandlingarna hade effekt.

Det har tagit många år att få acceptans för tanken att avsikten med att behandla en patient inte är begränsad till att exempelvis sänka blodtrycket och kolesterolnivån eller till att förbättra PEF-värdena. Patienter lider inte alltid av själva den rubbade fysiologiska mätvariabeln. Människor med kärlsjukdom lever under hot om infarkt, slaganfall eller en för tidig död, varför mätningen av sådana definitiva effektmått (”hårda endpoints”) är det väsentliga. I likhet med detta så klagar inte personen med astma över sitt dåliga PEF-värde eller patienten med KOL över sin låga syresättning utan över andnöd och ångest, sömnlöshet, inskränkningar i dagliga livet såsom svårigheter att klara skolarbete och fysisk ansträngning eller behov av akutbesök vid försämringar.

Att enbart mäta enkla fysiologiska variabler är alltså att värdera en begränsad och kanske felaktig aspekt på sjukdomen, åtminstone ur patientens perspektiv [2]. En viktig del av den evidensbaserade medicinen är att inte *a priori* utgå från vad vi brukat mäta eller vad som är enkelt och praktiskt att mäta utan att utgå från patienten och värdera patientrelaterade effektmått. Kliniskt viktiga mått på behandlingens nytta bör

alltså mäta sådant som är viktigt för patienten: hälsorelaterad livskvalitet, dödlighet eller sjuklighet i komplikationer till sjukdomen. En sammanfattning av kunskapen om hur man använder livskvalitet som effektmått ges i Faktaruta 2 och en fördjupad diskussion återfinnes i Appendix II a.

Faktaruta 2

Livskvalitet som effektmått – en sammanfattning

Under de senaste decennierna har tillförlitlig metodik för mätning av livskvalitet i sjukvården utvecklats och prövats i internationella samarbeten mellan läkare och metodexperter. Hälsorelaterad livskvalitet lämpar sig väl som effektmått vid systematiska kunskapsöversikter. För begrepp, mätteknik och kvalitetsbedömning hänvisas till Appendix II.

Dagens standardiserade frågeformulär har god förmåga att mäta upplevelser (psykometri) och går att använda vid internationella jämförelser. Formulären som patienten själv kan fylla i 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 kan anges. De vanligast förekommande resultatmått har anpassats och prövats för svenska förhållanden. Viktiga orsaker att använda livskvalitet som effektmått:

- Patientbaserad informationskälla, självskattning
- Mångdimensionellt begrepp som är hälsorelaterat
- God förmåga att styrka förändringar i hur patienten mår och fungerar i vardagen
- Behandlingsstudier kan dimensioneras utifrån livskvalitet som effektmått

För att klarlägga i vilken mån traditionella lungfunktionsundersökningar avspeglar viktiga förändringar i livskvalitet i samband med behandling av KOL och astma genomförde vi en litteratursökning. Vi fann fyra studier som värderat detta samband hos vuxna [5,9,10,12]. Forskarna påvisade inga eller låga samband mellan lungfunktion (eller förändringar i lungfunktion) och livskvalitet hos personer med astma eller KOL (dock var få personer med astma studerade). I en liten studie av yngre tonåringar med astma konstaterar man att en värdering av behandling med hjälp av

patienternas egna PEF-mätningar är allt för okänslig för att upptäcka kliniskt viktiga förändringar i sjukdomen hos de med lindrig sjukdom [13].

Två aktuella svenska studier belyser frågan ytterligare. I en befolkningsbaserad kartläggning vid en vårdcentral studerades 120 väldefinierade patienter med astma [3]. Enkla symtomfrågor (med VAS-skala) visade betydligt starkare samband med ett astmaspecifikt livskvalitetsformulär än med FEV₁. Slutsatsen var att lungfunktionen har ett ringa inflytande på patientens upplevelse av sin sjukdom. I en klinisk studie av patienter med ett brett spektrum av lungfunktionsnedsättning (olika nivåer av FEV₁) till följd av KOL studerades sjukdomsbördan med såväl test av arbetstolerans som livskvalitetsformulär [4]. Man fann vissa samband mellan lungfunktion och främst de fysiskt orienterade skalorna i dessa formulär. I en multivariatanalys förklarades variationer i livskvalitet bäst av funktionsinskränkningar till följd av dyspné, sänkt stämningsläge/depressivitet och arbetstolerans, mätt genom sex minuters gångsträcka.

Detta ska inte tolkas som att en nedsatt lungfunktion är oväsentlig för den obstruktiva patienten eftersom en patient med normal lungfunktion respektive gravt nedsatt funktion självklart kommer att ha olika upplevelse av sin sjukdom och dess effekt på hälsan. Däremot är sambandet mellan dessa variabler svagt och otillräckligt som bas för beslut om en behandling är verksam och leder till nytta för patienten. Flera exempel finns där patienterna upplever påtagliga förbättringar trots oförändrat nedsatt lungfunktion, speciellt vid KOL.

Vad innebär detta för studier av astma och KOL? Gruppen var enig om att patientens upplevelse av behandlingen av sjukdomen bäst kan värderas genom väl genomförda studier av livskvalitet kompletterade med mätningar av försämringar i sjukdomen (exacerbationer) som leder till akut besök eller inläggningar ("anfallsfrekvens"). Ökat bruk av bronkvidgande läkemedel vid behov torde avspegla samma sak. Många studier använder dagböcker med så kallade symtomskalor eller symptompoäng som oftast innefattar komponenterna andnöd, pip i bröstet, slembildning och sömnstörning. Skalorna är oftast inte validerade i oberoende studier (såsom fallet är med livskvalitetsskalor), men får antas i viss mån avspegla sjukdomens inflytande i dagligt liv. Slutligen kan också dödlig-

het till följd av astma eller KOL studeras. Sådana data finns bara i begränsad omfattning. De effektmått gruppen valde att fokusera på sammanfattas i Faktaruta 3. Begreppet astmakontroll används i denna rapport som en övergripande benämning på dess mått, även hos patienter med KOL.

Faktaruta 3

De fyra effektmått som är viktiga för personer med astma eller KOL och som ligger till grund för urval av studier och slutsatser avseende behandling. Variablerna är listade utan inbördes rangordning

- Dödlighet
- Försämringar i sjukdomen som leder till ökat behov av medicinering, akutbesök eller inläggning på sjukhus
- Hälsorelaterad livskvalitet
- Symtomskalor, symtompoäng

Utgångskraven för inklusion i rapporten blev att studierna för att uppnå hög kvalitet ska:

- ha en randomiserad och kontrollerad design eller utgöra kvalitetsgranskade systematiska litteraturöversikter av sådana studier, med metaanalyser där sådana är lämpliga
- rapportera minst ett av de fyra effektmåtten (Faktaruta 3)
- ha en behandlingstid på minst tre månader (för cross-overstudier – minst fyra veckor på varje behandlingsarm).

I många sammanhang har vi tvingats acceptera studier som enbart rapporterar lungfunktion eller har kortare behandlingstid. Sådana studier har klassats som av lägre kvalitet och endast legat till grund för slutsatser med svagt stöd. Studier av akutbehandling vid svåra försämringar av astma och KOL har dock inkluderats enbart baserade på effekten på lungfunktion och med kort uppföljning.

Litteratursökning

Sökning utfördes av SBU:s informatiker i Medline från 1966 till juni 1999. Viss komplettering har skett efter denna tidpunkt vilket framgår av de enskilda avsnitten. Kompletterande sökningar har kontinuerligt skett i Cochrane biblioteket för att identifiera systematiska översikter utförda av Cochrane Airways Group samt översikter som kvalitetsgranskats av Center for Review and Dissemination (CRD) vid Universitet i York (databasen DARE). Vi har kompletterat sökningarna med referenser från referenslistor i granskade artiklar och egna arkiv. Kompletterande sökningar har också vid behov gjorts i CATS, Cinahl, Embase, Psycinfo, Swemed och Spriline. Studier på engelska, skandinaviska språk, tyska, italienska, spanska och franska har inkluderats.

Den primära söktermen var "lung diseases", "obstructive" (MeSH) kompletterat med subheadings dt, th, su, rh och dh. Specifika metoder har definierats med egna MeSH-termer: "immunotherapy", "alternative medicine", "psychotherapy", "home care services", "patient education", "patient compliance" etc. Publication type har angetts till RCT (randomiserade och kontrollerade kliniska studier), CCT (kontrollerade kliniska studier) och meta-analysis.

Från de abstracts som sökningen genererat kunde vi urskilja de artiklar som sannolikt var relevanta för läsning i full text. Utifrån gruppens krav (se ovan) exkluderades därefter ytterligare ett stort antal studier. De preliminärt godkända studierna gick slutligen till en strukturerad granskning och dataextraktion enligt nedanstående. Slutligen bör det påpekas att vi endast studerat läkemedel som i dag är godkända i Sverige.

Kvalitetsvärdering av vetenskapliga studier

Kunskapssammanställningen baseras väsentligen på randomiserade, kontrollerade studier eller systematiska översikter med metaanalyser. Dubbelgranskning av studier har endast utförts i begränsad omfattning och vid tveksamheter kring tolkningar. Gruppens medlemmar har inte fått granska studier där de själva deltagit. Ett exempel på mall som gruppen använt visas i Appendix IV.

Granskning av en klinisk studie sönderfaller i tre delar [6,7]:

- beskrivning av design, diagnostik och intervention
- värdering av studiens validitet (tillförlitlighet i design)
- extraktion av data avseende effektens storlek, precision och riktning.

Ett centralt problem i studier av vuxna med obstruktiv lungsjukdom berör differentialdiagnostiken mellan astma och KOL. Den mall gruppen använt för att kunna tillförlitligt skilja diagnoserna åt redovisas i Appendix IV. En utförlig beskrivning av patientmaterialets sammansättning har eftersträövats eftersom detta är den möjlighet läsaren har att övertyga sig om att patienterna som studerats stämmer överens med dem vi möter i svensk sjukvård. Denna externa validitet kan värderas utifrån ålder, könsfördelning och värden för lungfysiologi. I studier som använt avancerade exklusionskriterier uppstår stora problem med att överföra fynden tillbaka till en klinisk vardag. I lungstudier har ofta äldre personer, gravida eller fertila kvinnor uteslutits och generellt redovisas genus-specifika aspekter endast i mycket ringa utsträckning. I moderna studier är däremot kvinnor väl representerade.

Det väsentligaste momentet i granskningen är värdering av risken för systematiska fel ("bias") genom brister i design och genomförande av studien. Många olika sorters klassificeringssystem har förespråkats för att genom checklistor och poäng kunna skilja de goda studierna från de dåliga. En nyligen publicerad sammanställning av 25 sådana skalor visar att man genom val av skala kan få ett brett spektrum av svar när man gör en metaanalys med åtföljande kvalitetsklassning [1,8]. Vi har därför avstått från att redovisa poängsättningar av studierna.

Tre grundläggande element har ett visst empiriskt stöd som varande väsentliga i kvalitetsgranskningen:

- att deltagarna randomiserats till den aktiva behandlingen (interventionsgrupp) eller kontrollgrupp (vilket kan vara ett annat aktivt preparat eller placeboberedning).

- att uppföljning av dem som ursprungligen randomiserades är så komplett som möjligt och att de som faller bort vid analysen inkluderas i sin ursprungliga grupp, så kallad "intention to treat".
- att patienter, forskare eller den som mäter behandlingseffekten i görligaste mån är blindade (dvs är okunniga om) avseende vilken behandling patienten randomiserats till.

Brott mot dessa principer, speciellt de första två, är oftast förenat med en felaktig uppskattning av storleken på behandlingseffekten. Hur långt blindningsprocedurer ska drivas, och vem som behöver vara blindad, är beroende av vilken typ av behandling som studeras. I de flesta studier av astma och KOL bör såväl behandlande läkare och sjuksköterska som patient vara blindade. Om utvärdering av behandlingseffekten görs av tredje person bör denna också vara okunnig om vilken grupp patienten tillhör. I vissa sammanhang är det omöjligt att personal och patienter är okunniga om vilken behandling som ges (t ex vid sjukgymnastisk behandling av KOL).

Slutligen extraherade vi data avseende behandlingseffektens storlek och riktning. Effekterna redovisas oftast utan att absoluta tal anges eftersom dessa sällan säger läsaren något, t ex vad betyder en minskning med en enhet på en tiogradig skala för dyspné? I de fall variabeln belyser en lätt gripbar storhet såsom minskade inläggningar, längre tid till nästa försämring eller antal nätter utan sömnstörning redovisar vi ofta absoluta tal. I tabeller anges påvisade effekter om de utfallit "signifikant" med traditionella signifikansprövningar men p-värden anges oftast inte. Vi vill i detta sammanhang prioritera att mer visa klinisk relevans än statistisk signifikans. Förändringar i livskvalitet anges där så är möjligt med effektstorlek (Appendix II c).

Att syntetisera och styrkegradera en slutsats

Efter att ha granskat de studier som är relevanta och uppfyller basala kvalitetskrav måste studierna vägas samman och en slutsats syntetiseras. I denna process måste såväl studiekvalitet som samstämmighet mellan olika studier (konkordans) vägas in. Självklart är de slutsatser starka som baseras på många goda och stora studier med likartade resultat, avseende storlek och riktning av effekten. På samma vis är det uppenbart att få

och små studier med kvalitetsbrister och heterogena resultat (diskordans) aldrig kan leda till annat än mycket svaga, om än några, slutsatser.

SBU ansluter sig till en internationell trend att redovisa styrkan i slutsatserna i varje avsnitt med en fyrgradig skala. Denna process bygger på att varje SBU-projekt först beslutar sig för en kvalitetsklassning av studier inom just sitt ämnesområde och för de frågeställningar som är aktuella för gruppen. Astmagruppens klassificering av de ingående studiernas kvalitet framgår av Faktaruta 4.

Faktaruta 4

Underlag för kvalitetsklassning till gradering av slutsatser

Hög kvalitet

"Stor" randomiserad, kontrollerad studie med adekvat randomisering, blindning och uppföljning av bortfall. Inga avgörande metodbrister.

Systematisk litteraturöversikt som uppfyller specificerade krav.

Måste inkludera någon av de fyra individrelaterade effektmått.

Medelkvalitet

Randomiserade studier med avgörande brister i randomisering, blindning, uppföljning av bortfall eller liknande.

"Små" randomiserade studier med adekvat design.

Välgjorda observationsstudier eller fall-kontrollstudier för ovanliga biverkningar.

Låg kvalitet

Randomiserade studier med stora brister.

Kontrollerade studier med historiska kontroller.

För varje enskild fråga som gruppen ska besvara (t ex förbättrar teofyllin livskvaliteten hos patienter med KOL?) vägs sedan de tillgängliga studierna samman. För många av gruppens frågor finns bara ett fåtal sådana studier (eller inga alls). När dessa studier sammanställs kan den slutsats man drar underbyggas med olika styrka. I Faktaruta 5 redovisas det principiella schemat för en sådan evidensgradering. Om underlaget är

mycket ofullständigt (4) bör man oftast inte dra några slutsatser. Viktigt är dock att en sådan gång hålla isär de två begreppen ”avsaknad av bevis” från ”bevis för ingen nytta”. En slutsats att en behandling inte har effekt kan klassas såväl 1 som 2 eller 3. Många komponenter blir i viss mån subjektiva – vad är en stor respektive liten studie och hur stor diskordans kan man acceptera? Genom gemensamma diskussioner i gruppen uppnås dock en rimlig samsyn på sådana tolkningsproblem.

Faktaruta 5

Styrkegradering av slutsatser

Grad 1 Starkt stöd

Två eller flera studier av hög kvalitet eller
Systematisk översikt av hög kvalitet

Grad 2 Måttligt stöd

En studie av hög kvalitet plus två eller flera av medelhög kvalitet
En ”mycket stor” studie av hög kvalitet

Grad 3 Svagt stöd

Minst två studier av medelhög kvalitet

Grad 4 Ringa eller inget stöd

Allt annat underlag

Resultaten bör gå i samma riktning (konkordans). Vid påtaglig diskordans mellan studier kan styrkegraden sänkas.

Styrkegradering av slutsatser får inte tolkas som absoluta sanningar eller storheter utan är att betrakta som en hjälp för läsaren och för dem som ska använda rapporten för att fatta beslut om riktlinjer i klinisk vardag. Självfallet bör slutsatser som baseras på nivå 1 leda till mer konkreta anvisningar om patientbehandlingar än nivå 3 eller 4.

Gruppen avslutar varje avsnitt med att peka ut de delar av området som saknar forskning som kan besvara våra frågor och vill därmed lyfta fram angelägna framtida forskningsområden.

Referenser

1. Berlin JA, Rennie D. Measuring the quality of trials: the quality of quality scales. JAMA 1999;282:1083-85.
2. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister. Users' guide to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1999;282: 771-78.
3. Ehre P-O, Åberg H, Larsson K. Quality of life in primary care asthma. Insänt för publikation 2000.
4. Engström C-P, Persson L-O, Larsson S, Sullivan M. Health-related quality of life in COPD - why both disease-specific and generic measures should be used. Insänt för publicering 2000.
5. Graydon JE, Ross E, Webster PM, Goldstein RS, Avendano M. Predictors of functioning of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Heart Lung 1995;24:369-75.
6. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1993;270:2598-601.
7. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994;271:59-63.
8. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. JAMA 1999;282: 1054-60.
9. Ketelaars CA, Schlosser MA, Mostert R, Huyer Abu-Saad H, Halfens RJ, Wouters EF. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1996;51:39-43.
10. Mahler DA, Mackowiak JI. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with COPD. Chest 1995;107: 1585-9.
11. SBU rapport 1999:145. Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering. Effekter och kostnader. Stockholm.
12. van Schayck CP, Dompeling E, Rutten MP, Folgering H, van den Boom G, van Weel C. The influence of an inhaled steroid on quality of life in patients with asthma or COPD. Chest 1995;107:1199-205.
13. Uwyyed K, Springer C, Avital A, Bar-Yishay E, Godfrey S. Home recording of PEF in young asthmatics: does it contribute to management? Eur Respir J 1996;9: 872-79.

Historik, diagnostik och definitioner

Astma

Ordet astma kommer från ett grekiskt ord som betyder andnöd. Många olika behandlingar mot astma användes i antikens Indien, Kina och Grekland. Några av dessa var växter som vi i dag vet innehåller substanser med säkerställd farmakologisk effekt, t ex efedrin [1].

Under de senaste 20–30 åren har vår syn på astma och dess behandling förändrats påtagligt. Tidigare uppfattade man astmasymtomen huvudsakligen som ett uttryck för återkommande attacker av spasm i luftrörmuskulaturen, vilket ledde till utvecklingen av luftrörsvidgande läkemedel. Adrenalin introducerades omkring 1900 och följdes av teofyllin på 1930-talet. De selektiva beta-2-stimulerarna, som fortfarande används i stor utsträckning, kom i slutet av 1960-talet.

På 1950-talet började man ge höga doser av kortison som tabletter eller injektion till patienter med svår astma med dramatiska förbättringar som resultat. Dessa läkemedel medförde dock allvarliga biverkningar efter längre tids behandling. De kom därför att reserveras för korta kurer vid akuta, svåra astmaanfall. Den första kortikosteroiden för inhalation, beklometason, introducerades i början av 1970-talet och blev inledningen till nuvarande astmabehandling [1,7].

Modern forskning har övertygande visat att den grundläggande sjukdomsorsaken vid astma är en kronisk inflammation i luftrörsslemhinnan. En internationell, allmänt accepterad definition av astma presenteras i Faktaruta 1 [3]. Grundorsaken till denna inflammation är dock fortfarande okänd. Långtidsbehandling med antiinflammatoriska läkemedel, särskilt inhalationssteroider, har mycket påtagligt förbättrat situationen för flertalet personer med astma. Utveckling av så kallade astmaskolor, vårdprogram och särskilda astmamottagningar, särskilt i primärvården, har också betytt mycket för att väcka intresse för sjukdomen och öka kunskaperna.

Faktaruta 1

Definition av astma

Astma är en kronisk inflammatorisk sjukdom i luftvägarna vid vilken många typer av celler spelar en roll, bl a mastceller och eosinofiler. Hos känsliga personer orsakar denna inflammation symtom som vanligen är associerade med en utbredd men föränderlig luftvägsobstruktion som dock vanligen återgår, antingen spontant eller efter behandling. Inflammationen orsakar också en ökad reaktivitet i luftvägarna mot en rad stimuli [3].

Astmadiagnosen ställs i första hand med hjälp av sjukhistorien (anamnesen). Attackvis förekommande andnöd, särskilt i samband med ansträngning, kyla eller luftvägsinfektioner, bör alltid föranleda misstanke om astma. Samma sak gäller när en allergisk person får andningsbesvär vid kontakt med t ex pälsdjur. Andnöden är vanligen förenad med pipande andning och hosta. I klinisk verksamhet är dock astmadiagnosen inte alltid korrekt när noggrannare undersökningar används.

Hos mycket små barn kan astma vara svår att skilja från astmaliknande symtom i samband med virusbetingade luftvägsinfektioner. Sådana infektioner är den vanligaste orsaken till astmaattacker hos de yngsta barnen. När astmasymtom debuterar efter 50 års ålder måste man misstänka kroniskt obstruktiv lungsjukdom, men också hjärtsvikt och lungtumör m fl sjukdomar som kan ge astmaliknande besvär. Även så kallade funktionella andningsbesvär kan likna astma, men saknar uppmätbar luftvägsobstruktion (nedsatt flöde av andningsluften).

Vid läkarundersökning av en person med astma som då inte har symtom behöver man inte finna några anmärkningsvärda fynd. När patienten har symtom, hör man i stetoskopet förlängd utandning och pipande biljud (ronki). Lungfunktionsundersökning, i första hand dynamisk spirometri, är obligatorisk vid utredning av misstänkt astma [4]. För patienten är mätning av maximalt utandningsflöde (PEF) enkelt och värdefullt för att påvisa den för astma typiska variabiliteten i lungfunktionen och för att följa behandlingseffekter.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Till skillnad från astma är kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) ett nytt sjukdomsbegrepp som används i sjukvården sedan bara drygt tio år men som nu också brukas av många patienter med KOL och deras anhöriga. Däremot torde KOL fortfarande vara ganska okänt bland en bredare allmänhet. Den nya sjukdomstermen KOL speglar ett ändrat synsätt på sjukdomen och förtjänar därför att introduceras i allmänt språkbruk. Dessa sjukdomsytttringar i andningsorganen benämndes tidigare i allmänhet som astma.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom är ett begrepp som fokuserar på den del av sjukdomskomplexet som är väsentligast för den drabbade, dvs det kroniska, och inte helt reversibla (dvs som inte kan normaliseras) hindret för luftflödet i luftrören, och förutsätter mätning av lungfunktionen. Denna luftvägsobstruktion är ofta fortskridande och leder förr eller senare till andnöd vid ansträngning och i vissa fall till andningssvikt och död.

Den helt dominerande orsaken till KOL är tobaksrökning men även vissa yrkesmässiga exponeringar, t ex damm, rök och gaser, kan bidra. Svår kronisk astma kan också övergå i KOL.

Tidigare definitioner fäste större vikt vid de olika delkomponenterna i KOL: kronisk bronkit (kronisk luftrörskatarr) med förändringar i luftrörsslemhinnan och ständiga upphostningar med eller utan luftrörsobstruktion samt emfysem (förstörelse av lungblåsorna) som först i avancerade stadier ger påtaglig luftrörsobstruktion. Begreppsbilden kompliceras av att dessa komponenter kan förekomma i olika grad hos olika patienter. Att lungfunktionsmätningar fortfarande inte är rutin på alla mottagningar försvårar diagnostiken ytterligare.

Insikten växer nu om att avancerad KOL inte bara innebär en kraftigt nedsatt lungkapacitet utan att sjukdomen också får många andra medicinska konsekvenser såsom undernäring, muskelsvaghet, inkontinens och benskörhet. När kronisk andningssvikt tillstöter drabbas dessutom hjärta, njurar och blodcirkulation. Den utsatta livssituationen för patienter med KOL försvåras också av psykologiska och sociala faktorer såsom nedsatt ork, social isolering m m. Kopplingen till rökning gör att många

uppfattar sjukdomen som självförvållad och socialt stigmatiserande. KOL innebär ett osynligt handikapp som möter föga förståelse hos omgivningen.

Både i den internationella och den svenska facklitteraturen har det förekommit ett stort antal olika sjukdomsbegrepp och olika förvirrande förkortningar. I den engelskspråkiga litteraturen synes nu termen Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) ha blivit allmänt accepterad. Under 1990-talet har det skett en markant ökning av intresset för KOL och dess behandling vilket avspeglar sig i ett stort antal nationella och internationella riktlinjer med delvis olika definitioner och behandlingsrekommendationer [2,6]. För att överbrygga dessa motsättningar har National Heart, Lung and Blood Institute i USA tillsammans med Världshälsoorganisationen startat Global Initiative on Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) som planeras publicera sina rekommendationer år 2000. I Sverige saknas ännu en allmänt accepterad definition av KOL, men en arbetsgrupp initierad av Svensk Lungmedicinsk Förening håller på att utarbeta en sådan inom ramen för ett vårdprogram. För arbetet i denna projektgrupp har en provisorisk definition använts (Faktaruta 2).

Faktaruta 2

Definition av KOL

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) karakteriseras av en progressiv försämring av luftflödet genom lungor och luftvägar. Den nedsatta lungfunktionen är irreversibel och förenad med luftvägsinflammation. Karakteristiska symtom vid KOL är hosta, sputum-produktion samt dyspné vid ansträngning.

Diagnosen KOL ställs ofta alldeles för sent; när patienten förlorat hälften eller mer av sin lungfunktion. Långdragen och återkommande hosta, inklusive ”rökhosta”, upprepade luftvägsinfektioner och långsamt tilltagande andfåddhet bör alltid föranleda misstanke på KOL. Diagnosen kan bara ställas med hjälp av lungfunktionsundersökning, i första hand dynamisk spirometri [5]. För att utesluta astma, som är den viktigaste

differentialdiagnosen, bör spirometrin även göras efter inhalation av beta-2-stimulerare (reversibilitetstest). Vid lindrig KOL kan sjukliga undersökningsfynd i status saknas men vid mer avancerad sjukdom noterar man fatformad bröstkorg, en kraftigare och dovre ton när man knackar på bröstkorgen, sänkta lunggränser, tysta andningsljud och försvagade hjärtljud. Lungröntgen bör utföras vid akuta försämringar, då också pulsoximetri och blodgaser bör kontrolleras.

Behandlingen vid KOL är i första hand rökstopp. Luftrörsvidgande behandling med t ex betastimulerare, teofyllin och antikolinergika har använts lika länge vid KOL som vid astma, men med betydligt sämre effekt. Den goda effekten av inhalationssteroider vid astma har lett till en vidsträckt användning även vid KOL, dock med en avsevärt sämre dokumentation som grund. Inte så få patienter med svår KOL får kortison i tablettform med stor risk för biverkningar. Sedan början av 1980-talet har personer med KOL som har kronisk andningssvikt i ökande omfattning fått kontinuerlig oxygenbehandling i hemmet. Under de senaste åren har det på allt fler håll i landet etablerats KOL-skolor och KOL-mottagningar där läkare, sjuksköterskor, sjukgymnaster, dietister m fl tillsammans hjälper personer med KOL att förbättra sin hälsorelaterade livskvalitet med hjälp av icke-farmakologiska metoder som fysisk träning, utbildning, kostöversyn m m.

Synen på personen med astma eller KOL

I takt med ökande kunskap om kroniska sjukdomar har det blivit klart att patienten själv måste engageras för att ta ett aktivt ansvar för sin livssituation, inkluderande hälsa och sjukdom. Detta är av största vikt vid behandling av astma och KOL och belyses ytterligare i avsnittet Kunskap och attityder (Appendix II d).

Referenser

1. Brewis RAL: Classic papers in asthma. Vol 1, 1990, Vol 2, 1991. Science press, London.
2. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997;52, suppl 5:1-28.
3. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Publication 95-3659, 1995.
4. Larsson K: Astmadiagnostik. I: Bäcklund L, Hedenstierna G, Hedenström H (red): Lungfysiologi och diagnostik vid lungsjukdom. Studentlitteratur, Lund 2000, sid 225-38.
5. Rosenhall L: Kroniskt obstruktiv lungsjukdom. I: Bäcklund L, Hedenstierna G, Hedenström H (red): Lungfysiologi och diagnostik vid lungsjukdom. Studentlitteratur, Lund 2000, sid 241-249.
6. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P et al: Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995;8:1398-1420.
7. Svedmyr N, Simonsson B. Läkemedel vid astma och hosta. Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation 1979, 4:1.

Förekomst och orsaker till astma och KOL

Astma

Förekomst (prevalens) av astma hos barn

På 1950-talet förekom astma hos cirka 1 procent av alla skolbarn. Fram till mitten av 1980-talet hade förekomsten ökat till 2,5–3 procent för att ytterligare fördubblas under den följande tioårsperioden [9]. I dag anges prevalensen av astma bland skolbarn vara 6–8 procent och om även mycket lindriga fall inkluderas kan siffran ligga över 10 procent [11]. Dessa höga siffror måste dock sannolikt reduceras med några procent för att bli jämförbara med studierna från 1980-talet och tidigare. Kunskapen om astma och dess uttryckssätt har nämligen medfört att kriterierna för astmadiagnosen är vidare nu än förr.

Obstruktiva luftrörsbesvär enbart i samband med luftvägsinfektion förekommer som bronkiolit hos de minsta barnen, då oftast orsakad av RS-virus, som medför inflammation med försämrat gasutbyte i de minsta luftvägarna. Vanligaste orsaken till obstruktiva luftrörsbesvär är dock infektionsutlöst astma, som förekommer hos upp till 20 procent av alla småbarn. Många kallar detta barnastma, vilket säkert ligger bakom uttrycket att ”barnastma växer bort”. Prognosen för dessa barn är nämligen god då besvären delvis beror på finkalibriga mjuka luftrör. Trots att symtomen ter sig astmalika så är det endast en minoritet av barnen som har en äkta astma med eosinofil inflammation i slemhinnan. Hela 80 procent av de barn som utvecklar astma har fått diagnosen vid tre års ålder.

Förekomst av astma hos vuxna

Förekomsten av astma hos vuxna har ökat kraftigt under senare år. I studier från mitten av 1960-talet var förekomsten cirka 2 procent av den vuxna befolkningen medan under 1990-talet en förekomst mellan 6 och 8 procent har beskrivits. Samma tendens ses i hela den industrialiserade världen.

En hög förekomst hos vuxna kan bero såväl på ett högt insjuknande under barnåren som på ett högt insjuknande hos vuxna. Incidensen (hur stor andel av befolkningen som insjuknar) av astma ökar hos barn [9]. Hos vuxna är det oklart om det sker någon ökning av incidensen. I de få studier som redovisat nyinsjuknande i astma hos vuxna finner man ett oförändrat insjuknande från 1960-talet fram till i dag [28]. Det finns dock undantag såsom en finsk studie där man såg en ökning av insjuknandet i astma på cirka 20 procent mellan 1986 och 1993 [21].

Utläkning (remission) av astma

Cirka tre av fyra barn med enbart infektionsutlösta astmasymtom under spädbarn- och småbarnstiden är besvärsfria vid 7 till 10 års ålder. Även astma i skolåren har en god prognos. Efter 10–20 år är drygt hälften symtomfria. Återfallsrisken efter flera års symtomfrihet är dock cirka 25 procent [8]. Med ökande ålder minskar utläkningen hos vuxna. I en studie från Norrbotten fann man att 1 procent av vuxna med astma tillfrisknade varje år [24]. Utläkningen sågs i synnerhet hos dem som hade en lindrig sjukdom och hos dem som slutat röka (se Kapitel 2.1).

Riskfaktorer

Begreppet atopi (allergibenägenhet) myntades första gången 1923 som en beskrivning av en familjär ansamling av astma, rhinokonjunktivit och böjveckseksem. Under senare år har atopi definierats som en ökad tendens att bilda IgE-antikroppar mot vanliga allergen. Atopi är väl känd riskfaktor för astma, särskilt hos barn, men även hos vuxna.

Astma är vanligare hos pojkar än hos flickor. Efter puberteten blir förhållandet det omvända. Sålunda är astma bland vuxna kvinnor vanligare än bland vuxna män. En ökad risk för astma finns hos barn som haft infektioner med olika luftvägsvirus, framför allt infektioner med RS-(Respiratory Syncytial) virus [26].

Svenska forskare har bidragit mycket till kunskapen om små barns känslighet för tobaksrök [22]. Barn som genom föräldrarnas rökning utsätts för miljötobaksrök har en 30 procent högre risk för astma, åtminstone upp till sex års ålder, enligt en aktuell metaanalys [27]. Alla mått avseende sjukdomens svårighetsgrad såsom symtompoäng, antal

astmaattacker, medicinering och behov av akutbesök eller inläggningar visar ett samband med den totala exponeringen i hushållet för tobaksrök.

Huruvida vuxna löper en ökad risk för astma eller KOL efter exponering för miljötobaksrök är oklart. Det finns ett flertal studier som har visat på små riskökningar för olika symtom från luftvägarna [29], och tre studier som funnit en ökad risk för astma efter exponering för miljötobaksrök på arbetsplatsen [4,10,14].

Det är mer oklart huruvida egen rökning är en orsak till astma hos vuxna. Det finns stora epidemiologiska studier som inte påvisat någon ökad risk för astma efter rökning [30,31], men det finns också studier som har visat på en ökad risk [7,13,23,28]. I en svensk studie omfattande över 15 000 personer fann man att rökning var förknippad med utveckling av astma hos vuxna kvinnor, men inte hos vuxna män [28].

Exponeringar för olika substanser i arbetslivet är en viktig orsak till astmainsjuknande hos vuxna. Det har under senare år publicerats ett flertal studier som visar att yrkesexponeringar kan förklara cirka 15 till 20 procent av alla nya fall av astma hos vuxna [3]. Eftersom exponeringar på arbetsplatsen (mjöldamm, isocyanater, svetsrök m m) kan elimineras eller minskas, så kan en stor del av nyinsjuknandet i yrkesastma förhindras genom åtgärder på arbetsplatserna. Det har också övertygande visats att personer som utvecklar en yrkesastma har en mycket bättre prognos om astman upptäckts tidigt [19]. De åtgärderna som då är aktuella innebär i första hand att exponeringen av det astmaframkallande ämnet minskas eller upphör. Detta sker genom åtgärder på arbetsplatsen eller genom omplacering. Samtidigt måste man behandla med astmaläkemedel.

Uppkomstmekanismer vid astma

Astma är en kronisk inflammatorisk sjukdom där en genetisk disposition kan ha betydelse. Inflammationen är lokaliserad till luftrören och en variabel minskning av diametern på luftrören ger en varierande grad av lungfunktionsnedsättning. Ett stort antal inflammatoriska celler, inklusive mastceller och eosinofiler, är engagerade. Det finns ett samband mellan inflammationen och en ökande tendens till sammandragning av

luftvägarna vid retande stimuli. I Appendix I ges en utförlig beskrivning av det aktuella kunskapsläget.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Uppkomstmekanismer

Tidigare skilde man inte på kronisk bronkit och KOL och det var först på 1960-talet som man började separera sjukdomarna. Redan på 1950-talet rapporterades att insjuknande i svår obstruktiv lungsjukdom ofta föregicks av en lång period av hosta med upphostningar. Så småningom etablerades den "brittiska hypotesen", vilken föreslår att KOL är en sjukdom där försämringen av lungfunktionen förklaras av exponering för framför allt tobaksrök, men även för andra luftföroreningar. I denna modell är KOL helt skild från astma. Den "holländska hypotesen" hävdar å andra sidan att KOL är resultat av personens ärftliga benägenhet att reagera på olika typer av luftföroreningar. Man menade också att samma riskfaktorer hos vissa personer kan leda till KOL och hos andra till astma, och att astma och KOL är sjukdomar som är nära släkt med varandra. Denna vetenskapliga kontrovers har ännu inte fått sin lösning.

KOL är en kronisk inflammatorisk sjukdom där tobaksröken är den helt dominerande utlösande faktorn. Inflammationssvaret på den toxiska tobaksröken omfattar hela luftvägsträdet och lungblåsorna (alveolerna). Det är framför allt förstörelse av alveoler (emfysemutveckling) som är karakteristiskt för KOL. Dock kan även inflammationen i de små luftvägarna, bronkiolerna, bidra till lungfunktionsnedsättning och försämrade förmåga att ta upp syre ur blodet. Den inflammatoriska bilden domineras av neutrofil inflammation och en annorlunda lymfocytbild än vid astma. En ökad mängd slemproducerande celler och djupare liggande körtlar är vanligt. Mekanismerna som ligger bakom utvecklingen vid KOL berörs i detalj i Appendix I.

KOL förekommer allmänt i industriländerna, speciellt bland män. KOL/kronisk bronkit är den femte mest allmänt förekommande kroniska sjukdomen i världen. I Finland har det beräknats att bland personer över 65 år så har 12 procent av männen och 2 procent av kvinnorna KOL. Aktuella svenska data talar för att 8 procent av befolkningen över 46 års

ålder har KOL [15]. I åldersgruppen 47–48 år var förekomsten av KOL hos icke-rökare 1 procent medan rökarna hade KOL i 5 procent. Bland 77-åringar var motsvarande siffror 5 respektive 43 procent.

Riskfaktorer och förekomst skiljer sig i utvecklingsländerna från dem i industriländerna, t ex är kvinnornas andel större i utvecklingsländerna. Bland kvinnor i Sverige ses också en ökande förekomst av KOL.

År 1996 var KOL den femte vanligaste dödsorsaken i hela världen, och den förväntas stiga till tredje plats i början av 2000-talet. Dödligheten varierar mycket mellan olika länder, vilket delvis beror på olika sätt att ställa diagnosen, men det är otvetydigt en mycket viktig orsak till förtida död. Från Figur 1 framgår att dödligheten i astma sjunkit påtagligt de senaste 10 åren medan den ökat påtagligt för KOL, mer för kvinnor som nu närmar sig männens dödstal.

Riskfaktorer

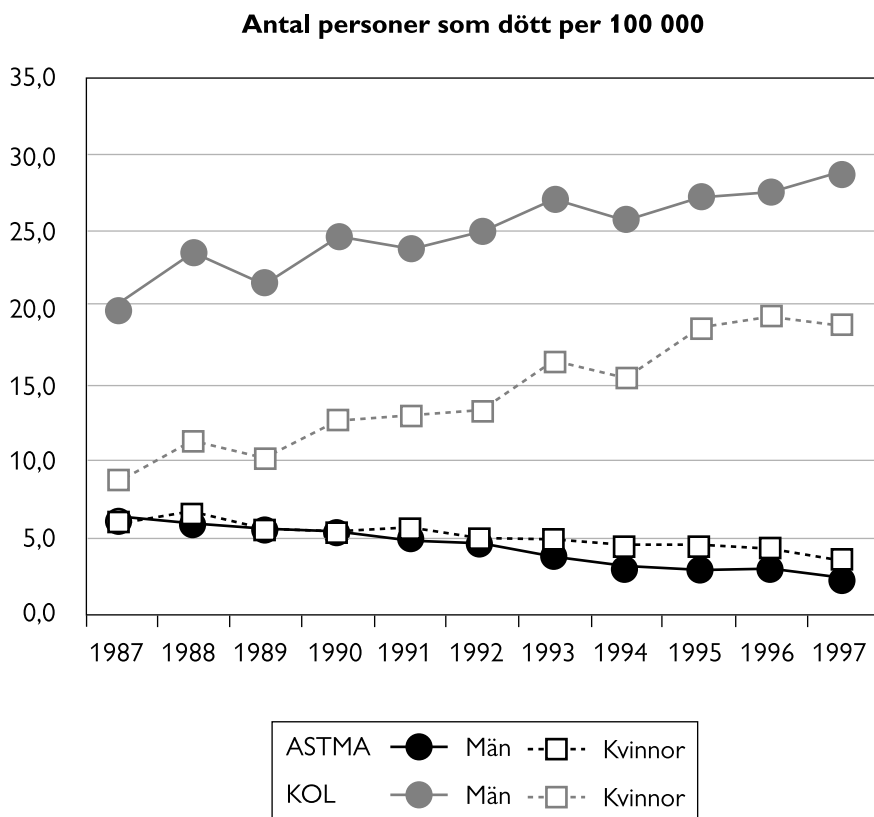
Det är i dag en allmänt accepterad uppfattning att tobaksrökning är en mycket viktig orsak till KOL. Redan vid början av 60-talet beskrev de amerikanska hälsovårdsmyndigheterna att tobaksrökning är den huvudsakliga orsaken till kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Tidigare uppgavs att bara en minoritet av alla rökare drabbas, men aktuella svenska och finska undersökningar visar att bland de rökare som uppnår hög ålder har nästan hälften utvecklat KOL [12,15]. Nittio procent av patienter med emfysem är rökare och dödligheten i KOL är ökad 10–12 gånger jämfört med en icke-rökare [25].

Yrkesmässig exponering för damm och rök ökar risken för KOL, särskilt hos rökare [18]. Orsakssamband har särskilt setts hos arbetare exponerade för olika sorters mineraldamm. Därutöver kan man se KOL hos personer som utsatts för höga nivåer av retande gaser.

Emfysem kan även uppstå till följd av en medfödd brist på enzymet α_1 -antitrypsin. Detta enzym skyddar äggviteämnena i lungblåsorna för nedbrytning, och en brist på detta enzym leder till en nedbrytning av lungblåsorna. Det är särskilt viktigt för personer med sådan enzymbrist att inte röka.

Luftföroreningars roll vid astma och KOL

Under senare år har det alltmer uppmärksammats att luftföroreningar som ozon (O_3), kvävedioxid (NO_2) och avgaspartiklar ger ökade besvär från luftvägarna, både hos friska och hos personer med luftvägssjukdomar [2,5,6,16,20]. Skadlig påverkan har varit mest uttalad hos personer med astma och KOL. Symtom, medicinförbrukning, akutmottagningsbesök och sjukhusvård korrelerar för dessa grupper tydligt med variationer i nivåerna av nämnda luftföroreningar. Sambanden är mest uttalade för luftföroreningar i form av partiklar. Det har även noterats att barn som bor nära högtrafikerade vägar har sämre lungfunktion och mer astma [17].



Figur 1 Antal personer per 100 000 invånare som avlidit i astma respektive KOL. (Underliggande dödsorsak astma = 493 i ICD-9 och J45-J46 i ICD-10, KOL= 490,491,492,496 i ICD-9 samt J40-J44 i ICD-10) [1].

Referenser

1. Epidemiologiskt centrum. Socialstyrelsen, 2000.
2. Air pollution of the Worlds Megacities. A report from the UN Environment Programme and WHO. Environment 1994; 36:5-37.
3. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? Am J Med 1999;107:580-87.
4. Blanc PD, Ellbjär S, Janson C, Norback D, Norrman E, Plaschke P, Torén K. Asthma-related work disability in Sweden. The impact of workplace exposures. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:2028-33.
5. Dockery DW, Speizer FE, Stram DO, Ware JH, Spengler JD, Ferris BG. Effects of inhalable particles on respiratory health of children. Am Rev Respir Dis 1989;139: 587-94.
6. Dockery DW, Arden Pope III C, Xiping X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. New Engl J Med 1993;329:1753-59.
7. Flodin U, Jonsson P, Ziegler J, Axelsson O. An epidemiologic study of bronchial asthma and smoking. Epidemiology 1995; 6:503-05.
8. Formgren H. Omfattningen av allergi och annan överkänslighet. Vetenskaplig kunskapssammanställning. Folkhälsoinstitutet 1994:18.
9. Formgren H. Omfattning av allergi och annan överkänslighet. Vetenskaplig kunskapssammanställning. Folkhälsoinstitutet 1998.
10. Greer JR, Abbey DE, Burchette RJ. Asthma related to occupational and ambient air pollutants in nonsmokers. J Occup Med 1993;35:909-15.
11. Hesselmar B. Increase of allergic diseases in schoolchildren: the significance of pets and other environmental components. Akademisk avhandling, Göteborg 2000.
12. Isoaho R, Puolijoki H, Huhti E, Kivela S, Laippala P, Tala E. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in elderly Finns. Respir Med 1994;88:571-80.
13. Larsson L. Incidence of asthma in Swedish teenagers: relation to sex and smoking habits. Thorax 1995;50:260-64.
14. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Lieblich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1222-28.
15. Lundbäck B, Jönsson E, Jonsson AC, Rönmark E, Lindström M, Lindberg A et al. Not fifteen, but fifty percent of smokers develop COPD - report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden studies. Eur Respir J 1999;14(30S):19.
16. Molfino NA, Wright SC et al. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. Lancet 1991;338:199-203.

17. Oosterlee-A; Drijver-M; Lebrete-E; Brunekreef-B. Chronic respiratory symptoms in children and adults living along streets with high traffic density. *Occup-Environ-Med*. 1996;53:241-7.
18. Oxman AD, Muir DC, Shannon HS, Stock SR, Hnizdo E, Lange HJ. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:38-48.
19. Pisati G, Baruffini A, Zedda S. Toluene diisocyanate induced asthma: outcome according to persistence or cessation of exposure. *Br J Ind Med* 1993;50:60-64.
20. Pope CA III, Dockery DW. Acute health effects of PM10 pollution on symptomatic and asymptomatic children. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1123-28.
21. Reijula K, Haahtela T, Klaukka T, Rantanen J. Incidence of occupational asthma and persistent asthma in young adults has increased in Finland. *Chest* 1996;110:58-61.
22. Rylander E, Pershagen G, Eriksson M, Bermann G. Parental smoking, urinary cotinine, and wheezing bronchitis in children. *Epidemiology* 1995;6:289-93.
23. Rönmark E, Lundbäck B, Jönsson E, Jonsson AC, Lindström M, Sandström T. Incidence of asthma in adults – report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Allergy* 1997;52:1071-78.
24. Rönmark E, Jönsson E, Lundbäck B. Remission of asthma in the middle aged and elderly: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden study. *Thorax* 1999;54:611-13.
25. Sherman CB. The health consequences of cigarette smoking. Pulmonary diseases. *Med Clin North Am* 1992;76:355-75.
26. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500-5.
27. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-12.
28. Torén K, BA Hermansson. Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population-based study of 15 813 adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:192-97.
29. Tredaniel J, Boffetta P, Saracci R, Hirsch A. Exposure to environmental tobacco smoke and adult non-neoplastic respiratory diseases. *Eur Respir J* 1994;7: 173-85.
30. Troisi RJ, Speizer FE, Rosner B, Trichopoulos D, Willett WC. Cigarette smoking and incidence of chronic bronchitis and asthma in women. *Chest* 1995;108: 1557-61.
31. Vesterinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Prospective study of asthma in relation to smoking habits among 14,729 adults. *Thorax* 1988;43:534-39.

Läkemedelsförskrivning och vårdutnyttjande

Förskrivning av läkemedel vid behandling av astma

Genom Diagnos–Receptundersökningen är det möjligt att redovisa hur läkarnas förskrivningen av läkemedel vid astma utvecklats under 80- och 90-talet. Figur 1 redovisar läkemedelsvalet vid astma under perioden 1987–1999. Som framgår av figuren blir summan mer än 100 procent, vilket beror på att varje patient behandlas med mer än ett läkemedel. Genomsnittligt har patienten 1,7 läkemedel. Fram till 1995 skedde en kraftig ökning i användningen av glukokortikoider för inhalation. Beta-stimulerare för inhalation har en stabil hög förskrivning. De senaste åren har några nya läkemedel tillkommit, dels antileukotriener, som under 1999 förskrevs till 2,4 procent av patienterna och dels kombinationspreparat med salmeterol och flutikason, som 1999 förskrevs till 3 procent av patienterna med astma.

Drygt hälften av läkarkontakterna för personer med astma skedde i studien hos allmänläkare. Det var lika många män som kvinnor med astmadiagnos i denna studie, cirka en tredjedel var under 20 år, en femtedel över 65 år.

Motsvarande uppgifter för behandling av KOL redovisas inte här eftersom begreppet KOL inte varit distinkt definierat tidigare och det därför är oklart hur det som i dag definieras som KOL redovisats tidigare.

Försäljning av läkemedel för behandling av astma och andra lungsjukdomar

Användningen av läkemedel för behandling av astma och andra lungsjukdomar redovisas som försäljning från apoteket, vilket inte alltid är samma sak som det som förskrivs av läkare. Läkemedlen i denna grupp används dessutom inte bara för astma. Under året 1999 avsåg tre fjärde-

delar av förskrivningarna av beta-2-stimulerare för inhalation astma, 13 procent KOL och 12 procent övriga lungsjukdomar.

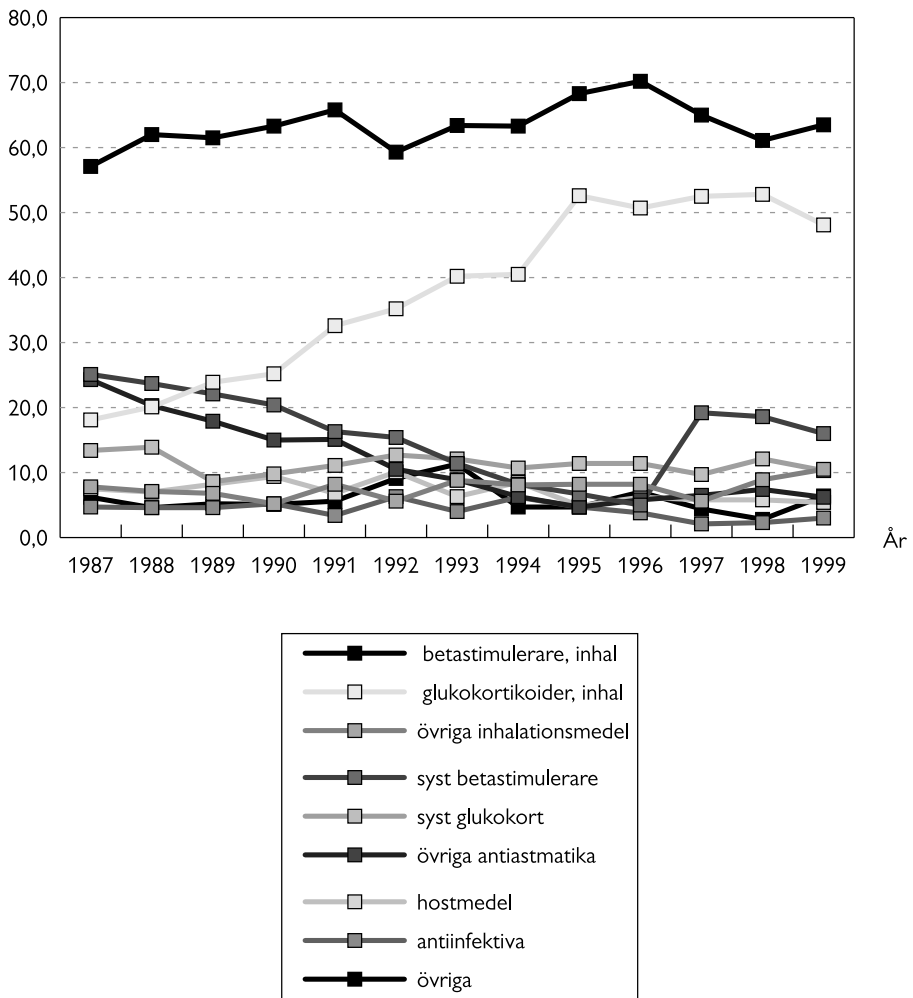
Läkemedel för behandling av astma och andra lungsjukdomar (anti-astmatika, läkemedelsgrupp R03 i ATC) försåldes år 1988 mot recept för cirka 400 mkr för att kring mitten av 90-talet plana ut på cirka 1 000 mkr. År 1999 försåldes dessa läkemedel mot recept för 1 105 mkr, en uppgång från föregående år med 74 mkr. Ökningen ser ut att fortsätta under år 2000.

Sjukhusvård vid astma och KOL

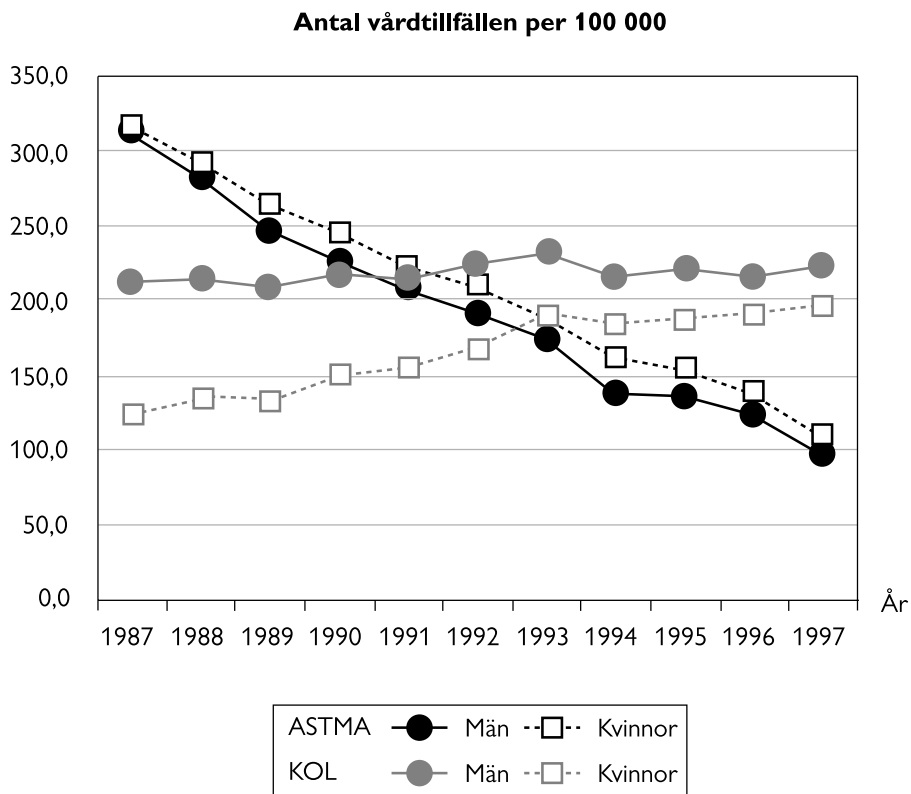
Sedan 1987 har antalet vårdtillfällen pga astma minskat till cirka en tredjedel. Inga skillnader föreligger mellan kvinnor och män (Figur 2) [2]. Medan sjukhusinläggningarna tycks oförändrade för män med KOL har kvinnor med KOL knappt fördubblat antalet vårdtillfällen under de senaste 10 åren.

Under samma 10-årsperiod har totala antalet vård dagar för behandling av astma minskat till en fjärdedel för både män och kvinnor (Figur 3). Antalet vård dagar pga KOL har ungefärligen halverats. Med tanke på att antalet vårdtillfällen till följd av KOL inte har minskat så betyder detta att medelvårdtiden för patienterna förkortats påtagligt under perioden. Från Figur 4 framgår det tydligt att KOL är den äldre människans sjukdom med nästan all sjukhusvård hos de som är över 65 år.

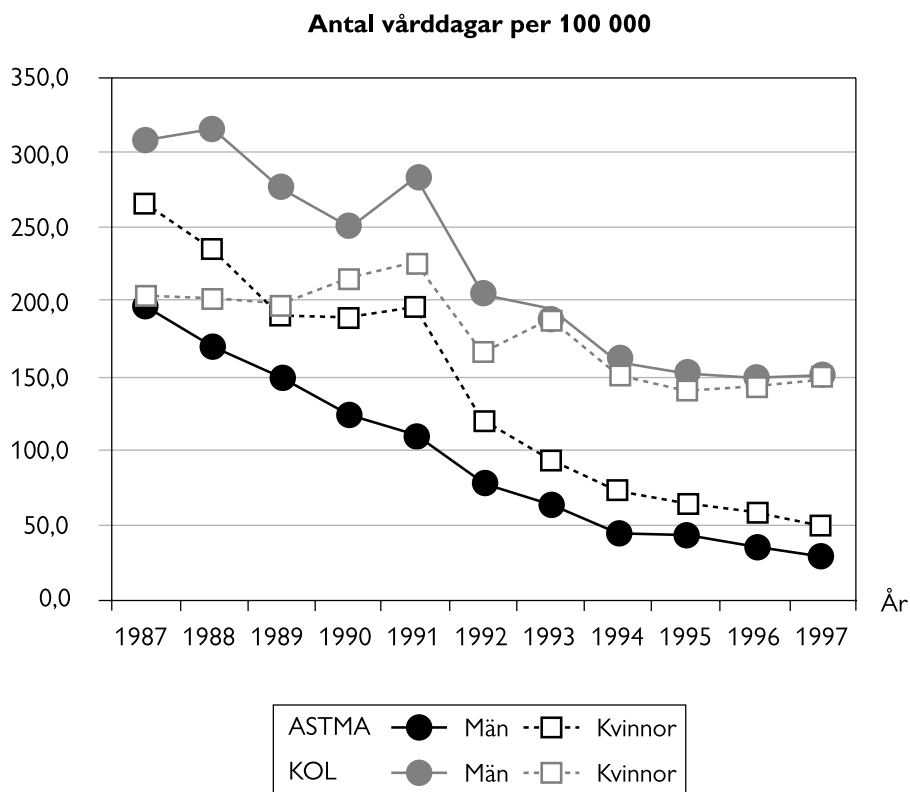
Procentuell andel av läkemedelsbehandlade patienter



Figur 1 Läkemedelsförskrivning vid astma.

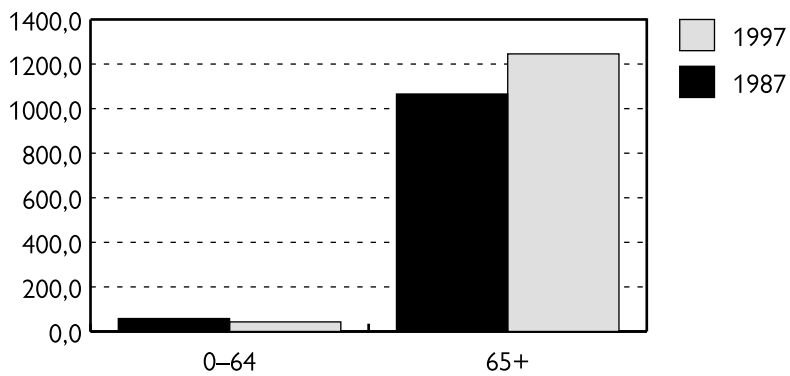


Figur 2 Antalet vårdtillfällen för astma respektive KOL hos män och kvinnor mellan 1987 och 1997. (Huvuddiagnos astma = 493 i ICD-9 och J45–J46 i ICD-10, KOL= 490,491,492,496 i ICD-9 samt J40–J44 i ICD-10) [2].

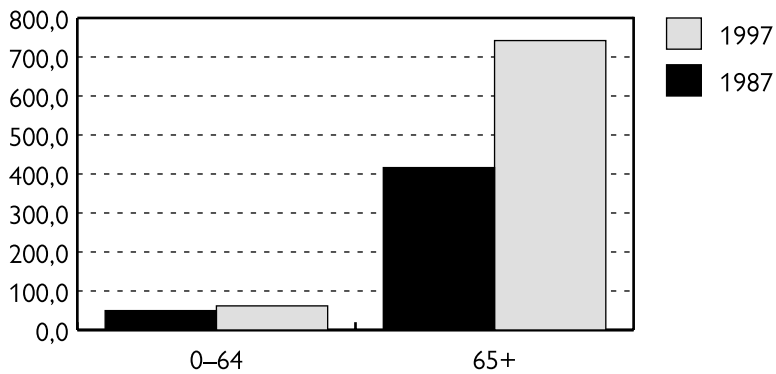


Figur 3 Antalet vård dagar för astma respektive KOL hos män och kvinnor mellan 1987 och 1997 [2]. Se i övrigt Figur 2.

Antal vårdtillfällen per 100 000, KOL m m, män



Antal vårdtillfällen per 100 000, KOL m m, kvinnor



Figur 4 Antal vårdtillfällen för behandling av KOL hos patienter under respektive över 65 års ålder, män respektive kvinnor [2].

Referenser

1. Diagnos-Receptundersökningen. Svensk läkemedelsstatistik, Apoteket AB 1987-1999.
2. Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen, 2000.

2 Metoder att behandla astma och KOL – en systematisk kunskapssammanställning

- 2.1 Sekundärprevention
- 2.2 Rökstopp
- 2.3 Fysisk träning och patientutbildning
- 2.4 Strukturerad astmaverksamhet i primärvård
("astmamottagningar")
- 2.5 Metoder för att påverka patientens följsamhet
till behandling
- 2.6 Psykologisk behandling
- 2.7 Alternativmedicin
- 2.8 Kostbehandling
- 2.9 Klimatvård
- 2.10 Beta-2-stimulerare och antikolinergika
- 2.11 Teofyllin
- 2.12 Glukokortikoider
- 2.13 Kromoglikat
- 2.14 Antileukotriener
- 2.15 Antihistaminer
- 2.16 Hostmedel vid kronisk bronkit
- 2.17 Immunsuppression
- 2.18 Specifik immunterapi med allergenextrakt
- 2.19 Antibiotika vid kronisk bronkit
- 2.20 Oxygenbehandling och annan hemsjukvård
- 2.21 Hjärt-kärlläkemedel vid KOL
- 2.22 Volymreducerande kirurgi vid emfysem
- 2.23 Refluxbehandling
- 2.24 Antioxidanter

2.1 Sekundärprevention

Slutsatser

- Kvalstersanering kan sannolikt reducera förekomsten astmasymtom hos kvalsterallergiska personer med astma (3).
- Intervention med luftrenare vid astma har inte någon påvisad effekt (1).
- Underlaget är bristfälligt för bedömning av effekten av beteendeterapeutiska program riktade mot rökande föräldrar på symtom hos barn med astma (4).
- Underlag saknas för värdering av övriga sekundärpreventiva åtgärder vid astma och KOL (4).

Bakgrund

Sekundär prevention innebär åtgärder för att förhindra eller minska symtom eller försämring av sjukdomen hos personer som redan har astma eller KOL. Detta ska skiljas från primärprevention som berör möjligheten att förhindra sjukdomen att bryta ut hos friska personer. Gruppens uppdrag omfattade inte primär prevention. Sekundärpreventiva åtgärder har i förvånansvärt liten omfattning testats inom ramen för randomiserade och kontrollerade kliniska studier. Det saknas t ex tillförlitliga utvärderingar av huruvida minskad exponering för pälsdjurallergen, yttre luftföroreningar, kyla m m har positiv effekt på symtom eller livskvalitet vid astma eller KOL. Vissa åtgärder kan dock vara närmast omöjliga (och olämpliga) att utvärdera med randomiserade och kontrollerade studier, t ex omplacering av personer som utvecklat yrkesastma. Det finns flera okontrollerade studier som övertygande visar att om personer med yrkesastma omplaceras på ett tidigt stadium, så får deras sjukdom en gynnsam utveckling. I många fall kan sjukdomen t o m läka ut fullständigt. Avseende kvalstersanering, luftrenare och reduktion av miljötabaksrök finns dock studier som uppfyller våra kvalitetskrav och dessa kommer att utvärderas i följande avsnitt.

Luftrenare

Sedan lång tid tillbaka har det varit känt att damm i bostaden kan ge upphov till allergier och många försök har gjorts för att minska allergierna genom att utnyttja elektrostatiske filter och avjoniserare. Redan 1936 beskrevs i en öppen studie att elektrostatiske luftrenare minskade antalet allergiska symtom. Elektrostatiske filter reducerar dammningen med cirka 50–90 procent. En stor nackdel är att dessa filter avger ozon varvid gällande gränsvärden kan överskridas [1]. Under 1970-talet utvecklades högeffektiva partikelreducerande filter (HEPA – high efficiency particulate air type filter), som reducerar antalet partiklar större än 0,3 µm med 99,97 procent.

Kvalster som sjukdomsorsak

I början av 1960-talet beskrev en holländsk forskare att det fanns kvalster i bostadsdamm och senare har det visats att ett av de viktigaste allergenerna i husdamm är just olika typer av kvalsterallergen. Kvalster tillhör gruppen spindeldjur och är nära släkt med skabb.

Förekomsten av kvalster skattas som mängden kvalsterallergen per gram insamlat damm från bostaden och mängder under 0,2 µg/g damm brukar anses som en låg nivå. Kvalster trivs vid hög luftfuktighet, varför de inomhus främst finns i sängmadrasser. Det finns också en årstidsvariation där kvalstermängderna är högst på sensommar och höst. Dammkvalster förekommer över hela världen, i synnerhet i fuktiga och varma områden. Till exempel i Sydney i Australien förekommer i nästan samtliga bostäder nivåer av kvalster överstigande 10 µg/g damm. I Sverige har vi internationellt sett låga nivåer. Förekomst av dammkvalster är störst i södra och sydvästra delen av landet.

Det anses att exponering för dammkvalster ökar risken för att utveckla en kvalsterallergi. Hos barn i sex olika regioner i New South Wales i Australien samvarierade mängden dammkvalster i sängarna och förekomsten av antikroppar mot kvalster. Mängden dammkvalster varierade mellan 0,7 och 47,8 µg/g damm. I Stockholm hade barn som var allergiska mot dammkvalster högre mängder dammkvalster i sina sängar än

barn som inte var allergiska. Risken att bli allergisk mot dammkvalster ökar med ökande kvalstermängder. Det förefaller dock finnas ett tak vid cirka 10 µg/g damm. Vid högre nivåer ökar inte benägenheten för kvalsterallergi med ökande kvalstermängder i lika hög grad som vid nivåer under 10 µg/g damm [22].

Även risken att utveckla astma ökar med större exponering för dammkvalster, vilket första gången beskrevs av en dansk forskare. I en brittisk studie hade barn med allergisk benägenhet en femfaldigt ökad risk att utveckla astma om de vid ett års ålder hade exponerats för kvalsternivåer överstigande 10 µg/g damm. Risken för astma ökar med ökande kvalstermängder, och det anses att risken är förhöjd vid nivåer överstigande 2 µg/g damm [20].

Under senare år har också flera undersökningar visat att förekomst inomhus (i skola eller hemmiljö) av allergen från pälsdjur, t ex katt eller hund, kan vara en orsak till astmasymtom.

Är kvalstersanering en effektiv behandling mot astma – en omdiskuterad metaanalys

Under årens lopp har ett flertal metoder introducerats för att reducera mängden kvalster och/eller kvalsterallergen i bostaden. Använda metoder har varit luftrenare, kvalstertäta madrasskydd och kvalsterdödande och/eller allergenförstörande kemikalier (acaricider).

År 1998 publicerades från det Nordiska Cochrane Centret i Köpenhamn en metaanalys om effekten av kvalstersanering hos personer med astma och positivt pricktest mot kvalster [11]. Fram till 1996 fann man 23 publicerade randomiserade kontrollerade studier (22 artiklar). På grund av studiernas varierande uppläggning valde man att presentera studiernas effektmått på ett likartat vis. Kontinuerliga variabler, som t ex PEF, lungfunktion och symtompöäng presenterades som standardiserad effektstorlek (se Appendix II c). Astmasymtom skattades som det antal personer vars astma hade förbättrats och beträffande läkemedelsförbrukning presenterades enbart data om luftrörsvidgande behandling.

Man utgick från den längsta presenterade uppföljningstiden. Sex studier studerade kemiska metoder, 13 fysikaliska metoder (madrasskydd och/eller luftfilter) och i fyra studier kombinerades olika metoder.

I de sju studier där effekten på astmasymtom hade analyserats framkom ingen effekt av behandlingen. Behandlingen hade heller ingen effekt på PEF, lungfunktion och bronkiell metakolinkänslighet. Avseende kemiska metoder så var placebo signifikant bättre än behandlingen i sig. Författarna drog slutsatsen att kvalstersanering inte har någon dokumenterad effekt, att framtida studier måste vara stora och att dessa studier måste inkludera saneringsmetoder med dokumenterad effekt.

Denna studie väckte en viss debatt, bl a kritiserades urvalet och tolkningen av studierna. Författarna har emellertid genmält att de strikt hållit sig till randomiserade och kontrollerade studier, och att de inte heller granskat kongressammanfattningar. Dessutom har de på nätet publicerat ett omfattande underlag om varför studier har inkluderats eller exkluderats.

En relevant kritik har emellertid varit att författarna borde tagit hänsyn till om någon dokumenterad reduktion av exponeringen uppnåddes. Detta har man kortfattat redovisat i slutet av sitt arbete. Man redovisar sex studier där man studerat PEF utan att se någon effekt av kvalstersanering.

Miljötabaksrök

Barn som genom föräldrarnas rökning utsätts för miljötabaksrök har en högre risk för astma och mer astmasymtom. Vad gäller vuxna är kunskapsläget mer oklart. Ämnet berörs mer i Kapitel 1, Förekomst och orsaker till astma och KOL.

Syfte

Denna analys syftar till att analysera effekten av kvalstersanering, luftrenare, personliga dammfiltermasker och minskad miljötabaksrök. Beträffande kvalster har analysen inriktats på studier med dokumenterad ex-

poneringsreduktion och kompletterats med studier som publicerats efter 1996.

Metod

Studierna hämtades dels från den publicerade metaanalysen [11], dels från sökning i Medline från 1966 på "lung diseases", "obstructive or expiratory asthma or respiratory hypersensitivity/prevention and control" samt "smoking/prevention and control". I den slutliga granskningen eftersträvade vi att inkludera endast randomiserade och kontrollerade studier av personer med astma eller KOL och med en varaktighet på minst tre månader. Vi krävde också att effekten av den studerade behandlingen skulle redovisas med mått som är viktiga för personen med astma såsom livskvalitet, symtom, försämringar i sjukdomen eller dödlighet. Först när vi inte kunnat identifiera sådana vetenskapliga rapporter har vi valt att granska studier med kortare behandlingstid eller som redovisar mindre patientrelaterade effekter såsom lungfunktion. För detta avsnitt krävde vi också att interventionen resulterade i en signifikant exponeringsreduktion.

Beträffande kvalster bidrog metaanalysen med 22 studier för perioden t o m 1996 och Medline-sökningen resulterade i ytterligare en studie [5] utöver vad som redovisats i metaanalysen. Efter 1996 fann vi två studier [3,13]. En tredje studie exkluderades då resultaten inte gick att tolka [12].

För studierna om kvalstersanering krävde vi dessutom att samtliga personer hade positiva allergitest mot kvalster samt att det förelåg en statistiskt säkerställd större reduktion av kvalstermängderna i interventionsgruppen med hänsyn taget till den förändring som också skedde i kontrollgruppen. I många studier har man överhuvudtaget inte mätt kvalsterexponeringen, men det är värt att notera att sex studier exkluderats just pga att det saknades en säkerställd skillnad i kvalsterreduktion mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. Det vill säga i studierna förelåg en exponeringsreduktion både i interventionsgruppen och i kontrollgruppen [3,5,6,7,10,22]. Fyra studier som utelämnats hade visserligen en säkerställd kvalsterreduktion, men saknade något av våra

definierade primära effektmått [8,13,14,21]. Med dessa krav kan vi slutligen redovisa fem studier avseende kvalstersanering, tre på barn [4,9,32] och två på vuxna [16,30].

Fem studier om luftrenare kom från Cochraneöversikten [2,23,31,32,33]. Därutöver återfanns sju studier i Medline. Två studier exkluderades då patienterna endast hade hösnuva. Vi redovisar nio studier avseende luftrenare [2,18,24,25,27,28,31,32,33] och en uteslöts då den endast redovisade PEF-värden [23].

Beträffande personlig skyddsmask fann vi sex studier i Medline, tre stycken som behandlade köld och fukt och tre om olika yrkesexponeringar. Två studier var randomiserade och kontrollerade [19,26]. Vi identifierade endast en randomiserad och kontrollerad studie avseende åtgärder för att minska astmasymtom hos barn genom att reducera miljötabaksrök, redovisad i två arbeten [15,29]. Endast en studie avseende personlig skyddsmask kunde inkluderas [19] och en uteslöts då den endast redovisade lungfunktion [26]. Vi fann inga studier avseende sanering av pälsdjursallergen och astma som uppfyllde inklusionskraven.

Resultat

Effekter av kvalstersanering

Tre studier visar en effekt av kvalstersanering [4,9,30] (Tabell 1). Två studier var på barn [4,9] och en på vuxna [30]. I en studie användes madrasskydd [30], i en användes kvalsterdödande kemikalier [9] och i en studie användes båda delarna [4]. Alla tre studierna noterade en påtaglig reduktion av kvalsterallergen som dock var signifikant större i den behandlade gruppen än i kontrollgruppen.

I en studie från Israel ledde interventionen till färre dagliga astmabesvär och minskad svårighetsgrad av astmasjukdomen (klassad både av patienten och läkare) [9]. En studie från Bristol visade en reduktion av astmasymtom och medicinbehov hos den behandlade gruppen [4]. Slutligen hade i en studie från Liverpool interventionsgruppen en signifikant förbättring av symtompoäng liksom en reduktion av medicinbehovet [30]. Båda studierna indikerade viss förbättring av lungfunktionen.

Två studier visade ingen effekt. I en av dessa utnyttjades avjonisering av luft [32]. Detta är en omdiskuterad metod som inte kan rekommenderas. Flera studier har visat att avjoniseringsaggregat avger ozon i sådana nivåer att gällande gränsvärden överskrids. I den andra studien analyserades effekten av att implementera råd om kvalstersanering jämfört med ”vanlig” rådgivning [16]. I bägge grupper sågs en reduktion av kvalsterallergen, signifikant mer i sovrummet i interventionsgruppen. Symtomen minskade lika mycket i båda grupperna.

I de flesta av de studier som slutligen inkluderades finner man en påtaglig reduktion av exponeringen för kvalster både i behandlingsgruppen och kontrollgruppen. Detta är sannolikt en viktig förklaring till att många studier (även bland de vi uteslöt) inte lyckades visa någon effekt av åtgärderna, eftersom det inte föreligger någon skillnad i exponering mellan grupperna. I alla studier får både interventions- och kontrollgrupp en allmän rådgivning om kvalster. Sannolikt introducerar detta i sig ett förändrat beteende hos de studerade personerna, vilket leder till en kvalsterreduktion i bägge grupperna. Att detta fenomen förekommer framgår ju också av den ”negativa” rådgivningsstudien [15]. Samma fenomen ses även i de tre inkluderade positiva studierna, även om man där lyckades få en signifikant bättre kvalsterreduktion i interventionsgruppen än i kontrollgruppen.

Således talar tre väljorda studier för en effekt av kvalstersanering och de två negativa studierna förser oss inte med några tungt vägande fakta som talar däremot.

Effekter av luftrenare

Av nio granskade studier har inte någon studie redovisat signifikanta förbättringar av astmasymtom vid användande av luftrenare (Tabell 2). I två studier har det påvisats signifikant minskning av medicinbehovet under filterperioden.

Effekt av friskluftsmask

Jämfört med en konventionell ansiktsmask kunde inga säkra effekter påvisas vid användning av friskluftsmask (Tabell 3).

Effekter av reducerad exponering för miljötobaksrök hos barn och ungdom med astma

Utifrån observationsstudier och enkla interventionsstudier utan kontrollgrupper har det hävdats att minskning av föräldrarnas rökning leder till förbättringar i barnens astma, men en aktuell systematisk översikt drog slutsatsen att frågan inte är besvarad eller kan besvaras med dessa forskningsmetoder.

Amerikanska barnläkare och beteendevetare genomförde en mycket ambitiös studie vid fyra barnallergimottagningar för att minska det astmatiska barnets exponering för tobaksrök i hemmet [15,29]. Sjuttio-nio familjer med minst en rökande förälder och ett astmatiskt barn randomiserades till antingen ett beteendeterapeutiskt program under sex månader, enbart monitorering av nikotin i luften i hemmet eller sedvanlig behandling. Programmet utvärderades efter 12 och 30 månader och expositionen för miljötobaksrök beräknades utifrån föräldrarnas dagböcker samt två veckors mätning av nikotin i luften.

Den objektiva valideringen med nikotinmätning kunde inte påvisa någon minskning men den kalkylerade expositionen för miljötobaksrök minskade med 75 procent i interventionsgruppen. Barnets astma som värderades utifrån två veckors symtomdagböcker minskade med cirka 25 procent i familjerna som genomgått det beteendeterapeutiska programmet medan symtomen ökade med cirka 30 procent i kontrollgrupperna ($p = 0,07$). Studien indikerar att åtgärder riktade mot föräldrarnas rökning kan leda till förbättringar i barnets astma men ytterligare studier krävs och speciellt behövs metoder utprovade i Sverige.

Att det krävs intensiva insatser för att förmå föräldrar att sluta röka, även om deras barn har astma, visas i en skotsk studie [17]. En grupp på 435 familjer med rökande föräldrar till barn med astma randomiserades till sedvanliga allmänna samtal om rökning eller till en längre diskussion om passiv rökning, råd om hur de skulle sluta röka, samt att om detta inte gick fick de råd att röka utomhus. Efter ett år hade 7 av 213 föräldrar i interventionsgruppen slutat röka jämfört med 2 av 222 bland kontroller-na, en skillnad som inte var signifikant. Barnens symtom studerades inte.

Forskningsbehov

Effekten av kvalstersanering bör undersökas i större studier. I dessa studier bör interventionen vara madrasskydd, en intervention som i dag är relativt vanligt förekommande. Dessutom måste studierna innefatta exponeringsmätningar av kvalster- och pälsdjursallergen.

Det är väsentligt att undersöka om sanering av pälsdjursallergen har någon effekt på astma.

Tabell 1 Effekter av kvalstersanering. Alla studier är randomiserade och kontrollerade studier, och endast personer med astma och positiva allergitest mot kvalster är inkluderade.

Författare, år	Ref. nr	Population	Intervention	Upp-följning
Carswell, 1996	4	22 (i) 25 (k) Medelålder 9,9 år	Bensylbensoat + madrass-skydd jämfört med krit-pulver och placeboskydd	6 mån
Geller-Bernstein, 1995	9	17 (i) 15 (k) 4–12 år	Sprayning med Acardust, en pyrethroid, 0 och 3 mån Placebo gavs på identiskt vis	6 mån
Huss, 1992	16	26 (i) 26 (k)	Intensifierad instruktion, inkl råd om madrassskydd, tvätt, ta bort mattor och fuktkontroll. Kontroller fick konventionell rådgivning	3 mån

Analystyp Effektmått	Resultat	Kommentar
I madrass Interventionsgruppen reducerade med 100% vs 53% hos placebo	Symtom ($p<0,05$) 0 mån 90% vs 90% 6 mån 60% vs 95% Luftrörsvidgare ($p<0,05$) 6 mån 17% vs 54%	
0 mån: 10 µg/g vs 6 µg/g 3 mån 4,8 µg/g vs 2,7 µg/g 6 mån 4,2 µg/g vs 3,0 µg/g	Daglig påverkan ($p=0,001$) 0 mån; 1,2 vs 0,94 6 mån; 0,13 vs 0,27 Självs kattad svårighetsgrad ($p=0,04$) 0 mån 35 vs 30 6 mån 5 vs 7 Pip i bröstet ($p>0,05$) 0 mån 1,9 vs 2,1 6 mån 0,67 vs 0,73	Studien visar en expo- neringsreduktion i bägge grupper, liksom en förbättring av symtom i bägge grupperna. Förbätt- ringen i behandlings- gruppen är dock signifikant, även om man tar hänsyn till placeboeffekt
0 mån 6,5 (i) vs 3,1 µg/g (k) 3 mån 2,2 (i) vs 3,1 µg/g (k) $p=0,004$	Symtom (NS) 0 mån 13 (i) vs 16 (k) 3 mån 9 (i) vs 13 (k)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Population	Intervention	Upp- följning
Walshaw, 1986	30	15 (i) 15 (k) Vuxna	Madrasskydd. Linoleum- matta i sovrum. Regel- bunden dammsugning. Inga växter i sovrum. Stängda dörrar till badrum och kök. Hos kontroller inga åtgärder	12 mån
Warner, 1993	32	20 barn (3–11 år) Cross-over	Joniserare (aktiv eller placebo)	6 v

i = interventionsgrupp, k = kontrollgrupp.

Analystyp Effektmått	Resultat	Kommentar
I madrass (log kvalster/m ²) 0 mån 2 000 vs 900 4 mån 10 vs 800 12 mån 10 vs 700	Symtom 0 mån 1,5 vs 2,5 (p>0,05) 12 mån 3,5 vs 2,1 (p<0,05)	Ju högre poäng, desto färre symtom
Signifikant minskning (p<0,0001) av luft- halten av kvalsterantigen	Nattliga pip, ns 0,19 (i) vs 0,20 (k) Pip på dagen, ns 0,20 (i) vs 0,19 (k) Nattlig hosta (p=0,055) 0,43 (i) vs 0,14 (k)	Ingen etablerad inter- vention. Senare studier har visat att joniserare avger ozon. Kan förklara den nattliga hostan

Tabell 2 Effekter av luftrenare. Alla studier är randomiserade, kontrollerade studier, och endast personer med astma är inkluderade.

Författare, år	Ref. nr	Population	Intervention
Antonicelli, 1991	2	9 pat, 10–28 år. Icke-rökare och pos pricktest mot kvalster. Cross-over	Partikelfilter (HEPA) i sovrum, jmf med endast städning
Kjellman, 1975	18	13 barn Cross-over	Partikelfilter (HEPA) + kontrollfilter
Nogrady, 1983	24	19 vuxna, 10 män med astma	Jongenerator + placebogenerator
Scherr, 1977	25	62 barn som bodde i husvagn på astmaläger. Husvagnarna randomiserades till olika grupper. Cross-over	Partikelfilter (HEPA) + jmf med endast städning
Taudorf, 1982	27	13 vuxna, 21–59 år, 20 från början. Cross-over	Elektrostatiskt filter, med och utan påslagen spänning
Warburton, 1994	31	12 barn, 13 från början. Pos pricktest mot kvalster Cross-over	Partikelfilter (HEPA) + kontrollfilter i vardagsrum

Uppföljning	Resultat	Kommentar
8 + 8 v	Ingen signifikant skillnad i symtom	
12 mån	Ingen skillnad mellan nattsymtom (0,59 (i) vs 0,63 hos kontroller) och dagsymtom (0,63 (i) vs 0,56 hos kontroller)	
8 v + 8 v	Ingen skillnad i symtom-poäng eller medicinbehov	Ingen skillnad i dammnivå mellan intervention och placebo
Hela sommaren Attack-skala Partikelfilter (HEPA) + kontrollfilter	7,9 vs 7,7	Författarna menade att hos kontroller fanns en effekt i början av sommaren, 4,8 vs 8,8 hos kontroller
6 v	Under filterperioden minskade astmapoängen från 385 till 344 (ns), men en signifikant minskning av antalet inhalationer med beta-2, avgav ozon	Studien är blind och med "cross-over" teknik, men randomisering är inte särskilt omnämnt
4 v	VAS-skala för symtom visade ingen skillnad för hosta, pip eller andnöd. Ingen skillnad i användning av luftrörsvidgare	Studien ingår i kvalsteranalysen

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Population	Intervention
Verrall, 1988	28	13 personer med astma, 16 från början. Pos prick- test mot kvalster. Cross-over	Partikelfilter (HEPA) + körning utan filter
Warner, 1993	32	14 barn, 20 från början. (3–11 år). Cross-over Pos pricktest mot kvalster	Joniserare (aktiv och placebo)
Zwemer, 1973	33	12 barn, 18 från början. Pos pricktest mot kvalster Cross-over	Partikelfilter (HEPA) + kontrollfilter

HEPA = High-efficiency particulate air filter, ns = ingen signifikant skillnad

Tabell 3 Effekter av personlig skyddsmask. Studien är randomiserad och kontrollerad, och endast personer med astma är inkluderade.

Författare, år	Ref. nr	Population	Intervention
Kongerud, 1991	19	19 arbetare på aluminium smältverk med arbetsrela- terad astma, 26 från början	Friskluftsmask jämfört med konventionell ansikts- mask

Uppföljning	Resultat	Kommentar
12 v	Ingen skillnad i antal symtomfria dagar eller svårighetsgrad. Filter hade signifikant mindre medicinanvändning	
6 v	Nattliga pip, ns 0,19 (i) vs 0,20 (k) Pip på dagen, ns 0,20 (i) vs 0,19 (k) Nattlig hosta (p=0,055) 0,43 (i) vs 0,14 (k)	Senare studier har visat att joniserare avger ozon. Kan förklara den nattliga hostan. Studien ingår även i kvalsteranalysen
4 v	140 nätter med obruten sömn vs 45 nätter hos kontroller (p<0,05)	

Uppföljning	Resultat	Kommentar
2 + 2 v	Symtompöäng 2,0 vs 1,7 under kontrollperioden, p=0,38	PEF förbättrades signifikant med friskluftshjälm

Tabell 4 Effekt av reduktion av miljötobaksrök vid astma hos barn.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patient-population	Intervention
Hovell, 1994 Wahlgren, 1997	15 29	RCT, multicenter 4 barnallergolog- mottagningar	Familjer med ≥ 1 rökande förälder samt ett barn (6–17 år) med astma 11 år, 50% pojkar	I. Förälder + barn rådgivningsmöten under 6 mån, beteendeterapeutiska interventioner (31) K1. Monitorering (28) K2. Sedvanlig behandling (32) Efter 12 månader fick samtliga skriftlig + muntlig info om astma och ETS

ETS = enviromental tobacco smoke, I = intervention, K = kontrollgrupp

Uppföljningstid Validering	Effektmått	Resultat (95%)
Kvartalsvis, till ett år. Därefter uppföljning efter totalt 30 månader	a) Minskning av symtom b) Kalkylerad minskad exposition för ETS c) Nikotinmät- ningar	a) Efter ett år ingen skillnad, efter 30 mån: I. -0,4; K2. +0,4; $p=0,07$ b) Efter ett år: I. 75%, K1. 25%, K2. 33%; $p<0,01$ 6 mån–30 mån: I. 0%, K1. 66%, K2. 25%
Expositionsvärdering och symtom med dagbok samt nikotin- monitor i hemmet		
Symtom senaste 2 v från 0 (inga) till 4 (svåra)		

Referenser

1. Akademiet for tekniske videnskaber, Svejsecentralen. Undersøgelse av ozonemissionen for Norske elektrofiltre. Rapport 60-40 50 380, 1977.
2. Antonicelli L, Bilo MB, Pucci S, Schou C, Bonifazi F. Efficacy of an air-cleaning device equipped with a high efficiency particulate air filter in house dust mite respiratory allergy. *Allergy* 1991;46:594-600.
3. Bahir A, Goldberg A, Mekori YA, Confino-Cohen R, Morag H, Rosen Y et al. Continuous avoidance measures with or without acaricide in dust mite-allergic asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:506-12.
4. Carswell F, Birmingham K, Oliver J, Crewes A, Weeks J. The respiratory effects of reduction of mite allergen in the bedrooms of asthmatic children – a double-blind controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1996;26:386-96.
5. Chang JH, Becker A, Ferguson A, Manfreda J, Simons E, Chan H et al. Effect of application of benzyl benzoate on house dust mite allergen levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:187-90.
6. Dietemann A, Bessot JC, Hoyet C, Ott M, Verot A, Pauli G. A double-blind, placebo controlled trial of solidified benzyl benzoate applied in dwellings of asthmatic patients sensitive to mites: clinical efficacy and effect on mite allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:738-46.
7. Dorward AJ, Colloff MJ, MacKay NS, McSharry C, Thomson NC. Effect of house dust mite avoidance measures on adult atopic asthma. *Thorax* 1988;43:98-102.
8. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buetter P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:135-38.
9. Geller-Bernstein C, Pibourdin JM, Dornelas A, Fondarai J. Efficacy of the acaricide: a cardust for the prevention of asthma and rhinitis due to dust mite allergy in children. *Allerg Immunol (Paris)* 1995;27:147-54.
10. Gillies DR, Littlewood JM, Sarsfield JK. Controlled trial of house dust mite avoidance in children with mild to moderate asthma. *Clin Allergy* 1987;17:105-11.
11. Gøtzsche P, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998;317:1105-10.
12. Hayden ML, Perzanowski BS, Matheson L, Scott P, Call RS, Platts-Mills TA. Dust mite allergen avoidance in the treatment of hospitalised children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:437-42.
13. van der Heide S, Kauffman HF, Dubois AE, Monchy JG. Allergen reduction measures in houses of allergic asthmatic patients: effects of air-cleaners and allergen-impermeable mattress covers. *Eur Respir J* 1997;10:1217-23.

14. van der Heide S, Kaufmann HF, Dubois AE, de Monchy JG. Allergen-avoidance measures in homes of house-dust-mite-allergic asthmatic patients: effects of acaricides and mattress encasings. *Allergy* 1997;52:921-27.
15. Hovell MF, Meltzer SB, Zakarian JM, Wahlgren DR, Emerson JA, Hofstetter CR et al. Reduction of environmental tobacco smoke exposure among asthmatic children: a controlled trial. *Chest* 1994;106: 440-46.
16. Huss K, Squire EN Jr, Carpenter GB, Smith LJ, Huss RW, Salata K et al. Effective education of adults with asthma who are allergic to dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:836-43.
17. Irvine L, Crombie IK, Clark RA, Slane PW, Feyerabend C, Goodman KE, Cater JJ. Advising parents of asthmatic children on passive smoking: randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318:1456-59.
18. Kjellman NM, Odelram H. Värde av luftrenare vid behandling av barn med astma. *Läkartidningen* 1975;72:4991-93.
19. Kongerud J, Rambjør Ø. The influence of the helmet respirator on peak flow rate in aluminum potroom. *Am Ind Hyg Assoc J* 1991;52:243-48.
20. Korsgaard J. House-dust mites and asthma. A review on house-dust mites as a domestic factor for mite asthma. *Allergy* 1998;53:77-83.
21. Manjra A, Berman D, Toerien A, Weinberg EG, Potter PC. The effects of a single treatment of an acaricide, Acarosan, and a detergent, Metsan, on Der p 1 allergen levels in the carpets and mattresses of asthmatic children. *S Afr Med J* 1994;84: 278-80.
22. Marks GB, Tovey ER, Green W, Shearer M, Salome CM, Woolcock AJ. House dust mite allergen avoidance: a randomised controlled trial of surface chemical treatment and encasement of bedding. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1078-83.
23. Mitchell EA, Elliott RB. Controlled trial of an electrostatic precipitator in childhood asthma. *Lancet* 1980;2:559-61.
24. Nogady SG, Furnass SB. Ionisers in the management of bronchial asthma. *Thorax* 1983;38:919-22.
25. Scherr MS, Peck LW. The effects of high efficacy air filtration system on nighttime asthma attacks. *W V Med J* 1977;73:144-48.
26. Stewart EJ, Cinnamon MJ, Siddiqui R, Nicholls DP, Stanford CF. Effect of a heat and moisture retaining mask on exercise induced asthma. *BMJ* 1992;304: 479-80.
27. Taudorf E, Fosse L, Kjaregaard B, Munch E, Weeke B. Elektrostatisk filter i behandling av astma brochiale. *Ugeskr Leger* 1982;144:2941-45.
28. Verrall B, Muir DC, Wilson WM, Milner R, Johnston M, Dolovich J. Laminar flow air cleaner bed attachment: a controlled trial. *Ann Allergy* 1988;61:117-22.
29. Wahlgren DR, Hovell MF, Meltzer SB, Hofstetter CR, Zakarian JM. Reduction of environmental tobacco smoke exposure in asthmatic children. A 2-year follow-up. *Chest* 1997;111:81-88.

30. Walshaw MJ, Evans CC. Allergen avoidance in house dust mite sensitive adult asthma. *Q J Med* 1986;58:199-215.
31. Warburton CJ, Niven RM, Pickering CA, Fletcher AM, Hepworth J, Francis HC. Domiciliary air filtration units, symptoms and lung function in atopic asthmatics. *Respir Med* 1994;88:771-76.
32. Warner JA, Marchant JL, Warner JO. Double blind trial of ionisers in children with asthma sensitive to the house dust mite. *Thorax* 1993;48:330-33.
33. Zwemer RJ, Karibo J. Use of laminar control device as adjunct to standard environmental control measures in symptomatic asthmatic children. *Ann Allergy* 1973; 31:284-90.

2.2 Rökstopp

Slutsatser

- Underlaget är bristfälligt för bedömning av huruvida rökstopp hos personer med astma leder till remission, dvs avsaknad av symtom eller behov av astmamedicin (4).
- Rökstopp hos medelålders män med måttlig till svår KOL minskar dödligheten under 30 års uppföljning (3).
- Rökstopp hos yngre och medelålders patienter med lindrig KOL påverkar inte dödligheten under åtta års uppföljning (1).
- Patienter med lindrig KOL som slutar röka minskar påtagligt sin hosta och slembildning medan pip i bröstet och andnöd avtar i mindre utsträckning (1).

Bakgrund

Rökning är den viktigaste orsaken till KOL medan dess roll vid utvecklingen av astma är mer oklar (se vidare Förekomst och orsaker till astma, Kapitel 1). Denna analys syftar till att analysera effekten av rökstopp hos personer med astma eller KOL.

Metod

Sökning skedde i Medline från 1966 till september 1999 med söktermerna "lung diseases", "obstructive" och "exp asthma" samt "smoking cessation", "smoking/prevention and control". Vidare begränsades sökningen till randomiserade, kontrollerade studier vilket resulterade i 34 studier. Dessutom identifierades i Cochrane Controlled Clinical Trials Register ytterligare tre studier. En observationsstudie från år 2000 inkluderades då den gav unika data avseende överlevnad vid rökstopp utifrån lungfunktion [10].

Kraven för att inkluderas i den slutliga granskningen var att patienterna hade en sannolik astma eller KOL, att interventionen var randomiserad och att studierna redovisade något av gruppens primära effektmått: mortalitet, symtom, attackfrekvens eller livskvalitet. Förutom gruppens övergripande kriterier krävdes beträffande rökstopp att studierna hade som huvudsyfte att uppnå rökstopp samt att detta rökstopp verkligen var validerat med objektiva metoder och följt åtminstone ett år. En utförlig beskrivning av dessa metodfrågor finns i SBU-rapporten om rökavvänjning [14].

Med dessa krav kan vi redovisa endast två KOL-studier, som publicerats i fyra artiklar [1,2,5,6]. Inga studier är publicerade avseende personer med astma och rökstopp. På grund av de få relevanta studierna har det därför i vissa fall inkluderats studier med sämre design och sekundära effektmått såsom lungfysiologiska mätningar. Vi har också tagit med observationsstudier avseende kohorter eller tvärsnittsstudier för att ytterligare belysa frågan.

Resultaten kan redovisas enligt ”intention to treat”, dvs utfallet studeras oavsett hur många som verkligen lyckades sluta röka, en analys av de effekter man kan förvänta sig på grupp- eller samhällsnivå av sin behandling. Detta avspeglar nyttan av själva rökavvänjningsprogrammet, men underskattar effekterna på individnivå då dessa späds ut av de som inte lyckats att sluta röka. Det alternativa sättet att redovisa är att enbart studera de patienter som verkligen lyckades sluta röka och där studera effekten av en längre tids rökfrihet. Att redovisa enligt slutlig rökstatus ger en uppfattning om nyttan för den enskilde patienten som verkligen lyckats uppnå bestående rökfrihet. Båda perspektiven är viktiga och kompletterar varandra.

Resultat

Rökavvänjning vid astma och KOL

I SBU-rapporten Metoder för rökavvänjning från 1998 redovisas sex studier avseende rökavvänjning vid lungsjukdom [14]. Resultaten var nedslående vad gäller att uppnå rökfrihet för patienter med KOL. Endast ”The Lung Health Study”, som beskrivs nedan, lyckades med stora

insatser uppnå en bestående reduktion av rökningen. Det fanns inga studier alls på patienter med astma. Rapporten pekar på behovet av metodutveckling avseende rökavvänjning för dessa grupper.

Effekt av rökstopp vid astma hos ungdomar och vuxna

År 1998 rökte 15 procent av männen och 22 procent av kvinnorna i åldersgruppen 16 till 24 år. Det finns inga rapporter om rökavvänjning eller dess effekter hos rökande ungdomar med astma. Med tanke på att rök beteendet nästan alltid är etablerat vid 18 års ålder är detta anmärkningsvärt.

Kan astmasjukdomen läka ut (gå i remission) om man slutar röka? Vi fann inga kontrollerade studier där vuxna personer med astma erbjudits rökavvänjning och där man värderat effekter på sjukdomen varför vi redovisar epidemiologiska data i frågan. Holländska forskare följde personer med astma under 25 år men fann inte att rökslut medförde remission av astman [9]. Bortfallet var dock stort och de som efterundersöktes var mindre ofta rökare än de som inte infann sig, varför man bör misstänka att systematiska fel kan ha påverkat resultaten. Samma grupp följde unga personer med astma upp i vuxenlivet med liknande resultat [4].

Vid en befolkningsundersökning i Norrbotten undersöktes 1986 knappt 5 700 medelålders män och kvinnor avseende luftvägssjukdom varvid 300 bedömdes ha astma och 60 misstänkt astma [13]. År 1996 efterundersöktes 87 procent av gruppen varav 267 av dem med astma och 58 av dem med misstänkt astma. Remission definierades som avsaknad av astmamedicin, återkommande pip eller attacker av andnöd. Bland personer med astma var 6 procent fria från sin tidigare astma och 22 procent bland de med misstänkt astma. Rökstopp var en oberoende förklaringsfaktor för remission i en logistisk regressionsmodell (oddskvot 6, 95 procents konfidensintervall 1,4–19). Således är underlaget motstridigt även om den svenska studien med sin goda uppföljning talar för en effekt av rökstopp vid astma.

Effekter av rökstopp vid KOL

År 1968 startade Whitehallstudien där 16 000 manliga tjänstemän undersöktes [11]. Knappt 1 500 rökare med hög förväntad risk för hjärt- och lungsjukdom randomiserades till en enkel intervention med läkarsamtal och rådgivning eller till sedvanlig behandling hos sin allmänläkare. Gruppen hade en måttligt nedsatt lungfunktion och majoriteten hade kronisk bronkit. Efter tre år hade 22 procent i interventionsgruppen slutat röka jämfört med kontrollgruppens 10 procent. Objektiv bekräftelse av rökfrihet saknades men föredömligt bedömdes bortfallet efter tre år (33 procent) som rökare i en "intention to treat" analys.

Efter tre år hade problemet med slembildning på morgonen minskat med 16 procentenheter och dyspné med 2,7 procentenheter (absolut riskreduktion) jämfört med kontrollgruppen. Under uppföljningstiden på knappt åtta år var mortaliteten hög, cirka 13 procent, men inga skillnader noterades mellan grupperna.

Den huvudsakliga kunskapen om nyttan av rökstoppet hämtar vi från den nordamerikanska "The Lung Health Study" [1]. Under åttiotalets andra hälft rekryterades 5 887 medelålders storrökare med lindrig kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Av deltagarna var 37 procent kvinnor. Interventionsgruppen fick en intensiv beteendeterapeutisk gruppgenomgång, sammanlagt 12 träffar där man starkt betonade vikten av att ens äkta hälft också slutade. Denne fick också delta i programmet där en aktiv återfallsprevention bedrevs liksom erbjudande om nikotintugggummi.

Efter fem år var 22 procent kontinuerligt rökfria vilket ska jämföras med kontrollgruppens 5 procent. Bortfallet var endast 3–6 procent. Detta är ett enastående bra resultat men antyder också att det krävs stora resurser och ett uthålligt program för att uppnå rökfrihet hos personer med KOL.

Dödligheten reducerades inte medan däremot samtliga symtom minskade [6]. Det bör dock betonas att studien omfattade yngre och medelålders rökare med en låg dödlighet och relativ kort uppföljning varför möjligheten att påvisa en reduktion av dödligheten var begränsad. Bland

de med symtom vid studiens början hade interventionsgruppen 7–21 procentenheter (absolut riskreduktion) mindre symtom efter fem år (Tabell 1). Effekten var störst för hosta och slembildning medan pip i bröstet och dyspné påverkades mindre. Det bör noteras att dessa siffror gäller hela gruppen (där ju fortfarande 78 procent var rökare), dvs en analys enligt ”intention to treat”. En analys som utgår från individens slutliga rökstatus visar ännu större effekter (Figur 1).

Lungfunktionen (FEV_1) minskade i interventionsgruppen med 0,18 liter över fem år jämfört med 0,27 liter hos kontrollgruppen [1]. De kontinuerligt rökfria förlorade bara 0,07 liter till skillnad från de fortsatta rökarnas förlust av 0,3 liter i lungfunktion.

De flesta som slutar röka har tidigare gjort kortare eller längre upphåll i rökande och genomsnittligen har man gjort 3–4 rökstopp innan man blir permanent rökfri [14]. Det har varit oklart om rökarna har haft någon nytta av dessa perioder av rökfrihet och först nyligen belystes frågan i en ytterligare bearbetning av ”The Lung Health Study” [8]. I analysen klassades deltagarna som kontinuerligt rökfria, rökare eller intermittent rökfria och den sammanlagda tobaksexpositionen kalkylerades som paketår. På detta sätt kunde man jämföra förlust i lungfunktion vid samma totala exposition men med olika rökmönster. Det blev då uppenbart att de som gjort två eller fler rökstopp (oavsett varaktigheten av dessa) förlorade mindre i FEV_1 än de kontinuerliga rökarna vid samma tobaksexponering.

Slutligen visade en liten dansk studie att om personalen konsekvent använder uttrycket ”rökarlunga” i stället för kronisk bronkit vid vård av patienter med KOL inneliggande, så blir fler rökfria över ett år men skillnaden uppnådde inte statistisk signifikans (absolut reduktion av rökning 20 procentenheter, 95-procents konfidensintervall -7; 47 procent) [2,5]. Det ledde inte till några skillnader i inläggningar eller akutbesök.

Epidemiologiska studier stöder ovanstående resultat. De engelska epidemiologerna Fletcher och Peto publicerade 1977 sin klassiska rapport om lungfunktionens försämring under åtta års uppföljning av ett repre-

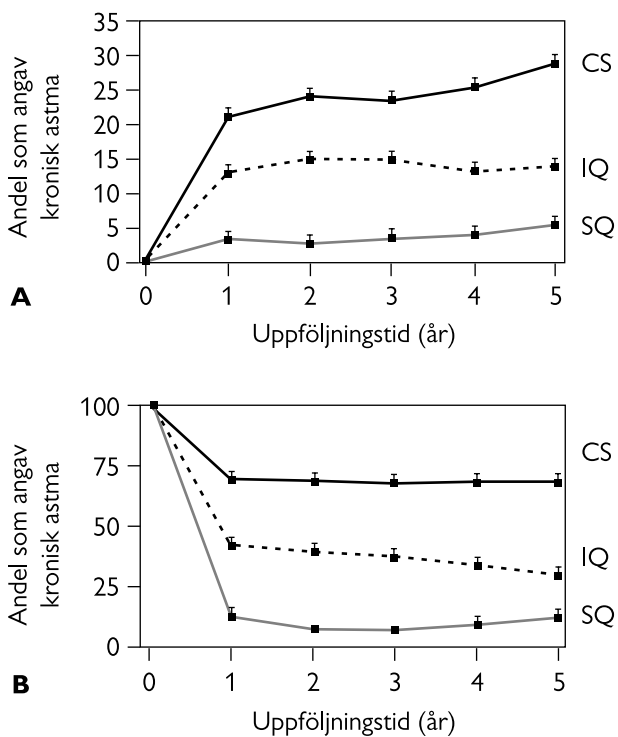
sentativt befolkningsunderlag av 800 engelska män [3]. Man påvisade en långsam och åldersberoende sänkning av lungfunktionen av ringa klinisk relevans hos icke-rökare. Rökarna hade däremot en accelererande försämring av lungfunktionen. Ett rökstopp medförde att den fortsatta försämringen blev samma som för icke-rökare.

En finsk grupp publicerade nyligen en 30-års uppföljning av knappt 1 600 män som var 40 till 59 år vid den ursprungliga undersökningen [10]. Dödligheten var 29 procent lägre (95-procentiga konfidensintervall 0–50 procent) bland de män som slutat röka under observationstiden jämfört med de som fortsatt. Störst var minskning i hjärt-kärlsjukdom och lungcancer och allra störst nytta tycktes de ha som initialt hade sämst lungfunktion, dvs med måttlig till svår KOL. Medianöverlevnadstiden var cirka 7,5 år längre bland de med måttlig-svår lungfunktionsnedsättning som slutade röka jämfört med de som fortsatte.

Många års uppföljning av stora befolkningsgrupper har visat att hos rökare som under observationstiden slutar röka minskar såväl hosta, slembildning, pip och andnödsattacker med upp till 50 procent [17]. En stor observationsstudie av patienter med KOL som följdes under fem år visade att rökstopp var förknippat med påtagliga förbättringar i alla symtom [15].

Forskningsbehov

Det finns ett behov av studier för att värdera effekten av rökavvänjning för yngre och vuxna personer med astma, dels för att utvärdera bästa modell för detta, dels för att klargöra om de astmatiska besvären minskar eller försvinner.



Figur 1 Andel patienter med lindrig KOL som rapporterade kronisk hosta vid de årliga kontrollerna utifrån slutligt rökstatus [6].

A. Deltagare som inte hade hosta vid studiens början,

B. Deltagare som hade hosta vid studiens början.

CS = kontinuerliga rökare,

IQ = intermittent rökfria samt

SQ = kontinuerligt rökfria

Tabell 1 Andel patienter med lindrig KOL som utvecklar luftförssymtom under fem års uppföljning, grupperade enligt randomiseringsgrupp, dvs intensiv rökavvänjning eller sedvanlig behandling [12].

Rapporterade inte symtomet vid studiens början		
Symtom vid baseline	Utvecklade symtom (%)	
	Interventionsgrupp	Kontrollgrupp
Hosta >3 mån	14	23
Slembildning >3 mån	12	20
Pip i bröstet	25	31
Dyspné	19	24

Medelvärden för prevalens av symtom från första till femte årliga kontrollen.
 Samtliga skillnader är signifikanta ($p < 0,0001$)

Tabell 2 Studier avseende effekter på KOL av rökavvänjningsprogram och rökstopp.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Anthonisen, 1994	1	RCT, 10 center 1986–94 "Lung Health Study"	Friska rökare, 35–60 år, genomsnitt 48 år, 63% män, 31 cig/dag. "Hög risk för KOL"; inklusionskrav: $FEV_1/FVC = 70\%$, FEV_1 55–90% Genomsnittligt FEV_1 2,6 l Genomsnittligt FEV/FVC 63%	I. Stark rekommendation från läkare att sluta röka – 12 gruppmöten/10 v – Återfallsprevention – NRT (3923) K. Sedvanlig behandling (1964)

Rapporterade symtomet vid studiens början	
Andel med symtom vid uppföljning (%)	
Interventionsgrupp	Kontrollgrupp
44	65
42	61
55	65
52	59

Uppföljningstid Validering	Effektmått	Resultat	Kommentar
Kontrollerades var 4:e månad, totalt 5 år	a) Kontinuerligt rökfria b) Mortalitet c) Sänkning av FEV ₁ över 5 år	a) I. 22% K. 5% OR 5,4 (4,3–6,7) b) I. 2,4%, K. 2,6%, p=0,6 c) I. 0,18–0,21 l K. 0,27 l p=0,002 (ITT)	Exkluderade pat med svår sjukdom eller regelbunden användning av bronkdilaterare
Rökfrihet validerad med kotinin i saliv (årligen) samt CO i utandningsluft vid varje besök		Kontinuerligt rökfria 0,07 l Fortsatt rökare 0,3 l	Bortfall endast 3–6%, klassade som rökare i intention to treat

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Kanner, 1999	6	som ovan	som ovan	som ovan
Brandt, 1997	2	RCT 1994–95	Konsekutiva inlagda på lungmedicin med KOL (dyspné, hosta, växlande obstruktion o/e sekret + rökare) 66 år, 52% män, PEF 230 l/min	I. Personalen använde konsekvent beteckningen "rökarlunga" (21), K. Sedvanlig behandling, dvs oftast uttrycket kronisk bronkit (27)
Kallan, 1997	5			
Rose, 1978	11	RCT 1968 Whitehall-studien	16 000 manliga statstjänstemän (40–59 år) screenades. De som rökte >5 cig/d och hade hög kardio-respiratorisk risk inkluderades I snitt 53 år, 19 cig/d, FEV ₁ 2,7 och slem-bildning vintertid 56%	I. Individuell rådgivning vid 15 min samtal med läkare (714) K. Meddelande till allmänläkare om screeningresultat (731)

CO = kolmonoxid, FEV₁ = forcerad expiratorisk volym under en sekund,

I = intervention, K = kontrollgrupp, NRT = nikotinersättningsterapi,

PEF = peak expiratory flow

Uppföljningstid Validering	Effektmått	Resultat	Kommentar
som ovan Symtom anges som medelvärden under fem års uppföljning Resultat enligt intention to treat	a) Hosta >3 mån/år b) Slem >3 mån/år c) Pip i bröstet d) Dyspné p<0,001 samtliga	Initialt inga symtom: a) 15 vs 23% b) 12 vs 20% c) 25 vs 31% d) 19 vs 24 % Symtom utifrån slutlig rökstatus p<0,001 se Figur 1	Symtom initialt: a) 44 vs 65% b) 42 vs 61% c) 55 vs 65% d) 52 vs 59%
Uppföljning via blindad person-intervju efter tre mån och ett år. Vid ett år validerades rökfrihet med CO i utandningsluft	a) Rökfrihet b) Vårdtid c) Akutbesök d) Återinläggningar	a) I. 40%, K. 20%, Absolut reduktion 20% (-7; 47%), p=0,15 Inga skillnader i b–d	Efter tre månader var 50% vs 19% rökfria (p=0,03) men detta var inte validerat
I. 1 v, 10 v, 6 mån. K. Sedvanlig uppföljning via allmänläkare Uppföljning med klinisk undersökning samtliga 1 och 3 år, för mortalitet 7–10 år, i snitt 7,9 år	a) Mortalitet b) Slem morgnar c) Dyspné d) Rökfrihet	a) I. 13,7%, K. 12,9% (ns) b) Efter 1 år; 31 vs 49% Efter 3 år; 31 vs 47% c) Efter ett år; 9,9 vs 12,9% Efter tre år; 10,9 vs 13,6% d) 1 år 32 vs 8% 3 år 22 vs 10%	Bortf vid 1 år 16% vid tre år 33% Siffrorna för rökfrihet inte validerade men beräknade enligt intention to treat, dvs bortfallet bedömda som rökare

Referenser

1. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. JAMA 1994;272: 1497-505.
2. Brandt CJ, Ellegard H, Joensen M, Kallan FV, Sorknaes, Tougaard L. Effect of diagnosis of "smoker's lung". Lancet 1997; 349:253.
3. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. BMJ 1977;1: 1645-48.
4. Gerritsen J, Koeter G, Postma DS, Schouten JP, Knol K. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. J Am Rev Respir Dis 1989;140:1325-30.
5. Kallan FV, Brandt CJ, Ellegaard H, Joensen MB, Sorknaes AD, Tougaard L. Diagnosen "rygerlunger" fremmer ryge-ophør. Ugeskr Laeger 1997;159:6528-30.
6. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. Am J Med 1999;106:410-16.
7. Krzyzanowski M, Robbins DR, Lebowitz MD. Smoking cessation and changes in respiratory symptoms in two populations followed for 13 years. Int J Epidemiol 1993;22:666-73.
8. Murray RP, Anthonisen NR, Connett JE, Wise RA, Lindgren PG, Greene PG, Nides MA. Effects of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function. Lung Health Study Research Group. J Clin Epidemiol 1998; 51:1317-26.
9. Panhuysen CI, Vonk JM, Koeter GH, Schouten JP, van Altena R, Bleecker ER, Postma DS. Adult patients may outgrow their asthma: a 25-year follow-up study. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1267-72.
10. Pelkonen M, Tukiainen H, Turvuhauta M, Notkola IL, Kivelä SL, Salorinne Y, et al. Pulmonary function, smoking cessation and 30 year mortality in middle aged Finnish men. Thorax 2000;55:746-50.
11. Rose G, Hamilton PJ. A randomised controlled trial of the effect on middle-aged men of advice to stop smoking. J Epidemiol Community Health 1978;32:275-81.
12. Rönmark E, Lundbäck B, Jönsson E, Jonsson AC, Lindström M, Sandström T. Incidence of asthma in adults - report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden study. Allergy 1997;52:1071-78.
13. Rönmark E, Jönsson E, Lundbäck B. Remission of asthma in the middle aged and elderly: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden study. Thorax 1999;54:611-13.
14. SBU-rapport 1998;138. Metoder för rökavvänjning. Stockholm.
15. Tashkin DP, Clark VA, Coulson AH, Simmons M, Bourque LB, Reems C et al. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease. VIII. Effects of smoking cessation on lung function: a prospective study of a free-living population. Am Rev Respir Dis 1984;130:707-15.

2.3 Fysisk träning och patientutbildning

Slutsatser

- Egenvårdsprogram för vuxna med astma har en gynnsam effekt på symtom och vårdbehov baserat på studier i USA (1).
- Utbildning som enbart omfattar generell information till barn och vuxna med astma saknar påvisbar effekt (1).
- Underlaget är otillräckligt för att bedöma den fysiska träningens betydelse vid astma hos barn och vuxna (4).
- KOL-rehabilitering som inkluderar fysisk träning har en gynnsam effekt på dyspné (1) och på hälsorelaterad livskvalitet hos personer med måttlig KOL (2).
- Underlaget är otillräckligt för bedömning av andningsmuskelträningens effekt på symtom och hälsorelaterad livskvalitet vid KOL (4).
- Underlaget är otillräckligt för att bedöma huruvida utbildning utan fysisk träning ger någon effekt vid KOL (4).

Bakgrund

Astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är vanliga och kroniska tillstånd. Det har därför varit naturligt att utveckla olika typer av utbildningsprogram och rehabiliteringsprogram för patienter med dessa sjukdomar, i analogi med andra kroniska sjukdomar som diabetes. I Sverige har utbildningsinsatser i form av astmaskolor och KOL-skolor blivit vanliga företeelser och inte minst när det gäller KOL har fysisk träning fått en framskjuten plats i behandlingsarsenalen. Utbildning gränsar till verksamheten med så kallade astmamottagningar i primärvården som berörs i Kapitel 2.4.

Metod

Vi sökte i Medline, Swemed och Spriline samt följde de kontinuerliga uppdateringarna av systematiska översikter från Cochranebiblioteket. Sökbegreppen för utbildning har varit "lung diseases", "obstructive", "asthma", "patient education", "self care", "self administration", "self medication", "knowledge", "attitudes", "practice" i kombination med relevanta publikationstyper. Sökbegreppen för fysisk träning var desamma förutom "physical therapy" och "exercise therapy". I den slutliga granskningen eftersträvade vi att inkludera endast randomiserade och kontrollerade studier av patienter med astma eller KOL och med en varaktighet på minst tre månader. Vi krävde också att effekten av den studerade behandlingen skulle redovisas med mått som är viktiga för personen med astma eller KOL såsom livskvalitet, symtom, försämringar i sjukdomen eller dödlighet. Först när vi inte kunnat identifiera sådana vetenskapliga rapporter har vi valt att granska studier med kortare behandlingstid eller som redovisar mindre patientrelaterade effekter såsom lungfunktion.

Beträffande utbildning har 620 abstracts granskats varav 311 artiklar beställts. Manuell granskning av artiklarnas referenslistor gav ytterligare åtta artiklar. Vi fann 472 abstract om fysisk träning varav 151 artiklar beställts och studerats. Manuell granskning av artiklarnas referenslistor gav ytterligare en artikel. Av de 471 artiklarna som kvarstod, utifrån valda kriterier för detta arbete, nio systematiska översikter samt två randomiserade kontrollerade studier (dessa togs med då de inte ingick i någon av de systematiska översikterna).

Då ett flertal av studierna innehöll både utbildning och träning som samtidig intervention beslöts att områdena utbildning och fysisk träning skulle presenteras i ett gemensamt avsnitt i denna rapport.

Resultat

Fysisk träning vid astma

Effekten av fysisk träning hos barn med astma

Det finns mycket få studier med god kvalitet och relevanta effektmått av fysisk träning hos barn med astma. Det finns heller ingen systematisk översikt som handlar uteslutande om fysisk träning hos denna patient-

grupp men sex av de åtta studier som ingår i en Cochranerapport handlar om barn upp till 17 år [20]. Rapporten uppdaterades 1999. Rapportens författare inkluderade endast randomiserade, kontrollerade studier, baserade på interventioner som pågått i minst fyra veckor. De flesta av de ingående studierna var små, resultatmåtteten heterogena och tolkningen försvårades av bristfälliga data – författarna ville därför inte dra alltför långtgående slutsatser om effekten av fysisk träning hos personer med astma. De påpekar dessutom att antalet ingående studier är för litet för kunna göra en meningsfull subgruppsanalys.

I en studie kunde man konstatera en minskning av antalet dagar utan pip i bröstet hos träningsgruppen och detta är den enda i den systematiska översikten ingående studien som har mätt effekten av träning på patienternas symtom [22]. Ingen av de tre studierna som studerat effekten av fysisk träning på lungfunktion i vila hos barn kunde påvisa någon förbättring. En studie undersökte effekten av fysisk träning på både PEF och FEV₁ [22], medan en mätte bara PEF [11] och en bara FEV₁ [24]. Två av studierna undersökte även träningens effekt på FVC [22,24], med samma negativa resultat. Träning ledde dock till en förbättring av syreupptagningsförmågan i tre av de fyra barnstudier som mätte VO₂ max och till en liten och svårtolkad ökning av den maximala hjärtfrekvensen i alla de tre barnstudier där dessa variabler registrerats.

Denna metaanalys innefattar studier gjorda fram till 1995. Vi har inte identifierat några senare studier med god kvalitet och relevanta effektmått.

Effekten av fysisk träning hos vuxna med astma

Ovanstående systematiska översikt [20] inkluderar två studier med enbart vuxna patienter [5,14]. Tyvärr handlar den ena av dessa studier inte om konditionsträning, utan om diafragmaträning [14]. Den andra studien använde fysiologiska effektmått (hjärtfrekvens m m) som inte kan anses vara relevanta [5]. Ingen av dessa studier kan ligga till grund för en värdering av den fysiska träningens effekt på vuxna med astma. Vi har inte funnit några andra väl genomförda studier med relevanta effektmått. Det är därför inte möjligt att dra några slutsatser om den fysiska träningens betydelse vid astma hos vuxna.

Sammanfattning

Vi har inte kunnat identifiera några studier som ger tillförlitlig information om den fysiska träningens betydelse för astmasymtom eller upplevd hälsa hos barn eller vuxna.

Utbildning och egenvårdsprogram för astma

Effekten av utbildning och egenvårdsprogram för barn med astma

Det finns ett stort antal studier, framför allt från USA, om olika utbildningsinsatser för barn med astma och deras föräldrar. Flertalet studier handlar om egenvårdsprogram, "self-management plans". Någon riktig motsvarighet till dessa finns inte i Sverige. I tre studier från Australien, Italien och Storbritannien [6,15,16] påpekar man att program som utgår ifrån en viss kultur och ett visst sjukvårdssystem inte säkert går att tillämpa i länder där sjukvården och sjukvårdskulturen ser annorlunda ut.

Egenvårdsprogrammen är riktade till barn och föräldrar och innehåller element av regelbundet återkommande interaktiv utbildning om astma, instruktion i färdigheter som PEF-mätning och inhalationsteknik och råd om hur man hanterar olika situationer. Fysisk träning förekommer sällan eller aldrig.

År 1995 publicerades en metaanalys av 11 randomiserade kontrollerade studier av egenvårdsprogram för barn med astma [2]. Övriga kvalitetskrav för inklusion i analysen var att interventionen skulle vara interaktiv och att effektmåtten skulle vara relaterade till sjuklighet och inte, t ex, enbart kunskap eller följsamhet. Den senaste publicerade studien som ingår i denna metaanalys kom ut 1991. Slutsatsen av den systematiska översikten var att egenvårdsprogrammen påverkade symtom, skolfrånvaro, sjukhusvistelse och akutbesök endast i mycket blygsam utsträckning.

Effekten av utbildning och egenvårdsprogram för vuxna med astma

Det finns två metaanalyser som handlar om effekten av utbildningsprogram hos patienter med astma. Den första som kom ut 1996 har tyvärr tagit med i stort sett alla studier av utbildningsinsatser oavsett kvalitet [8]. Slutsatserna blir därför mycket svårvärderade och vi har bortsett

ifrån denna översikt. Den andra systematiska översikten har gjorts inom ramen för Cochranesamarbetet och uppdaterades senast augusti 1999 [13]. Översikten utgick ifrån randomiserade och kontrollerade studier på patienter över 16 år. Interventioner som omfattade PEF-mätning och dagböcker exkluderades, liksom sådana som omfattade individualiserade handlingsplaner eller medicinändringar. Effektmått var inläggningar på sjukhus eller akuta sjukhusbesök för astma, oplanerade besök hos allmänläkare, lungfunktion, peroral kortisonanvändning, användning av kortverkande mediciner, sjukfrånvaro, aktivitetsinskränkning, symtomdagar, upplevd sjukdom och kunskap.

Man identifierade 53 potentiellt relevanta studier och 11 av dessa kunde inkluderas i översikten. Den senaste av de inkluderade studierna publicerades 1995.

Översiktens slutsatser är att utbildningsprogram för vuxna astmapatienter som enbart omfattar information inte har någon effekt på sjukhusinläggningar, sjukskrivningsdagar och läkarbesök, men kan påverka patientens upplevelse av sina symtom. Författarna tillägger att utbildningsprogram av detta slag som riktas till högriskpatienter (dvs personer som ofta tvingas uppsöka akutmottagningar pga astmasymtom) möjligen kan reducera antalet akuta sjukhusbesök, men att det behövs mer forskning inom detta område.

En annan metaanalys från Cochranesamarbetet har en bredare ansats och handlar om egenvårdsprogram för vuxna med astma [12]. Den senaste uppdateringen av denna översikt gjordes 1999 och innefattar studier publicerade fram till 1998. Av 160 identifierade studier om egenvårdsprogram för vuxna med astma inkluderades 29 studier som omfattade 26 randomiserade, kontrollerade interventioner. Översiktens slutsats var att egenvårdsprogram i form av skrivna handlingsplaner ledde till färre akuta sjukhusbesök och färre inläggningar för astmapatienter, minskad sjukfrånvaro och färre nattliga symtom. Det var ringa eller ingen effekt på oplanerade besök hos allmänläkare, lungfunktion och peroral kortisonanvändning.

Sammanfattning

Program som omfattar enbart utbildning saknar bevisad effekt på astmasymtom och hälsorelaterad livskvalitet, både hos barn och vuxna. Egenvårdsprogram för vuxna med astma i t ex USA har visat gynnsam effekt, men pga av kulturella skillnader, lokala traditioner och skillnader i sjukvårdsorganisation är det svårt att dra några slutsatser om effekten av egenvårdsprogram i Sverige. Några svenska randomiserande studier som använder våra utvalda effektmått har inte kunnat identifieras.

KOL-rehabilitering

Den farmakologiska behandlingen av kroniskt obstruktiv lungsjukdom och en del andra kroniska lungsjukdomar har begränsat värde. Det har därför varit naturligt att försöka hitta andra behandlingsformer som kan förbättra livssituationen för dessa patientgrupper. Rehabiliteringsprogram med olika typer av fysisk träning och utbildning har blivit allt vanligare sedan 1970-talet.

Det amerikanska National Institute of Health har följande definition av lungrehabiliteringens metoder och mål:

”Ett brett, multidisciplinärt utbud av tjänster riktat till lungsjuka personer och deras familjer, som vanligtvis tillhandahålls av ett tvärprofessionellt specialistteam vars mål är att hjälpa individen att uppnå och vidmakthålla ett maximalt oberoende och en maximal funktionsnivå i samhället” [19].

En motsvarande europeisk definition är:

”Lungrehabilitering är en process som systematiskt utnyttjar vetenskapligt förankrade metoder för diagnos, behandling och utvärdering, för att hos individer som lider av funktionsnedsättning till följd av kroniska lungsjukdomar uppnå optimal hälsorelaterad livskvalitet mätt med specifika formulär” [9].

Något drastiskt formulerat kan man säga att rehabilitering av kroniskt lungsjuka patienter handlar om att göra det bästa utifrån befintliga

förutsättningar att hjälpa patienten att utnyttja den funktion, som han fortfarande har, på ett optimalt sätt [3]. I Sverige är KOL-skolan den vanligaste formen för lungrehabilitering, förutom de rehabiliteringsinsatser som förekommer i samband med sjukhusvård för akuta exacerbationer. KOL-skola är oftast en multidisciplinär verksamhet med skiftande grad av deltagande av sjukgymnast, sjuksköterska, läkare, dietist och arbetsterapeut.

Metaanalyser av studier om KOL-rehabilitering

Flera metaanalyser om effekten av olika rehabiliteringsinterventioner vid KOL har publicerats under senare år. Andningsmuskelträning hos personer med KOL var 1992 föremål för en metaanalys, som omfattar 17 studier, varav de senaste publicerades 1991 [23]. En metaanalys har sammanfattat studier om utbildningsinsatser för KOL-patienter [7]. Denna översikt om utbildning vid KOL är otillfredsställande då den inkluderar i stort sett alla identifierade studier om utbildning av KOL-patienter, utan några hänsyn tagna till studiernas kvalitet. Den har av den anledningen inte tagits med i denna rapport. Den översikt som har kommit att bli den mest citerade inom området undersökte KOL-rehabilitering som helhet och omfattade 14 studier, varav den senaste publicerades 1996 [17]. Följande år publicerade samma huvudförfattare en analys av effekten av olika komponenter i rehabiliteringsprogram – metaanalysen inkluderade 26 studier och den senaste av dessa kom ut 1996 [18]. I anslutning till sina riktlinjer för lungrehabilitering gjorde The American College of Chest Physicians och American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (ACCP/AACVPR) en omfattande systematisk översikt av tillgängliga studier om olika rehabiliteringsinsatser [1]. Denna inkluderar studier publicerade fram till 1996. Den senaste metaanalysen handlar om de långsiktiga effekterna av lungrehabilitering hos patienter med både KOL och astma och omfattar 18 studier, den senaste publicerad 1997 [4].

Den senast publicerade metaanalysen inkluderar tre studier med blandade patientgrupper (både KOL och astma) [4]. Eftersom de resterande 15 studierna i metaanalysen handlar enbart om personer med KOL har vi ändå valt att ta med den i denna översikt.

De fem metaanalyser som bedöms hålla en acceptabel kvalitet redovisas schematiskt i Faktaruta 1.

Senare studier

Två senare studier av rehabiliteringsprogram för patienter med KOL är intressanta och håller en acceptabel kvalitet. Den första är en stor studie med 126 patienter randomiserade till träningsgrupp under åtta veckor, som fick både utbildning och fysisk träning eller kontrollgrupp, som fick enbart utbildning [25]. Studien är särskilt intressant då den delar upp de ingående patienterna i två nivåer beroende på graden av dyspné (enligt den så kallade MRC-skalan). En grupp bestod av 66 patienter med måttlig dyspné och den andra bestod av 60 patienter med svår dyspné som fick träna i hemmet.

Studien visade att patienter i träningsgruppen med måttlig dyspné förbättrade sin gångsträcka (mätt med gångtest), medan patienter med svår dyspné inte fick någon förbättrad gångsträcka. Förbättringen hos dem med måttlig dyspné ansågs stämma överens med tidigare studier. Man såg ingen förbättring hos någon av kontrollgrupperna. Även livskvaliteten (mätt med SGRQ och CRQ) förbättrades i träningsgruppen med måttlig dyspné, medan de övriga grupperna uppvisade små eller inga förbättringar.

Den andra studien från 1998 omfattade 79 patienter med säkerställd KOL, varav 13 med syrgasbehandling [10]. De randomiserades till tre grupper – en interventionsgrupp med tio veckors fysisk träning, utbildning och stresshantering, en grupp med tio veckors utbildning och stresshantering och en väntelistegrupp utan behandling. Studien var väl genomförd med adekvat randomisering och endast ett mindre bortfall men det framgår inte om bedöarna varit blindade.

Gruppen som tränade minskade depression och oro (Hopkins Symptom Checklist) och ökade den funktionella hälsan, fysiskt, psykiskt och socialt (mätt med Sickness Impact Profile). Emellertid sågs en mindre förbättring av den funktionella hälsan i den ena kontrollgruppen (väntelista). En förbättrad kognitiv funktion (verbal förmåga) noterades hos träningsgruppen men inte hos någon av de andra grupperna. Inte hos

någon av grupperna sågs någon förändring av lungfunktionen, men i träningsgruppen sågs en liten förbättring av arbetsförmågan.

Sammanfattning

KOL-rehabilitering som omfattar fysisk träning hos patienter med måttlig KOL ger god effekt på hälsorelaterad livskvalitet och funktionell arbetsförmåga. Detta tycks gälla nedre extremitetsträning i synnerhet. Det är oklart om patienter med avancerad KOL drar lika stor nytta av fysisk träning. Värdet av andningsmuskelträning för personer med KOL är inte bevisat. KOL-rehabilitering har sannolikt en gynnsam effekt på dyspné. Rehabiliteringsprogram som omfattar enbart utbildning har ingen effekt.

Hälsorelaterad livskvalitet används ofta för att bedöma hur framgångsrikt ett KOL-rehabiliteringsprogram har varit. Av de studier som har hälsorelaterad livskvalitet som effektmått har det stora flertalet använt instrumentet CRQ (Chronic Respiratory Questionnaire). Så gott som alla dessa studier har visat att KOL-rehabilitering har en gynnsam effekt mätt med CRQ. Eftersom effekten enbart dokumenteras med hjälp av just detta KOL-specifika instrument (se Appendix II a) har vi ändå valt att antyda en viss tveksamhet om KOL-rehabiliteringens effekt på hälsorelaterad livskvalitet genom att använda bevisgraden (2) i våra slutsatser.

Faktaruta 1

Metaanalyser om KOL-rehabilitering

A.

Syfte:

Att undersöka effekten av rehabilitering på maximal och funktionell fysisk prestations-förmåga och hälsorelaterad livskvalitet hos patienter med KOL [17].

Inklusionskriterier:

Studier där >90% av patienter har KOL som klinisk diagnos samt:

- a) $FEV_1/FVC < 70\%$, eller
- b) $FEV_1 < 70\%$ förväntat

Rehabiliteringsprogram bestående av:

fysisk träning >4 veckor +/- utbildning och/eller psykologiskt stöd

Kontrollgrupper:

skulle ha fått sedvanlig öppen vård

Effektmått:

- a) hälsorelaterad livskvalitet, eller
- b) maximal eller funktionell fysisk prestationsförmåga, eller
- c) a+b

Ingående studier:

81 potentiellt relevanta studier identifierades, men exklusion skedde pga olämplig studiepopulation, rehabiliteringen uppfyllde inte uppställda kriterier, kontrollgrupperna erhöj inte sedvanlig öppen vård, inte randomiserade eller bristfälliga data (efter kontakt med författarna) (n=2).

Två av studierna var baserade på samma studiepopulation. Återstod efter gallring

14 studier. HRLQ-analys begränsades till 6 av de ingående studierna.

Resultat:

Hälsorelaterad livskvalitet:

Inom 2 viktiga områden var behandlingseffekten mätt med CRQ > MCID*:

dyspné: 1,0 (95% CI 0,6–1,5) MCID=0,5

mastery: 0,8 (95% CI 0,5–1,2) MCID=0,5

Fysisk prestationsförmåga:

för funktionell arbetsförmåga (6 min gång) var effekten 55,7 m

(KI 27,8–92,8) för maximal arbetsförmåga (cykel) var effekten 8,3 W

(KI 2,8–16,5)

*MCID = Minimum clinically important difference (minsta kliniskt viktiga skillnad)

KI = 95-procentiga konfidensintervall

Faktarutan fortsätter på nästa sida

Faktaruta 1 fortsättning

Metaanalyser om KOL-rehabilitering

B.

Syfte:

Att undersöka hur stor betydelse enskilda komponenter (som träningsintensitet, övre extremitet/nedre extremitet, IMT, utbildning och psykosocialt stöd) har vid KOL-rehabilitering [18].

Inklusionskriterier:

Studier med patienter med KOL som klinisk diagnos och rehabiliteringsprogram bestående av fysisk träning, utbildning och/eller psykologiskt stöd.

Effektmått:

primära: fysisk prestatationsförmåga och/eller hälsorelaterad livskvalitet
sekundära: följsamhet till ordinationer, kunskap om sjukdomen.

Kvalitet:

"best-evidence synthesis" [21].

Ingående studier:

302 studier identifierades. 26 studier, som handlade om 22 olika undersökningar, inkluderades i "best-evidence synthesis". Undersökningarna handlade om 5 olika rehabiliteringsmodaliteter, som jämfördes med andra interventioner eller ingen intervention alls:

- 1 Fysisk träning: indelat i träningsintensitet (hög intensitet versus låg intensitet etc) och övre extremitetsträning (n=5)
 - 2 Inspiratorisk andningsmuskelträning (IMT) (n=7)
 - 3 Andra typer av andningsövningar (n=2)
 - 4 Utbildning (n=2)
 - 5 Psykosocialt stöd: med eller utan fysisk träning (n=7)
- (en undersökning ingick i både 3 och 5 ovan)

Resultat:

Interventioner som omfattar fysisk träning ger förbättrad funktionell arbetsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.

Evidensen för värdet av andningsmuskelträning och andra andningsövningar som tillägg till fysisk träning är icke konklusiv.

Utbildningens betydelse är inte tillräckligt kartlagd.

Psykosocialt stöd minskar dyspné i det akuta skedet och, som tillägg till rehabilitering, ökar följsamheten mot fysiska träningsprogram och ger förbättrad hälsorelaterad livskvalitet.

Faktarutan fortsätter på nästa sida

Metaanalyser om KOL-rehabilitering

C.

Syfte:

Att bedöma effekten av andningsmuskelträning på muskelstyrka och uthållighet, fysisk prestationsförmåga och funktionell status hos patienter med kronisk luftvägsobstruktion [23].

Inklusionskriterier:

Kronisk luftvägsobstruktion enligt minst en av fyra kriterier:

1. Bästa $FEV_1/FVC < 70\%$ hos samtliga försökspersoner
2. Bästa $FEV_1 < 70\%$ av förväntat hos samtliga försökspersoner
3. Gruppmedelvärde för $FEV_1 < 35\%$ av förväntat
4. Gruppmedelvärde för FEV_1 /gruppmedelvärde för $FVC < 50\%$ av förväntat.

Effektmått:

Lungfunktion, andningsmuskelstyrka, arbetsförmåga (arbetsprov), funktionell prestationsförmåga, funktionell status.

Kvalitet:

Oklart vilka kriterier som gällde.

Ingående studier:

Av 73 potentiellt användbara studier valde man 17 efter detaljgranskning. Urvalsprinciperna något oklara, men bortfallet uppges bero på (t ex) patientgrupper som inte uppfyller kriterierna, intervention som inte uppfyller kriterierna, bristfällig randomisering.

Resultat:

Knappast någon evidens som tyder på att andningsmuskelträning förbättrar patient-relaterade effektmått (funktionell arbetsförmåga eller hälsorelaterad livskvalitet).

Faktarutan fortsätter på nästa sida

Faktaruta 1 fortsättning

Metaanalyser om KOL-rehabilitering

D.

Syfte:

Att undersöka evidensnivåer för olika rehabiliteringsåtgärder vid KOL (nedre extremitets-träning, övre extremitetsträning, andningsmuskelträning, psykosocialt stöd/utbildning), samt vad rehabilitering har för effekt på psykosocialt välbefinnande, dyspné, livskvalitet, sjukvårdsutnyttjande och överlevnad [1].

Inklusionskriterier:

Inga kriterier redovisade – mest RCT, men även enstaka icke randomiserade kliniska studier och okontrollerade kliniska studier.

Ingående studier:

nedre extremitetsträning:	12 RCT, 2 icke randomiserade CT
övre extremitetsträning:	5 RCT, 1 icke randomiserad CT
andningsmuskelträning:	6 RCT
andningsmuskelträning + fysisk träning:	5 RCT
psykosocialt stöd/utbildning:	4 RCT, 1 okontrollerad klinisk studie
rehabiliteringens effekt på psykosocialt välbefinnande:	3 RCT, 4 okontrollerade kliniska studier
rehabiliteringens effekt på dyspné:	5 RCT, 1 icke randomiserad CT
rehabiliteringens effekt på livskvalitet:	6 RCT, 3 icke randomiserade CT
rehabiliteringens effekt på sjukvårdsutnyttjande:	2 RCT, 2 icke randomiserade CT, 8 okontrollerade kliniska studier
rehabiliteringens effekt på överlevnad:	1 RCT, 1 icke randomiserad CT, 4 okontrollerade kliniska studier

Resultat:

Gradering av evidensnivån för de olika modaliteterna anges med A (starkt vetenskapligt stöd genom välde signerade, välgenomförda studier med statistiskt signifikanta resultat), B (stöds av okontrollerade studier eller kontrollerade studier med mindre entydiga resultat) eller C (inga entydiga resultat eller inga kontrollerade studier utförda).

interventioner:

1. nedre extremitetsträning:	A
2. övre extremitetsträning:	B
3. andningsmuskelträning:	B
4. utbildning+psykosociala interventioner:	C
5. effekter:	
6. effekt på dyspné	A
7. effekt på livskvalitet	B
8. effekt på sjukvårdsutnyttjande	B
9. effekt på överlevnad	

RCT = randomiserade, kontrollerade studier, CT = kontrollerade studier

Faktarutan fortsätter på nästa sida

Metaanalyser om KOL-rehabilitering

E.

Syfte:

Att utvärdera de långsiktiga effekterna av rehabiliteringsprogram vid obstruktiv lungsjukdom [4].

Inklusionskriterier:

Studier med:

- effekten av rehabilitering som effektmått
- patienter med KOL eller astma som klinisk diagnos hos patienter >18 år
- minst en grupp som fått fysisk träning
- tillräckligt med data för beräkning av effektstorlek

Effektmått:

- fysisk prestationsförmåga och/eller hälsorelaterad livskvalitet

Kvalitet:

- inga absoluta krav angivna
- ingående studier poängsattes för kvalitet enligt 20 kvalitetskriterier

Ingående studier:

79 potentiellt relevanta studier identifierades, men exklusion skedde pga frånvaro av kontrollgrupp, både kontroll- och interventionsgrupperna fick fysisk träning, bristfälligt rehabiliteringsprogram, effektmått inte i form av fysisk prestationsförmåga och/eller hälsorelaterad livskvalitet, otillräckligt med data för beräkning av effektstorlek eller inte diagnosen KOL eller astma. 18 studier återstod efter gallring.

Resultat:

Signifikanta förbättringar sågs för dyspné, trötthet, emotion och mastery mätt med CRQ för program som inkluderade fysisk träning
Maximal arbetsförmåga visade signifikant förbättring för program som inkluderade fysisk träning.

Referenser

1. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. Pulmonary rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. *Chest* 1997; 112:1363-96.
2. Bernard-Bonnin AC, Stachenko S, Bonin D, Charette C, Rousseau E. Self-management teaching programs and morbidity of pediatric asthma: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(1 Pt 1):34-41.
3. British Lung Foundation. Fact File: Pulmonary rehabilitation. *Breath Easy* 1998; Spring:7.
4. Cambach W, Wagenaar RC, Koelman TW, van Keimpema AR, Kemper HC. The long-term effects of pulmonary rehabilitation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a research synthesis. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80: 103-11.
5. Cochrane LM, Clark CJ. Benefits and problems of a physical training programme for asthmatic patients. *Thorax* 1990;45: 345-51.
6. Deaves DM. An assessment of the value of health education in the prevention of childhood asthma. *J Adv Nurs* 1993;18: 354-63.
7. Devine EC, Pearcy J. Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Pat Educa Couns* 1996;29:167-78.
8. Devine EC. Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with asthma. *Res Nurs Health* 1996;19:367-76.
9. Donner CF, Muir JF. Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. Rehabilitation and Chronic Care Scientific Group of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;10:744-57.
10. Emery, CF, Schein RL, Hauck ER, MacIntyre NR. Psychological and cognitive outcomes of a randomized trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Psychol* 1998; 17:232-40.
11. Fitch KD, Blitvich JD, Morton AR. The effect of running training on exercise-induced asthma. *Ann Allergy* 1986;57: 90-94.
12. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ, Walters EH. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
13. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, Bauman A, Walters EH. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
14. Girodo M, Ekstrand KA, Metvier GJ. Deep diaphragmatic breathing: rehabilitation exercises for the asthmatic patient. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:717-20.
15. Holzheimer L, Mohay H, Masters IB. Educating young children about asthma:

comparing the effectiveness of a developmentally appropriate asthma education video tape and picture book. *Child Care Health Dev* 1998;24:85-99.

16. Indinnimeo L, Midulla F, Hindi-Alexander M, Bonci E, Tancredi GC, Cutrera R et al. Controlled studies of childhood asthma self-management in Italy using the "open airways" and "living with asthma" programs: a preliminary report. *Health Educ Q* 1987;14:291-308.

17. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348:1115-19.

18. Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. The components of a respiratory rehabilitation program: a systematic overview. *Chest* 1997;111:1077-88.

19. National Institutes of Health. Pulmonary Rehabilitation Research NIH Workshop. *Am J Respir Crit Care* 1994;149:825-33.

20. Ram FSF, Robinson SM, Black PN. Physical training for asthma (Cochrane

Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.

21. Slavin RE. Best-evidence synthesis: an intelligent alternative to meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995;48:9-18.

22. Sly RM, Harper RT, Rosselot I. The effect of physical conditioning upon asthmatic children. *Ann Allergy* 1972;30:86-94.

23. Smith K, Cook D, Guyatt GH, Madhavan J, Oxman AD. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:533-39.

24. Varray AL, Mercier JG, Terral CM, Prefant CG. Individualized aerobic and high intensity training for asthmatic children in an exercise readaptation program. Is training always helpful for better adaptation to exercise? *Chest* 1991;99:579-86.

25. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998;12:363-69.

2.4 Strukturerad astmaverksamhet i primärvård ("astmamottagningar")

Slutsats

- Strukturerad verksamhet för patienter med astma på vårdcentralen ("astmamottagning") kan ha en viss gynnsam effekt på symtom, akutbesök och sjukskrivningar men det vetenskapliga underlaget är bristfälligt (4).

Bakgrund

I takt med att de obstruktiva lungsjukdomarna blivit allt vanligare ökar antalet patienter med astma och KOL som omhändertas i primärvården. Hosta, andfåddhet och allergiska besvär med symtom från luftvägar tillhör de vanligare diagnoserna på en svensk allmänläkarmottagning. En vårdcentral med ett upptagningsområde på 10 000 personer har 6–800 personer med astma, alla dock inte diagnostiserade [9]. Ett femtiotal nya patienter tillkommer varje år. Som följd av detta har det senaste årtiondet tillkommit speciella och strukturerade verksamheter för att arbeta med dessa patienter. Verksamheten har på många håll blivit permanentad under beteckningen astmamottagning [10].

En astmamottagning ska kunna bedriva utredning och patientundervisning och ha regelbundet återkommande kontakter med sina patienter. Inspirerade av det framgångsrika arbetet med diabetessköterskor har astmamottagningar oftast haft speciella resurser avsatta för en specialutbildad sjuksköterska, "astma(sjuk)sköterska" [9]. Någon sådan yrkestitel med vidhängande utbildning finns dock inte. Patientens egna PEF-mätningar utgör en viktig del liksom de spirometriska undersökningarna på mottagningen. Viss allergiutredning och rådgivning ingår oftast.

Undervisningen är oftast individuell, men så kallade astmaskolor förekommer också (dessa berörs mer i Kapitel 2.3). Patienter ska lära sig medicinerings effekter och teknik för att använda inhalatorer samt föras med individuell, PEF-baserad, behandlingsplan. Patienterna ska lära sig betydelsen av livsstilsfaktorer för sjukdomens yttringar. Företrädare för verksamheten framhåller också vikten av att det på varje vårdcentral finns en läkare med särskilt ansvar för astmamottagningen. I vilken mån patienter med KOL i dag tar del av dessa resurser är oklart.

Svenska allmänmedicinare har sammanfattningsvis föreslagit följande kriterier för astmamottagning i primärvården [10]:

- leds av specialutbildad sjuksköterska
- har en verksamhetsansvarig läkare
- utrustad med spirometer
- genomför strukturerade utredningar med PEF-mätningar, reversibilitetstest och provokationstest
- ger patientundervisning
- har en tidsbeställd mottagning

Detta avsnitt granskar underlaget för astmamottagning betraktad som en sammanhållen intervention, ett program eller ett ”paket”. De enskilda komponenterna såsom individuell utbildning eller astmasköterskans speciella bidrag går inte att utvärdera utifrån den föreliggande forskningen.

Metod

Genom sökning i Medline, SweMed, Spriline och Cinahl under augusti 2000 och personliga kontakter med svenska forskare och utvecklare av astmamottagningar identifierades ett smärre antal studier med hjälp av sökorden ”asthma” och ”nurse”. Ett flertal berörde astmasköterskors roll i amerikansk sjukhusbaserad barnsjukvård och ingår inte i vår granskning, då målsättningen var att fokusera på astmavårdens organisation inom primärvården. Vi fann endast två randomiserade, kontrollerade studier varför också observationsstudier diskuteras.

Systematiska översikter

En systematisk översikt från 1996, utförd av SBU:s systerorganisation i Storbritannien, identifierade 27 studier som utvärderade olika organisationsmodeller för astmavård såsom primärvård, specialistvård, "shared care", astmamottagning i primärvård och olika modeller utgående från slutenvård och specialister [2]. Endast en tredjedel av studierna var randomiserade och flera använde en okontrollerad före–efter-design. Flertalet var små studier. Underlaget medgav inga konklusiva slutsatser för någon av modellerna. Forskarna rekommenderade att fortsatt utvärdering skulle fokusera på "paket" av interventioner med randomiserad design, långtids uppföljning och kliniskt relevanta effektmått innan någon ytterligare implementering i stor skala äger rum.

Randomiserade studier

Endast två randomiserade studier med möjlig relevans har identifierats [3,8]. I London randomiserades 40 allmänläkarmottagningar till besök, utbildning och stöd av en sjukhusbaserad astmasköterska tillhörande lungkliniken eller till en kontrollgrupp utan någon intervention [8]. Avsikten var att utbilda mottagningens egna sköterskor till att fungera som astmasköterskor, dvs sjuksköterskan från lungkliniken träffade själv inga patienter. Det ingick inga insatser riktade mot respektive allmänläkare. Man genomförde postenkäter till ett stort urval av patienter med astma före interventionen som följdes upp efter tre år. Det förelåg ingen skillnad avseende livskvalitet, akutbesök eller symtom mellan de patienter som tillhörde de läkarmottagningar som fått stöd av astmasköterska eller de som tillhörde en traditionell mottagning.

Studien har kritiserats hårt då mottagningens sköterskor enbart träffat 17 procent av de personer med astma som fanns inom upptagningsområdet och enkäten bara besvarats av cirka 50 procent av patienterna. Dessutom implementerades projektet helt från specialistvården och engagerade över huvud taget inte berörda distriktsläkare eller påverkade mottagningens organisation i stort. Det är därför mycket tveksamt om studien bidrar till att utvärdera astmamottagningar i den form som vi har i Sverige.

Åtta australiensiska primärvårdsmottagningar ingick i ett försök där 195 patienter med astma randomiserades till tre träffar på mottagningen under ett halvår eller till sedvanlig behandling [3]. Programmet omfattade utbildningssamtal med sjuksköterska, spirometri och träff med allmänläkaren. Patienter som genomgått programmet uppgav mindre nattliga symtom men i övrigt förelåg inga skillnader avseende frånvaro från arbete, andra symtom eller bruk av vid-behovsmediciner. Inte heller denna studie omfattar alla de komponenter som ingår i den svenska uppfattningen om astmamottagning och uppföljningstiden är kort.

Observationsstudier

Vetenskapliga studier där man inte använt en kontrollgrupp som jämförelse och slumpvis (randomiserat) fördelat patienterna till antingen ”aktiv behandling” eller kontroll anses ha ett svagt bevisvärde avseende nyttan med behandlingen. Alltför många andra variabler kan påverka den uppmätta effekten, utöver den intervention vi vill studera. Samtidigt är det uppenbart att stora och välgjorda observationsstudier, där man kan ta hänsyn till skillnader i bakgrundsvariabler, rymmer viktig information som åtminstone utgör ett komplement till de randomiserade studierna.

De undersökningar där man frågat patienter om olika symtom innan man genomfört en förändring (t ex införande av astmamottagning på vårdcentralen) och efter en längre tid åter ställer samma frågor till patienterna kallas ”före–efter-studier. Tolkningen av dessa studier försvåras mycket av så kallade ”regression towards the mean”, dvs att extrema mätvärden vid initiala mätningar kommer att gå mot det ”normala” vid förnyad mätning, vilket kan misstolkas som effekt av behandling när en kontrollgrupp saknas som visar vad som händer utan någon behandling alls. Den ospecifika omvårdnad och uppmärksamhet som det innebär att ingå i en studie kommer alltid att leda till att symtom och annat förbättras under studiens gång, vilket ligger bakom krav på placebo eller någon annan form av kontroll, som i bland kan vara ”sedvanlig behandling”.

Det föreligger en brittisk observationsstudie från 1996 där data från 225 allmänläkarmottagningar med 6 700 patienter med astma studerades [7]. De deltagande mottagningarna kom från ett slumpvis urval av 5 000

mottagningar som erbjöds att delta i undersökningen. Patienter från mottagningar som uppfyllde myndigheternas (blygsamma) krav för att ackrediteras som astmamottagningar (74 procent) hade samma symtom, sjukfrånvaro och akutbesök som patienter från mottagningar som inte var ackrediterade. Om man däremot studerade mottagningarna som genomgått en så kallad auditprocess för astmavård (64 procent av mottagningarna) så hade deras patienter färre symtom, sjukdagar och akutbesök. Fynden ger visst stöd för att enbart strukturella förändringar på mottagningen ger föga effekt på patientrelaterade effektmått medan ett mer interaktivt engagemang av personalen (t ex i form av en audit) kan ha större genomslagskraft. I vilken mån mottagningarna som deltog var representativa är svårt att utläsa och bristande representativitet kan förstås minska möjligheten att nå tunga slutsatser från denna studie.

I Östergötland har strukturerat arbete med astma och KOL, baserat på vårdprogram, bedrivits sedan lång tid. År 1995 utvärderades effekten av detta vid länets vårdcentraler och akutmottagningar [1]. Samtliga patienter med astma (äldre än 6 år) som besökte vårdinrättningen, akut och planerat, under två månader fick besvara en enkät som i efterhand validerades med telefonintervjuer. Dessutom specialgranskades ett stickprov av journaler.

Drygt 1 100 patienter besvarade enkäten men det framgår inte hur många som fått enkäten men inte fyllt i den. Anmärkningsvärt är att åtta vårdcentraler inte deltog i journalstudien och hela 20 av 42 vårdcentraler inte var med i enkätstudien. Vid sju vårdcentraler fanns astmamottagningar enligt väl definierade kriterier. Patienter från vårdcentraler med astmamottagningar hade i lägre utsträckning haft astmaattacker senaste veckan respektive nattliga besvär. Journalstudier visade också att av dessa patienter hade 14 procent sökt akut, vilket ska jämföras med att 27 procent av patienterna från vårdcentral utan astmamottagning hade sökt för akuta astmabesvär. Studien är väl genomförd men slutsatserna måste begränsas av det stora bortfallet av vårdcentraler.

Slutligen föreligger ett antal svenska före–efter-studier men endast en publicerad i vetenskaplig tidskrift med "peer-review" [4]. Som ett exempel på andra sådana studier finns t ex en noggrant redovisad undersök-

ning från Dalarna [5] samt en osystematisk översikt [6]. Sammantaget antyder de att efter införande av astmamottagningar minskar antalet akuta besök pga försämring i astman, liksom symtom och sjukskrivningar.

Sammanfattande värdering

Studier avseende effekter av vårdens organisation är svåra att genomföra och tolka. Underlaget avseende nyttan av astmamottagningar är svagt och inga studier redovisar utvärderingar av patientens hälsorelaterade livskvalitet. De två randomiserade undersökningarna har sannolikt begränsat värde då skillnader i sjukvårdsorganisation är alltför stora och interventionen inte är ”astmamottagningar” i vår bemärkelse. Observationsstudierna från England och Östergötland ger dock ett visst, om än svagt, stöd för att astmamottagning påverkar viktiga aspekter vid astma såsom minskat antal akutbesök, färre astmasymtom och mindre sjukskrivning. Stödet försvagas dock av risken för bristande representativitet.

Studierna besvarar inte vilka komponenter som är verksamma och inte heller om insatsen är kostnadseffektiv jämfört med andra sätt att organisera verksamheten. Om resultaten kan överföras till vårdcentraler med mindre intresse för sjukdomen är oklart. Införandet av ”specialmottagningar” för enskilda sjukdomar inom primärvården såsom astma och diabetes är inte okontroversiellt och konsekvenserna för verksamheten på vårdcentralen i övrigt och för andra patientgrupper är dåligt klarlagda. Den diskussionen ligger utanför vår rapports uppdrag.

Behov av forskning

Det finns ett stort behov av att klarlägga bästa sättet att organisera vården för kroniskt sjuka patienter såsom de med astma eller KOL. Vilka samarbetsformer är de optimala mellan specialistvård och primärvård och vilka enskilda komponenter (t ex astmasköterska, undervisning, tillgänglighet, kunskap och färdighet) är väsentligast för att uppnå ett bra resultat för patienten? Effekten på livskvalitet samt kostnadseffektiviteten i sådana insatser måste värderas liksom effekten på vårdcentralens övriga verksamhet och åtagande mot andra patientgrupper. Primärvårdens

insats, tillsammans med kommunerna, i hemsjukvård för att behandla, symtomlindra och vårda lungsjuka patienter ingår också i sådana utvärderingar. Det är fullt möjligt att genomföra större studier där vårdcentraler randomiseras till att implementera olika delar eller hela paket av insatser och följa upp patienterna under lång tid med viktiga patientrelaterade effektmått, inte minst hälsorelaterad livskvalitet.

Referenser

1. Dahlberg U, Ekström T, Lindberg M, Möller M, Tilling B. Kvalitetsgranskning av astmasjukvård inom primärvården i E-län. Färre symtom och besök med lokalt vårdprogram. *Läkartidningen* 1997;94:3135-39.
2. Eastwood AJ, Sheldon TA. Organisation of asthma care: what difference does it make. A systematic review of the literature. *Quality in Health Care* 1996;5:134-43.
3. Heard AR, Richards IJ, Alpers JH, Pilotto LS, Smith BJ, Black JA. Randomised controlled trial of general practice based asthma clinics. *Med J Austr* 1999; 171:68-71.
4. Lindberg M, Ahlner J, Möller M, Ekström T. Asthma nurse practice – a resource-effective approach to asthma management. *Respir Med* 1999;93:584-88.
5. Lisspers K, Österlund Efraimsson E. Utvärdering av astmamottagningen på vårdcentralen Tisken 1996 och 1997. Falun 1998.
6. Lorentzson S. Ekonomiska effekter av bättre vårdformer. *Svensk Farma Tidskr* 1995;99(Supplement):32-36.
7. Neville R, Hoskins G, Smith B, Clark RA. Observations on the structure, process and clinical outcomes of asthma care in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46: 583-87.
8. Premaratne UN, Sterne JAC, Marks GB, Webb JR, Azima H, Burney PGJ. Clustered randomised trial of an intervention to improve the management of asthma: Greenwich asthma study. *BMJ* 199;318: 1251-55.
9. Stållberg B, Tilling B, Johansson G, Odebäck P, Olsson P, Svensson E. Astma-sköterskan i primärvården höjer vårdkvaliteten. *Allmänmedicin* 1999;20:126-27.
10. Tilling B, Johansson G, Stållberg B. Astmamottagning i primärvården – dags att fastställa kriterier! *Allmänmedicin* 1998;19: 141-42.

2.5 Metoder för att påverka patientens följsamhet till behandling

Slutsats

- Underlag saknas för bedömning av effekten av olika insatser för att långsiktigt förbättra följsamheten hos personer med astma eller KOL (4).

Bakgrund

Brister i patientens möjligheter och vilja att följa överenskommen behandling har i många sammanhang angivits som skäl till att resultaten av olika insatser inte blivit de förväntade. De begrepp som använts i den anglosaxiska litteraturen är compliance eller adherence, vilka båda hänvisar till en bristande följsamhet (eller ”lydnad”) hos patienten. I nyare forskning har begreppet concordance (överenskommelse) i stället börjat användas. Med det begreppet hänvisar man till att behandlingen ska vara en överenskommelse mellan behandlare och patient. En överenskommelse som träffas mellan jämbördiga parter där den ena har ett större medicinskt kunnande och den andre en större kunskap om sin egen situation.

Den av SBU nyligen publicerade rapporten om patient–läkarrelationen [1] styrker uppfattningen att patientens delaktighet, autonomi (oberoende), egenomsorg och integritet samt minskad paternalism (beskyddande förhållningssätt) i läkarens relation till patienten positivt påverkar patientens vilja att följa överenskommen behandling.

Problemets storleksordning

De flesta studier av hur följsamheten till astmabehandling ska kunna förbättras inleds med en redovisning av hur stort problemet med bris-

tande följsamhet är. Uppgifterna växlar mellan 20 och 80 procents avvikelser från föreslagen behandling. Det främsta skälet till den stora variationen är att man har olika kriterier för vad som är dålig följsamhet. De metodologiska problemen med att mäta följsamhet är omfattande [1]. Pillerräkning, vägning av inhalationsförpackningar eller mätning av läkemedlets koncentration i blodet medför olika typer av problem. Läkemedelsförpackningar med elektronisk mätning av läkemedelsuttag ger något säkrare data. Självrapporterade uppgifter från patienter ger i allmänhet alltför goda följsamhetsvärden. Eftersom problemet är betydande är det naturligt att på olika sätt försöka öka patientens vilja till och möjligheter att följa behandlingen.

Skäl till avvikelser från överenskommen behandling

Många olika skäl anges till avvikelser från överenskommen behandling. De vanligaste är enkla företeelser som glömska, komplicerade behandlingsrutiner med många läkemedel, medicineringsrädsla och svårigheter att hantera läkemedlet. Även kostnaden för behandling kan påverka. Specifikt för astmabehandling är en, sedan länge, djupt rotad misstro mot kortisonpreparat, liksom den oavsiktliga avvikelse som beror på svårigheter att klara av att hantera inhalationsutrustningen. Vidare förekommer här ofta svårigheter att förstå sjukdomen och skillnaden mellan behandling för att lösa akuta problem och behandling för att mer långsiktigt förebygga risker. I en svensk intervjuundersökning av 20 patienter med astma med långvarig och omfattande medicinering visade sig detta mycket tydligt [4].

Många av de interventioner som genomförs för att öka följsamhet till behandling är därför inriktade på att öka patientens kunskaper om sjukdomens karaktär och hur symtom samt sjuklighet kan minskas genom olika åtgärder. Flera studier inriktas också på att öka patientens (och för små barn även anhörigas) förmåga att hantera de, ofta sofistikerade, doseringshjälpmedel som används för att läkemedlen ska nå längst ut i lungorna. De flesta interventioner har hittills avsett astma medan endast ett fåtal berört patienter med KOL.

Metod

SBU-rapporten om patient–läkarrelationen redovisar en modell för resultatinriktad forskning som skiljer på process, kortsiktiga effekter, intermediära effekter och långtidseffekter [1]. Intentionen att följa ordinationer är en korttidseffekt, följsamheten i handling en intermediär effekt och behandlingens effekter på sjukdom en långtidseffekt. Eftersom det väsentliga är att man uppnår långtidseffekt på sjukdomen är de kriterier som används av Cochranesamarbetet relevanta även för diskussionen om följsamhet till behandling av astma och KOL [5]. En systematisk översikt från Cochrane rörande följsamhet redovisar litteraturen t o m 1998 och vi inkluderar de arbeten som avser astma eller KOL. För tiden därefter (t o m februari 2000) har en Medlinesökning genomförts.

Inklusionskriterierna för Cochraneöversikten var:

- Randomiserad klinisk prövning
- Resultatmått skulle avse både följsamhet och sjukdomsutfall
- Minst 80 procent uppföljning av varje delgrupp
- Minst sex månaders uppföljning för långtidsbehandling.

Med dessa inklusionskriterier återfanns två studier i Cochraneöversikten men inga ytterligare studier i Medline.

Resultat

Inom ramen för det ”Asthma Self-Management Program” som genomförts vid Universitet i Alabama utvärderades delarna som syftade till påverkan av patientens följsamhet [2]. Studien inleddes med en omfattande kartläggning av hur vuxna patienter med astma genomförde sin behandling. Många patienter visste inte hur olika astmamediciner fungerar och ska användas, hur man lämpligen utnyttjar sjukvården, hur man identifierar vad som orsakar attacker och hur man kan kontrollera dem och inte heller hur man tidigt kan identifiera en attack och behandla den.

Utifrån kartläggningen identifierade man de komponenter som ett utbildningsprogram borde leda till såsom att öka patientens skicklighet, skapa positiva attityder, underlätta följsamhet, ge erfarenheter av att själv lyckas med behandlingen och hjälpa till att ge effektivt socialt stöd.

Programmet som genomfördes innehöll:

1. en arbetsbok, som patienten skulle använda hemma, som skulle öka patientens skicklighet i att sköta sin egen behandling.
2. att patienten identifierade en stödperson.
3. ett timslångt möte med en hälsoupplysare då patienten fick en PEF-mätare, förstärkande av uppgifter i arbetsboken, information om möjligheter att själv upptäcka och hantera attacker samt träning i att använda PEF-mätaren.
4. en stödgrupp med 4–6 patienter, deras stödpersoner och en hälsoupplysare som vid regelbundna möten diskuterade olika frågeställningar.
5. en hälsoupplysare som följde upp patienterna per telefon 2–4 veckor efter gruppmötena.

Interventionsgruppen fick en broschyr om sjukdomen och hela det omfattande utbildningsprogrammet medan kontrollgruppen endast fick broschyren utan kontroll av om de läste den (Tabell 1). Fördelningen på grupperna var inte blindad, men personal, interventions- och kontrollgrupp hölls åtskilda.

Resultatet mättes efter ett år inom tre områden:

Följsamhet

- Förmåga att hantera sin astma?
- Två självrapporteringsskalor, (Morriskey) anpassade till astma och med tillägg för att mäta överutnyttjande
- Bedömning av personalen som dålig, tillfredsställande, bra.

Astmakarakteristika och funktionsnivå

- Patientens symtom de senaste sju dagarna
- Hur besvärande patienten uppfattat att dessa symtom varit
- Antalet tillfällen med andningsproblem och sjukdomar i andningsvägarna de senaste tre månaderna
- Hur livsmöjligheterna påverkats de senaste tre månaderna – inte kunnat arbeta, gå till skolan eller göra något annat de önskat.

Sjukvårdsutnyttjande

- Akutbesök, sjukhusinläggning eller båda delarna.

Interventionsgruppen förbättrades signifikant mer i de båda huvudvariablerna följsamhet och astmakontroll. Övåntat noterades att båda grupperna påtagligt minskade sjukvårdsutnyttjandet. Författarna kommenterar att den initiala utbildningen i att använda inhalationssteroider som båda grupperna fick kan ha medverkat till fyndet av lika sjukvårds-konsumtion. De framhåller vidare att arbetet utförts vid en specialklinik och således inte direkt kan överföras till andra sjukvårdsmiljöer.

Syftet med den andra studien var att mäta effekterna av ett individualiserat utbildningsprogram med självstyrd behandling som antingen kunde baseras på PEF-mätningar eller symtomvärdering (Tabell 1) [3]. Den inledande optimeringen av behandlingen genomfördes under en 2–6 veckor lång period med PEF-mätningar, symtomskalor, justeringar av läkemedelsval och dosering, instruktion i användande av inhalatorer och PEF-mätare. Kontrollgruppen fick av sin läkare instruktion om läkemedel och faktorer som kan påverka anfall och tränades av hälsoupplysaren att använda inhalatorn korrekt. De båda interventionsgrupperna fick därutöver ett omfattande program för att lära sig hantera olika nivåer av astmasymtom respektive PEF-värden.

Metoden utgick från en färgskala där grön zon innebar att man kunde fortsätta med dittillsvarande behandling, gul zon innebar förändring i läkemedelsdosering, röd zon ytterligare förändring i läkemedelsval och dosering och till sist extra röd zon där man skulle kontakta läkare omedelbart eller åka till akutmottagning. För varje nivå angavs PEF-värden

respektive symtom. Deras följsamhet mättes, utan deltagarnas vetskap, genom vägning av läkemedelsförpackningarna.

Resultaten visade ökad kunskap hos interventionsgrupperna och under de första månaderna också en bättre följsamhet, men därefter ingen skillnad. Både försöks- och kontrollgruppen var mindre sjuka av sin astma, men det fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna.

Slutsatsen även av denna studie blir således att patienternas hälsotillstånd förbättrades oavsett intervention eller avsaknad därav. Författarna förmödar att utfallet kan ha påverkats av att även kontrollgruppens patienter fått läkemedel gratis och ordentlig utbildning i att använda inhalatorn.

Slutsats

Den amerikanska studiens positiva resultat baseras på en lång rad insatser och det är inte möjligt att identifiera någon enskild åtgärd som har positiv effekt [2]. Möjligen kan man hävda att den sammantagna effekten av utbildning, självstyrning och engagemang från vårdpersonal kan medverka till förbättrad följsamhet och bättre behandlingsresultat. Ingen av de ingående studierna ger vägledning för fortsatt arbete med patientföljsamhet.

Behov av ytterligare forskning

Det krävs ytterligare forskning med tillräckligt stora patientmaterial, tillräcklig uppföljningstid och goda möjligheter att följa vilka insatser som ger positiva resultat. Detta innan man kan ge rekommendationer om hur sjukvården bör arbeta för att åstadkomma bästa möjliga förutsättningar för patienter att följa överenskommen behandling.

Tabell 1 Studier avseende metoder för att påverka patientens följsamhet till behandling vid astma.

Författare, år	Ref. nr	De-sign	Deltagare	Intervention (antal)
Bailey, 1990	2	RCT	Rekrytering från ett astmabehandlingsprogram Inkluderade: Patienter med återkommande episoder av andnings-svårigheter. Minskat luftflöde under anfall, dokumenterad förbättring vid symtomfrihet. 2/3 kvinnor. Exkluderade: Under 18 år och de med annan ohälsa som kunde påverka resultatet	I: Broschyr, arbetsbok, uppföljning genom telefonsamtal, stödgrupp (132) K: Endast broschyren, ingen kontroll av att de läste den (135) 124 resp 101 fullföljde
Côté, 1997	3	RCT	Inkluderade: >15 år Måttlig till svår verifierad astma, dagligt intag av antiinflammatoriskt läkemedel. Exkluderade: Rökare och tidigare rökare >40 år med bästa FEV ₁ efter salbutamol 80% av förväntat. Patienter med kontinuerligt behov av prednisolon dagligen. De som deltagit i astma-utbildningsprogram	2 försöksgrupper med omfattande astmautbildningsprogram och i grupp 1 självstyrning med PEF-värden (50), grupp 2 självstyrning med astmasymtom (45). K: Basal information, muntlig handlingsplan kunde lämnas av förskrivaren (54)

Effektmått	Resultat	Kommentar
1) Följsamhet 2) Påverkan på astma 3) Sjukvårdsutnyttjande	Signifikant bättre resultat för interventionsgruppen i variabler 1 och 2. Påtaglig minskning i sjukvårdsutnyttjande för både interventions- och kontrollgrupp	Bra studie. Medarbetare och patienter var inte blindade, men personal, interventions- och kontrollgrupp hölls åtskilda Minskning i sjukvårdsutnyttjande i båda grupperna kan bero på att alla deltagare fick grundlig utbildning i att använda inhalationshjälpmedlen före försökets start. Specialklinik, således inte direkt överförbar till andra vårdmiljöer
1) Följsamhet 2) Kunskap 3) Sjuklighet 4) Sjukvårdsutnyttjande	Kunskapen ökade, men följsamhet och sjuklighet påverkades inte jämfört med kontrollgruppen	Förf:s egen kommentar är att den speciella miljön (tertiärvård) kan ha påverkat resultat, eftersom även standardbehandling där är bra. Vidare tillhandahölls inhalationssteroider gratis. Följsamheten ökade till en början i interventionsgrupperna, men minskade och skilde sig inte från kontrollgruppen vid 12-månadersuppföljningen. Specialklinik, inte enkelt reproducerbar

Referenser

1. Relationens betydelse för följsamhet till ordinerad behandling, kap 6, sid. 97-113. I: Patient-läkarrelationen – Läkekunst på vetenskaplig grund, Ottosson J-O (red). Natur och Kultur – SBU, nr 144, Stockholm 1999.
2. Bailey WC, Richards JM Jr, Brooks CM, Soong SJ, Windsor RA, Manzella BA. A randomized trial to improve self-management practices of adults with asthma. Arch Intern Med 1990;150:1664-68.
3. Côté J, Cartier A, Robichaud P, Boutin H, Malo JL, Rouleau M et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1509-14.
4. Fallsberg M. Tankar om mediciner och medicinering – en kvalitativ analys bland människor med långvarig läkemedelsbehandling. Stockholm 1991 (Akad avh).
5. Haynes RB, Montague P, Oliver T, McKibbon KA, Brouwers MC, Kanini R. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.

2.6 Psykologisk behandling

Slutsats

- Underlaget är otillräckligt för bedömning av effekten av psykologisk behandling vid astma (4).

Bakgrund

Astma betraktas i dag som en multifaktoriell sjukdom där den psykologiska faktorn kan vara mer eller mindre framträdande. Före mitten av 1900-talet beskrevs astma som en typisk psykosomatisk sjukdom. Redan 1892 beskrev en av dåtidens medicinska auktoriteter, William Osler, att det förutom en trolig reflexmekanism också fanns en påtaglig neurotisk komponent i sjukdomen [12].

Under 30- och 40-talet försökte den psykoanalytiska forskningen finna stöd för sina teorier om psykologisk genes till olika sjukdomar. Astma ansågs vara ett resultat av en psykodynamisk kärnkonflikt [5]. Det blev därför logiskt att behandla personer med astma med psykoterapi, t ex psykoanalys. Dessa teorier kan inte sägas ha fått något vetenskapligt stöd, och har i dag ingen plats inom astmavården. I dag handlar diskussionen om psyke och astma om att handskas med situationen att ha en kronisk sjukdom som astma. De individuella förutsättningarna för detta varierar. Centrala begrepp är ”coping” [2] och ”illness behaviour” [10].

Detta synsätt har lett till att man sökt lämpliga psykologiska behandlingsformer som komplement till sedvanlig farmakologisk behandling. Exempel på sådana behandlingar är systematisk desensibilisering, självförtroendeträning, hypnos och familjeterapi.

Syfte

Syftet med denna framställning är att undersöka effekten av psykologiska behandlingar vid astma.

Metod

Vi sökte i Medline och Psychological abstracts för tiden från 1966 till mars 1999. Sökorden var "lung diseases", "obstructive", "asthma", "psychotherapy", "cognition". Tvåhundraelva referenser föll ut varav 60 uppgavs vara randomiserade, kontrollerade studier. Ämnen som inte är strikta psykologiska behandlingsformer, såsom utbildningsprogram där någon del av programmet utgörs av psykologisk behandling, utgick. Inte heller inkluderades medicinsk rehabilitering och avslappningsmodeller som kommer närmare sjukgymnastisk behandling. Granskningen omfattar även en systematisk översikt från Cochranesamarbetet [13].

I den slutliga granskningen eftersträvade vi att inkludera endast randomiserade och kontrollerade studier av personer med astma eller KOL och med en varaktighet på minst tre månader. Vi krävde också att effekten av den studerade behandlingen skulle redovisas med mått som är viktiga för personen med astma såsom hälsorelaterad livskvalitet, symtom, försämringar i sjukdomen eller dödlighet. Endast sex studier var av sådan kvalitet att de motiverade en närmare granskning. Vi fann två randomiserade, kontrollerade studier om familjeterapi, desamma som Cochrane-gruppen funnit. Bland övriga behandlingsformer fanns hypnos (två studier), autogen träning (en studie), beteendeterapi (en studie).

Resultat

Familjeterapi vid barnastma

Den teoretiska bas som underbygger och motiverar familjeterapi hävdar att "symtom" kan vara produkten av ett dysfunktionellt familjesystem. Den terapeutiska interventionen syftar till att lyfta fram de dysfunktionella beteendena inom familjen för att göra det möjligt för familjen att komma över de svårigheter som ger upphov till symtomen. Forskningen har hitintills baserats på strukturerad familjeterapi som förutsätter att relationerna mellan familjemedlemmarna följer vissa mönster som ofta

inte stämmer med den nuvarande familjesituationen. Man förutsätter i dessa sammanhang att astman kan vara både ett symptom på familjens dysfunktion och en bidragande faktor till denna [8].

Effekt av familjeterapi

Vi valde att endast granska studier som inkluderade behandlingskrävande astmasjuka barn och deras familjer och där man använde sig av en utbildad familjeterapeut. Både experimentgruppens och kontrollgruppens barn skulle fortsätta med ordinerad medicin och kontrollgruppen skulle inte få någon familjeterapi.

Två studier uppfyllde dessa kriterier (Tabell 1) [6,8]. Ingen av de två studierna redovisar terapeutens utbildning. Interventionen fokuserade på speciella teman som attityder till sjukdomen, doktorn och medicinerna, rädsla för döden och att uppleva smärtsamma och skrämmande känslor. Avsikten var att förbättra kommunikationen mellan familjemedlemmarna så att man lättare kunde prata om de känslor som astman gav upphov till.

Det var signifikant fler som blev förbättrade än oförändrade eller sämre i experimentgruppen, jämfört med kontrollgruppen [6]. Ingen skillnad avseende aktivitetsbegränsning kunde konstateras mellan grupperna men experimentgruppen fick mindre pip i bröstet [8].

När de patienter som fått mindre symptom jämfördes med oförändrade eller försämrade patienter så bedömde även pediatrikern att experimentgruppen förbättrats signifikant jämfört med kontrollgruppen [6]. Man fann ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende medicinförbrukning eller lungfunktion, mätt som PEF eller FEV₁ [6].

Hypnosbehandling

Det finns många fallbeskrivningar där hypnos har visat sig vara framgångsrik vid behandling av astma. Syftet med hypnos kan vara att ta tillvara den djupa avslappning som man anser sig kunna nå. I detta avseende skiljer sig hypnos principiellt inte från andra avslappningsmetoder såsom progressiv avslappning. Andra har använt hypnos för den

suggestiva effekt som skulle kunna uppnås. Tidigare försökte man t o m suggerera bort astmasymtomen. Det hände dock alltför ofta att symtomen försvann utan att obstruktionen gjorde det. Ytterligare skäl till hypnosbehandling kan vara att använda det förändrade medvetandetillståndet, som generellt anses att patienten uppnår under hypnos. I detta tillstånd kan en bearbetning av trauman eller konflikter ske som personen pga sina psykologiska försvarsmekanismer annars har svårt att nå.

Vi har funnit få kontrollerade studier av hypnos vid astma. I en studie som utfördes redan 1960 fann man ingen effekt av hypnos efter en månads behandling [11]. En annan tidig undersökning visade att hypnos med autohypnos gav en bättre lindring av astmabesvären än enbart krämplösande medel [9].

Vi fann två studier med hypnos och med adekvat studieupplägg [4,14]. I detta sammanhang granskades även en studie av autogen träning vid astma [7], eftersom denna metod brukar betraktas som självhypnotisk.

Antalet patienter som ingår i studierna skiljer sig åt markant. Brittiska tuberkulossällskapet hade 127 patienter i experimentgruppen och 125 i kontrollgruppen. I de andra studierna ingick endast 39 [4] respektive 24 patienter [7]. Avslappning och suggestion till självkontroll var gemensamt för alla tre studierna.

Kontrollgruppernas aktiviteter skilde sig åt mellan studierna. Det brittiska tuberkulossällskapet gav kontrollgruppen progressiv avslappning medan i de andra två studierna fick kontrollgruppen besök av sjuksköterska respektive gruppsykoterapi. Livskvalitet registrerades inte i någon av studierna.

Effekter av hypnosbehandling

I studien av brittiska tuberkulossällskapet fann man att kvinnorna i hypnosgruppen hade lägre frekvens pip i bröstet än kontrollgruppen efter ett halvt år [14]. I övrigt registrerades inga signifikant skillnader.

I en högsuggestibel grupp redovisades signifikanta förbättringar, jämfört med studiestart, vad avser nattliga symtom, pip i bröstet, aktivitetsbe-

gränsning [4]. Man fann dock ingen förbättring i den lågsuggestibla experimentgruppen eller i kontrollgruppen. Författarna presenterar inte någon jämförelse mellan kontroll- och experimentgrupp. Ingen av studierna redovisar några signifikanta effekter på lungfunktion eller förbrukningen av bronkdilaterare.

Beteendeterapi

Det finns indikationer på att beteendeterapi vid astma kan vara framgångsrik vid astmabehandling [1]. Bristen på sofistikerade metoder vid dessa studier är påtaglig. Först 1990 presenterades en randomiserad, kontrollerad studie avseende beteendeterapi där 20 barn med astma deltog [3]. Man analyserade barnens beteende och skapade individuella program som genomfördes under fyra veckor och följdes upp under fyra veckor. Kontrollgruppen fick ingen behandling. I interventionsgruppen minskade användningen av bronkdilaterare vid behov samt skolfrånvaron men man fann ingen skillnad i lungfunktionen. Vid en jämförelse mellan grupperna påvisades inga signifikanta skillnader.

Sammanfattning

Flera positiva fynd kunde konstateras i familjeterapigrupperna men en allvarlig invändning är att de flesta påvisas genom en "före–efter" jämförelse inom gruppen. Vid jämförelse mellan experimentgrupp och kontrollgrupp försvinner de flesta skillnader. Endast två studier uppfyller kriterierna för att bli analyserade, vilket man måste ha i åtanke när man beaktar de positiva fynd som gjorts till fördel för familjeterapigruppen. Framtida forskning kräver större randomiserade försök och standardiserade utvärderingsskalor.

Resultaten från hypnosstudierna är blygsamma och med samma metodologiska invändningar. Kontrollgrupperna i de olika studierna har fått olika "behandlingar" som alla har en potentiell effekt i sig varför någon riktig kontrollgrupp med "overksam substans" inte fanns. Inga slutsatser om hypnosbehandling vid astma kan dras från dessa studier.

Endast en liten beteendeterapeutisk studie är publicerad vilket ger ett alltför blygsamt underlag för att basera några slutsatser på. Skräddarsydda program som i denna studie är svåra att upprepa och därmed är det svårt att generalisera resultaten.

Behov av forskning

Det behövs större studier med metodologisk stringens som studerar väldefinierade subgrupper av patienter med astma som kan förväntas svara positivt på respektive psykologisk behandling.

Tabell 1 Psykologisk behandling vid astma.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
British Tuberculosis Ass, 1968	14	RCT	252 med astma måttlig–svår Ålder: 10–60 år	Hypnos 1 g/månad + självhypnos dagligen i ett år (127) Kontrollgruppen fick avslappning (125) 1 år
Dahl, 1990	3	RCT	20 barn med astma Ålder: 12 år	Beteendeterapi, skraddarsydd Kontrollgrupp ingen behandling
Ewer, 1986	4	RCT, SB	Ålder: 18–45 år Astman lindrig–måttlig 39 patienter Experimentgruppen delade på de med hög respektive låg suggestibilitet	Experimentgruppen fick hypnos 1 gång/vecka
Gustafsson, 1986	6	RCT	Ålder: 6–15 år De svårast sjuka i Linköping Expgrupp 9 Kontrollgrupp 8	Familjeterapi Kontrollgrupp sedvanlig behandling

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) Mängd pip/dag b) Förbrukning av bronkdilaterare	a, b ingen signifikant skillnad mellan experimentgrupp och kontrollgrupp	
a) Antal spraypuffar b) Frånvarodagar från skolan c) Subjektiv astma /dag	a) Exp grupp minskade b) Exp grupp minskade vid en jämförelse före–efter, ingen skillnad mellan grupper	p<0,05 p<0,05
a) Dagliga symtom- poäng b) Förbrukning av beta-2	a) Nattliga symtom, pip och aktivitet bättre i gruppen med hög suggestibilitet vid en före–efter- mätning (p<0,05) Ingen skillnad jämfört med kontrollgrupp b) Ingen sign skillnad mellan före och efter	
a) Gen pediatriisk skattn b) Klin bedömning c) Compliance d) Akut inlagd e) Akut besök f) Nedsatt funktion – patientdagbok g) Doser beta-2 h) Doser beta-2 på natten i) Kortison >2 mån	a) Gruppjämn Exp >kontroll	p<0,05 I övr inga sign skillnader mellan exp grupp och kontrollgrupp

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 Fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Lask 1979	8	RCT	Exp grupp 17 familjer (21 barn med astma) Kontrollgrupp 16 familjer (16 barn med astma) Anamnes på episodisk astma under flera år eller aktuell anamnes på mycket frekvent eller kronisk astma	Familjepsykoterapi

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) Pip i bröstet	a) $p < 0,01$ rank sum test	

Referenser

1. Cluss PA. Behavioral interventions as adjunctive treatments for chronic asthma. *Progr Behav Modific* 1986;20:123-60.
2. Cohen F, Lazarus R. Coping with the stresses of illness. In Stone G, Cohen F, Adler N (Eds.) *Health psychology – a handbook* (pp. 217-54). San Francisco: Jossey-Bass, 1979.
3. Dahl J, Gustafsson D, Melin L. Effects of a behavioral treatment program on children with asthma. *J Asthma* 1990;27:41-46.
4. Ewer TC, Stewart DE. Improvement in bronchial hyper-responsiveness in patients with moderate asthma after treatment with a hypnotic technique: a randomised controlled trial. *BMJ* 1986;293:1129-32.
5. French TM, Alexander F. Psychogenic factors in bronchial asthma. *Psychosomatic medicine monograph IV*. Washington DC.: National research council, 1941.
6. Gustafsson PA, Kjellman, NI, Cederblad M. Family therapy in the treatment of severe childhood asthma. *J Psychosom Res* 1986;30:369-74.
7. Henry M, De Rivera JL Gonzalez-Martin IJ, Abreu J. Improvement of respiratory function in chronic asthmatic patients with autogenic therapy. *J Psychosom Res* 1993; 37:265-70.
8. Lask B, Matthew D. Childhood asthma. A controlled trial of family psychotherapy. *Arch Dis Child* 1979;54:116-19.
9. Maher-Loughnan GP, MacDonald N, Mason AA, Fry L. Controlled trial of hypnosis in the symptomatic treatment of asthma. *BMJ* 1962;2:371-76.
10. Mechanic D. Stress, illness and illness behavior. *J Human Stress*. 1976;2:2-6.
11. Morrison SJ, Burns CLC. The treatment of asthmatic children by hypnotic suggestion. *Brit J Dis Chest* 1960;54:78-81.
12. Osler W. The principles and practice of medicine. New York: D Appleton, 1892.
13. Panton J, Barley EA. Family therapy for asthma in children. (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
14. Research Committee of the British Tuberculosis Association. Hypnosis for asthma – a controlled trial. *BMJ* 1968; 4:71-76.

2.7 Alternativmedicin

Slutsatser

- Underlag saknas för bedömning av effekt av de flesta alternativa behandlingsformer vid astma och KOL (4).
- Underlaget är bristfälligt för bedömning av effekten av akupunktur, homeopati och kiropraktik vid astma och KOL (4).

Bakgrund

Alternativmedicin kallas de metoder för sjukdomsbehandling vilka existerar vid sidan av den naturvetenskapligt baserade skolmedicinen, den medicinska verksamhet som lärs ut vid universitet och högskolor. Beskrivning från Nationalencyklopedin är hämtad från Alternativkommitténs utredning 1987 och liknande definitioner återkommer i utländsk litteratur [9].

Gränsen mellan konventionell medicinsk behandling och alternativa metoder är inte skarp. När en alternativ metod vunnit acceptans ingår den så småningom i den ”vanliga” behandlingen såsom akupunktur vid smärta har blivit en allmänt accepterad metod. De alternativa behandlingsformerna kallas även komplementära för att understryka att det inte råder ett motsatsförhållande gentemot skolmedicinen. Integrerad medicin är ytterligare en beteckning där komplementära och konventionella metoder jämföras när läkare och patient ska välja terapi.

Dagens alternativmedicin har utvecklats både från ålderdomlig österländsk tradition, där fotmassage och akupunktur beskrevs redan på 3000-talet f Kr i Kina och Indien, och från traditionell västerländsk medicin där t ex homeopati utvecklades i Tyskland under 1700-talet.

Alternativkommittén beräknade att under 1987 utövades 200 alternativa behandlingsformer i Sverige. En del metoder är besläktade såsom aku-

punktur och akupressur och i en metod som naturopati ingår flera andra alternativa metoder såsom massage, osteopati och yoga.

Utbredning av alternativmedicinska behandlingar i Sverige

Vi vet inte med säkerhet hur vanlig alternativ behandling är i Sverige. År 1986 fann den Alternativmedicinska kommittén att cirka 20 procent av svenskarna hade använt alternativa behandlingsmetoder. I en studie från Malmö 1998 uppgav 10 procent av 1 700 tillfrågade att de använde alternativa metoder [2]. Detta var en ökning från en tidigare undersökning i Malmö 10 år tidigare då endast 6 procent hade använt dessa behandlingsalternativ.

I samband med en större befolkningsundersökning av 17 000 vuxna, under 50 års ålder, i 14 länder tillfrågades personer med astma om vilka behandlingsmetoder de använt det senaste året [5]. Man fann ett relativt litet bruk av örtmedicinsk behandling med undantag av 13 procent i Hamburg och 7 procent i Grenoble. I övriga länder låg bruksfrekvensen av örtmedicinska preparat nedåt 1 procent. Akupunktur användes av färre än 1 procent. Mycket få rapporterade att de använt sig av t ex hypnos, diet, andningsövningar eller reflexologi. Allmänt sett hade Tyskland och Belgien de högsta frekvenssiffrorna på cirka 15 procent för all alternativ behandling vid astma, följt av Australien på 9 och Frankrike på 8 procent. I Sverige rapporterade ungefär 1 procent av patienterna med astma (326 tillfrågade) att de använt alternativa behandlingsmetoder under det senaste året.

Indelning av metoder

I ett försök att få överblick över floran av alternativa behandlingsformer har en uppdelning i tre huvudgrupper föreslagits [19].

1. Kroppsterapier

Arbetar med kroppen för att skapa avslappning och stimulera cirkulationen. I denna grupp återfinns massage, zonterapi, kiropraktik och akupunktur.

2. Naturmedicin

Medel som stryks på eller intas via munnen. Här finns homeopati, kosttärprier, västerländsk och kinesisk örtmedicin.

3. Känsloterapi

Betoning av de andliga och känsломässiga aspekterna på hälsan. Till denna grupp hör hypnos, avslappning, biofeedback och yoga.

Metod

Vi sökte i Medline, Embase och Cats med termerna "explode obstructive lungdiseases or asthma and explode alternative medicine". Vid sökning i abstracts och referenslistor fann vi studier av akupunktur, homeopati, yoga, massage, kiropraktorbehandling, zonterapi, avslappning och biofeedback, vilka kommenteras i detta kapitel. Vi har skriftligen gjort en förfrågan till några av de svenska organisationer som arbetar med dessa metoder för att få information om ytterligare studier. I svaren från dem framkom inget nytt material. Hypnos, kostbehandling och klimatvård avhandlas i separata avsnitt. I den slutliga granskningen eftersträvade vi att inkludera endast randomiserade och kontrollerade studier av personer med astma eller KOL och med en varaktighet på minst tre månader. Vi krävde också att effekten av den studerade behandlingen skulle redovisas med mått som är viktiga för personer med astma eller KOL såsom livskvalitet, symtom, försämringar i sjukdomen eller dödlighet. Först när vi inte kunnat identifiera sådana vetenskapliga rapporter har vi valt att granska studier med kortare behandlingstid eller som redovisar sekundära behandlingseffekter såsom lungfunktion.

Resultat

Akupunktur

Akupunkturmetoden har varit allmänt spridd och använd i Kina sedan minst 3 500 år. Till Europa kom metoden under 1600-talet. Det är dock först under 1970-talet som metoden blivit omskriven och populär i Västeuropa och då framför allt som smärtlindrande metod.

Teorin bakom akupunktur bygger på att den osynliga livsenergin, qi, strömmar längs yin- och yangmeridianerna. Ett avbrott i detta flöde skapar en obalans med sjukdom som följd. Akupunktören kan förbättra qi-flödet genom att sätta tunna nålar på särskilda punkter längs meridianerna i huden. Det finns 12 huvudmeridianer som löper längs kroppen i par och mer än 1 000 akupunkturpunkter längs meridianerna där qi kan strömma in och ut ur kroppen.

Akupunkturnålarna kan både hämma och stimulera qi-flödet. Metoden kan varieras med att örten moxa, kinesisk malört, får glöda invid akupunkturpunkterna eller med glaskoppar över särskilda punkter för att förstärka effekten, koppning. En modern variant är elektroakupunktur där en pulserande svagström kopplas till nålarna och laserakupunktur som är särskilt lämpad för personer med rädsla för nålstick. Akupressur är en metod där man i stället för nålar använder ett lätt tryck från fingrarna på akupunkturpunkterna. Denna metod är lämpad för egenvård.

En systematisk översikt avseende akupunktur och astma publicerades 1991 [8]. Man inkluderade 13 kontrollerade studier varav ingen omfattade mer än 50 patienter eller följde upp behandlingen mer än tre månader. Studierna gick inte att sammanväga i en gemensam analys pga svagheter på flera punkter. Fullständig information saknades ofta och det framkom stora skillnader i studiernas patienturval, genomförande och bedömning. Slutsatsen blev att det inte fanns något vetenskapligt stöd för att akupunktur är effektivt vid behandling av astma.

En grupp forskare gjorde 1995 ytterligare en översikt, nu avseende akupunktur vid behandling av lungsjukdom, dess effekt och säkerhet [6]. Man valde ut 21 studier och fokuserade bedömningen på effekten av akupunktur vid:

- akut respektive kronisk astma
- histamin- och metacholininducerad astma
- vid kronisk bronkit och KOL
- välbefinnade
- övrig medicinering

Som i föregående sammanställning kunde man i denna analys inte dra några slutsatser avseende effekt av akupunktur vid lungsjukdom. Materialen var små med icke jämförbara patientunderlag, behandlingsmetoder eller behandlingstider. Författarna konstaterar att akupunktur, utförd av en van akupunktör, är en säker metod och man drar slutsatsen att det inte finns skäl att undanhålla denna ofarliga och möjligen effektiva behandling för personer med astma och KOL.

År 1996 genomförde en tysk grupp en ny sammanställning av randomiserade studier vid astma [10]. Denna översikt omfattade 15 studier med sammanlagt 307 patienter och inkluderade alla randomiserade studier med akupunktur eller liknande metod. Alla typer av effektmått accepterades. I samtliga studier var patientantalet lågt, 12–39 personer, vilket gör bedömningarna svagt underbyggda. Studierna varierade sinsemellan avseende sådant som patientmaterial, placebointervention och behandlingsmål vilket gjorde jämförelse svår. Slutsatsen av denna översikt blev att det inte gick att tillfredsställande fastställa effekt av akupunktur vid astma.

Under 1998 kom en omfattande rapport i samma fråga från Cochrane-samarbetet (Tabell 1) [12]. Av 59 studier inkluderades endast de 15 randomiserade studier som hade minst en veckas studietid. Ytterligare åtta studier uteslöts då de berörde inducerad astma och korttidseffekter på lungfunktionen. De sju återstående studierna var samtliga gjorda på små patientmaterial (17–29 patienter, sammanlagt 174 patienter). Alla använde ”placeboakupunktur” som kontroll och värderade symtom och lungfunktion. På grund av stora variationer mellan studierna kunde författarna inte väga samman resultaten och deras slutsats blev att ingen rekommendation kan ges åt patient eller behandlare på basen av denna rapport.

Homeopati

På slutet av 1700-talet utvecklade Samuel Hahneman i Tyskland homeopatin, en behandling som bygger på att ”lika botar lika”. Teorin är att en sjukdom ger vissa symtom och likaså ger ett ämne vid intag vissa effekter. Om sjukdomsliknande effekter kan framkallas av ett utifrån tillfört ämne försvinner de ursprungliga symtomen.

Medlet ska ges extremt utspätt – ”spädning förstärker verkan av den dynamiska kraften”. Varje patient har sin speciella konstitution vilket kräver individuell behandling. I den klassiska homeopatin används ett ämnes giftiga effekt, från växt- eller djurliv, för att balansera sjukdomens effekt. Flera homeopatiska preparat kan blandas för en behandling vilket kallas komplex homeopati. Isopatisk homeopatisk behandling sker med de ämnen som ger sjukdom, t ex starkt utspädd pollenlösning till allergiker, homeopatisk immunterapi.

Det finns få studier av homeopati vid obstruktiv lungsjukdom, men år 1991 publicerade Cochranesamarbetet en översikt (Tabell 1) [7]. Deras litteratursökning efter kontrollerade studier med homeopatisk behandling vid alla typer av sjukdomar gav som resultat 107 studier, varav 68 randomiserade. Bara några få gällde obstruktiv lungsjukdom. Slutsatsen blev att studierna allmänt höll så låg vetenskaplig kvalitet att man inte kunde göra en bedömning av värdet av homeopatisk behandling.

Nyligen publicerades en Cochraneöversikt fokuserad på randomiserade studier med homeopati vid kronisk astma eller astmaliknande tillstånd [11]. Man krävde en behandlingstid på minst en vecka men alla typer av effektmått accepterades. Tre studier med totalt 154 patienter kunde bedömas närmare. Inte heller i denna översikt var en sammanvägd jämförelse möjlig. Slutsatsen blev att otillräckliga data förelåg för att tillförlitligt kunna fastställa homeopatins roll i astmabehandlingen. Det är ett metodologiskt problem att den homeopatiska behandlingen normalt är individualiserad – direkt anpassad till individens konstitution och hans symtombild – och inte en standardiserad intervention som är lika för alla.

Kiropraktorbehandling

Kiropraktiken utvecklades under slutet av 1800-talet av kanadensaren Daniel David Palmer. Den är numera en väl etablerad behandlingsmetod vid t ex rygg- och nackbesvär. Behandling bygger på att kroppen kan ses som en maskin med en mekanisk struktur av ben, leder och muskler där ryggraden utgör centrum. Genom manipulation av skelettet, framför allt ryggraden, och mjukdelar kan behandlaren påverka störningar i kroppen.

Två studier om kiropraktik vid astma ingår i vår bedömning (Tabell 1). I en väl genomförd dansk studie randomiserades 31 unga vuxna personer med astma till kiropraktik eller placebobehandling i fyra veckor, följt av en två veckors uppföljning [13]. Man fann inget stöd för att kiropraktisk ryggmanipulation skulle vara bättre än inaktiv behandling. I Kanada genomförde en grupp forskare en likartad studie vid astma hos barn [1]. Nittioen barn med astma randomiserades till antingen aktiv eller inaktiv behandling under en fyra månaders period med 20–30 behandlingar. Endast de 11 kiropraktorerna var oblindade. Fullständig utvärdering kunde göras på 80 barn. I båda grupperna noterades en likartad förbättring avseende astmabesvär och livskvalitet samt minskad användning av vid-behovsmediciner. Slutsatsen var att kiropraktisk ryggmanipulation hos barn med lindrig till måttlig astma inte är till nytta.

Yoga

Yoga är sanskrit och betyder att förena, tämja eller behärska. Metoden utvecklades i Indien för cirka 5 000 år sedan och har de senaste årtiondena fått stor spridning över världen. Yoga kan vara en religiös form av meditation men kan också användas för friskvård och behandling av sjukdom. Principerna för yoga är att prana, livsenergin, har sitt uttryck i kroppen bl a genom andningen och kan påverkas genom andningsövningar, pranayamas. Livsenergins centrum kallas chakrana. Ett stort antal nadi, energikanaler, genomkorsar kroppen och möts i detta centrum. Särskilda kroppsövningar, asanas, utövas lugnt och koncentrerat för att påverka den fysiska kroppen. Målet är att uppnå en kroppslig och andlig harmoni. Denna harmoni ska kunna påverka sjukdomstillstånd som beror på spänning och stress. Yoga är ett system av övningar som kan lämpa sig för egenbehandling.

I en tidig studie randomiserades 24 män med kronisk luftvägsobstruktion till yogaträning eller fysisk träning under nio månader [16]. Lungfunktion och symtom mättes, dock med kortfattad redovisning av de senare. Forskarna tolkade resultaten som att det kunde finnas en viss positiv effekt men det lilla materialet och brister i studien, bl a avseende symtomredovisning och begränsat patienturval, medger inga slutsatser. En aktuellare undersökning av 17 vuxna patienter som antingen utförde tre yogaövningar per vecka i 16 veckor eller ingen behandling visade inga

skillnader i symtom [18]. Inte heller en tysk studie av 26 personer med astma kunde visa någon effekt på symtom av fyra månaders egen träning jämfört med andningsövningar eller ingen behandling alls [4].

Zonterapi

Fotmassage sägs vara en urgammal metod med rötter i Kina för 5 000 år sedan. Omkring 1915 utvecklade den amerikanske öronläkaren W Fitzgerald en metod där massage och tryck mot fotsulor och handflator uppgavs lindra sjukdomssymtom. Metoden fick benämningen zonterapi. Den bakomliggande teorin är att alla delar av kroppen har ett motsvarande område på fotsulan, reflexpunkter. Där kan kalcium- och urinsyrakristaller samlas som gryniga korn och blockera energiflödet kring zonerna. Fotmassagen kan lösa upp kornen och frigöra energi. Zonterapiens zoner motsvaras här inte av meridiansystemet vid akupunktur utan är ett separat system.

Väldigt lite finns publicerat om zonterapi vid obstruktiv lungsjukdom, men en liten välgjord studie från Danmark ska kommenteras (Tabell 1) [14]. Trettio vuxna patienter med astma randomiserades till zonterapi under 10 veckor eller ingen behandling. Placebobehandling ansågs inte möjlig att utföra då all form av fotmassage skulle kunna ge behandlingseffekter. Efter sex månader fann man ingen skillnad avseende symtom eller medicinförbrukning.

Massage

Även massage är en mycket gammal behandlingsmetod, men tekniken har utvecklats över århundradena. Den moderna massagetekniken använder strykningar, knådningar och tryck för att skapa avslappning och välbefinnade. Genom sin spänningslösande effekt kan massagen påverka stressutlösta sjukdomar hävdar dess förespråkare.

Vi har endast funnit en kontrollerad studie där 32 barn med astma randomiserades till massage i hemmet eller till avslappningsterapi i 30 dagar [3]. De symtom som redovisas bygger på skattning av barnens uppträdande från videofilmer före och efter behandling men är mycket ofullständiga. Då studien dessutom är kort och med få barn kan vi inte dra några slutsatser avseende effekt av massage vid astma.

Qigong

Ordet Qigong betyder energiövning. Denna metod har utvecklats ur en kinesisk tradition där man i flera tusen år härmat djurens långsamma tänjande rörelser för avspänning. Metoden har utvecklats genom att också ta in andningsövningar och meditation. Qigong sägs utövas av uppåt 60 miljoner människor i Kina där den första qigongkliniken startade 1955. Metoden har under 1980- och 1990-talen blivit mycket populär och fått en snabb spridning över västvärlden. En form av Qigong som kallas Tai-chi beskrivs som aktiva rörelsemönster och är en slags defensiv stridsform.

Vi har bara funnit en studie avseende Qigong vid astma där 30 vuxna med astma fick lära sig Qigong under åtta veckor och sedan öva självständigt under ett halvår [15]. Effekt bedömdes före och efter. Utan kontrollgrupp kan vi inte dra några slutsatser om behandlingseffekten. Författarna påpekar problem med kontrollerade studier av denna behandlingsform då patienten inte lätt kan blindas för sin behandling. Även en cross-over modell för studie anses olämplig då patienten som väl lärt sig Qigong inte kan ”byta bort” denna kunskap. Dock borde en kontrollgrupp kunna använda andningsträning eller liknande enligt vad som användes i yogastudierna.

Avslappning

Under lång tid har människan slappnat av genom andningsövningar och koncentrerad vila. Först på 1930-talet utvecklades en hel teknik, så kallad progressiv muskelavslappning, av den amerikanska fysiologen Jacobson. Metoden har senare utvecklats i flera variationer. Teorin om avslappning och andning är bl a att stress framkallar hyperventilation varvid man andas ut för mycket koldioxid vilket gör blodet surt. Denna reaktion framkallar i sin tur ogynnsamma reaktioner i muskler och nerver. En bättre kontroll av denna stressreaktion skulle kunna minska de ogynnsamma effekter som leder till sjukdomssymtom. I en spansk studie fick 18 barn med astma antingen egen träning och information eller dessutom avslappningsövningar [17]. Studien som löpte över sex veckor kunde inte visa någon effekt vare sig på oro eller lungfunktion.

Biofeedback

Biofeedback är en metod som utvecklats under senare delen av 1900-talet, huvudsakligen i USA. Patienter ska lära sig kontrollera kroppsreaktioner genom avslappning och koncentration och kunna följa effekterna av detta genom särskild mätapparat som kan registrera t ex EKG, EEG, svettproduktion från huden och hudtemperatur. Man har påvisat effekter av biofeedback på bl a blodtryck, hjärtfrekvens och muskelspänning.

När det gäller obstruktiv lungsjukdom har särskild apparatur konstruerats för att mäta andningsmotstånd och ge patienten återkoppling, feedback, om hur han påverkar sina luftrör. Teorin är att emotionella faktorer triggar nervreflexer som leder till bronkobstruktion och att dessa reflexer går att påverka. Vi har inte hittat några kontrollerade studier av biofeedback. De studier som beskriver metoden vid astma och KOL är framför allt experimentella och berör ofta astmabesvär som inducerats i laboratoriemiljö. Tekniken lärs in med hjälp av omfattande teknisk utrustning, vilket begränsar användbarheten i större patientgrupper.

Sammanfattning

Vid obstruktiv luftrörssjukdom finns många alternativa behandlingsformer som sinsemellan är mycket olika. De tycks vara relativt ofarliga, i den mån detta är värderat, men deras positiva effekt vid obstruktiv lungsjukdom återstår att bevisa. Metoderna kan många gånger lämpa sig för egenvård och om bevis för deras effekt senare skulle framkomma skulle de kunna utgöra ett komplement till den traditionella astma-behandlingen.

Behov av forskning

För att kunna diskutera med och ge råd till patienten är ytterligare kunskap inom området av värde. I den mån behandlingarna ska kunna rekommenderas och eventuellt subventioneras behövs avsevärt mycket mer kunskap om lämpliga behandlingar, deras effekter och möjliga bieffekter. Behovet av forskning med adekvat upplagda studier är mycket stort.

Tabell 1 Effekter av akupunktur vid astma.

Författare, år	Ref. nr	Design	Undersökt grupp	Intervention Observationstid
Linde, 1996	10	Systematisk översikt 7 studier	Astma alla åldrar (174 patienter)	Akupunktur eller placebo 1–36 v

Tabell 2 Effekter av homeopati vid astma.

Författare, år	Ref. nr	Design	Undersökt grupp	Intervention Observationstid
Kleijnen, 1991	7	Systematisk översikt	107 studier bedömda (1966–90). Astma finns bland behandlade tillstånd	Inte redovisat
Linde, 1998	11	Systematisk översikt 3 studier	Astma, alla åldrar (154 patienter)	Homeopatisk behandling eller placebo 1 vecka–6 mån

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtom Lungfunktion	Inte möjligt ge råd för eller emot akupunktur- behandling vid astma	Stort urval med få bedömbara studier. Dessa går inte att jämföra

Effektmått	Resultat	Kommentar
Inte redovisat	Många studier med låg kvalitet. Mer kunskap behövs innan råd kan ges	Enstaka studier på obstruktiv lungsjukdom. Stora metodsvårigheter
Symtom, anfallsfrekvens + lungfunktion 2/3 1/3 endast lungfunktion	Inte möjligt att ge råd avseende homeopatisk behandling på basen av denna översikt	Inte jämförbara studier med ojämn kvalitet

Tabell 3 Effekter av yoga vid astma och KOL.

Författare, år	Ref. nr	Design	Undersökt grupp	Intervention Observationstid
Fluge, 1994	4	RCT	36 vuxna med lindrig astma	Yogabehandling a) Yoga, b) Andningsträning c) Kontroll 3 v instruktion + egenträning i 4 mån
Tandon, 1978	16	RCT	22 vuxna män Kronisk bronkit	Yoga eller fysioterapi 9 månader
Vendanthan, 1998	18	RCT	17 vuxna personer med astma (19–52 år)	Yoga eller ingen behandling 16 veckor

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtom, tre frågeformulär Lungfunktion	a + b subj förbättring, b bättre lungfunktion	Liten grupp Följsamhet oklar Subj bedömning Inte klart redovisat
Symtom Lungfunktion	Yoga förbättrade en fysiologisk variabel Subj förbättring yogagruppen	Liten grupp Inte säkert obstrukt Sparsamt med uppgifter
Symtom Lungfunktion Medicinering	Ingen effekt av yoga	Liten grupp Väl beskriven studie

Tabell 4 Effekter av andra alternativmedicinska behandlingar vid astma

Författare, år	Ref. nr	Design	Undersökt grupp	Intervention Observationstid
Balon, 1998	1	RCT	91 barn (7–16 år)	Kiropraktor- behandling 16 v aktiv eller placebobehandling
Field, 1998	3	RCT	Astma 32 barn 4–14 år Två åldersgrupper (4–8 + 9–14)	Massage I varje åldersgrupp 8 massage resp 8 avslappning 30 d behandling
Nielsen, 1995	13	RCT, cross-over	31 vuxna (18–45 år) med kronisk astma	Kiropraktor- behandling 4 + 4 v aktiv eller placebobehandling
Petersen, 1992	14	RCT	30 vuxna med astma	Fotzonterapi Behandling eller ingen behandling 10 v och follow up 6 mån
Vazquez, 1993	17	RCT	Astma 18 barn 8–13 år	Avslappning Eller ingen behandl 6 veckor

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtom Lungfunktion	Hos barn med mild- måttlig astma har ryggmanipulation ingen effekt	Välgjord studie Minskad vb medicinering och symtomförbättring i bägge grupperna
Grad av oro Videofilm beteende Lungfunktion	Mindre oro bedömt hos små barn Inga andra effekter av massage	Oklar följsamhet, liten grupp. Föräldrar ger behandling Inte tydlig symtombedömning
Symtom Lungfunktion	I denna grupp patienter inget stöd för att kiropraktorbehandling har positiv effekt	Kort behandlingstid Relativt få patienter
Symtom Lungfunktion Medicinför- brukning	Ingen effekt av behandling i någon parameter	Relativt få patienter Inte beskriven metod
Grad av oro Lungfunktion	Avslappning gav lite mindre oro	Få patienter Ofullständig symtomredovisning Kort tid

Referenser

1. Balon J, Aker PD, Crowther ER, Danielson C, Cox PG, O'Shaughnessy D et al. A comparison of active and simulated chiropractic manipulation as adjunctive treatment for childhood asthma. *N Eng J Med* 1998;339:1013-20.
2. Beckman A, Håkansson A. Effekt av utbyggd primärvård. En enkätundersökning. *Allmänmedicinsk tidskrift* 2000;21:60-62.
3. Field T, Henteloff T, Hernandez-Reif M, Martinez E, Mavunda K, Kuhn C, Schanberg S. Children with asthma have improved functions after massage therapy. *J Pediatr* 1998;132:854-58.
4. Fluge T, Richter J, Fabel H, Zysno E, Weller E, Wagner TO. Langzeiteffekte von atemgymnastik und yoga bei patienten mit asthma bronchiale. *Pneumologie* 1994;48:484-90.
5. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Physician-diagnosed asthma and drug utilization in the European community respiratory health survey. *Eur Respir J* 1997;10:1795-802.
6. Jobst KA. A critical analysis of acupuncture in pulmonary disease: efficacy and safety of the acupuncture needle. *J Altern Complement Med* 1995;1:57-85.
7. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991;302:316-23.
8. Kleijnen J, ter Riet G, Knipschild P. Acupuncture and asthma: a review of controlled trials. *Thorax* 1991;46:799-802.
9. Lewith GT. Respiratory illness: a complementary perspective. *Thorax* 1998;53:898-904.
10. Linde K, Worku F, Wiesner-Zechmeister, Pothmann R, Weinschutz T, Melchart D. Randomised clinical trials of acupuncture for asthma. *Forsch Komplementärmed.* 1996;3:148-55.
11. Linde K, Jobst K A. Homeopathy for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 1998. Oxford: Update Software.
12. Linde K, Jobst K, Panton J. Acupuncture for the treatment of asthma bronchiale. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 1998. Oxford: Update Software.
13. Nielsen NH, Bronfort G, Bendix T, Madsen F, Weeke B. Chronic asthma and chiropractic spinal manipulation. *Clin Exp Allergy* 1995;25:80-88.
14. Petersen LN, Faurschou P, Olsen OT, Svendsen UG. Fotzoneterapi og asthma bronchiale *Ugeskr Laeger* 1992;154:2065-68.
15. Reuter I, Aldridge D. Qigong yangsheng as a complementary therapy in the management of asthma. *J Alter Compl Med* 1998;4:173-83.
16. Tandon MK. Adjunct treatment with yoga in chronic severe airway obstruction. *Thorax* 1978;33:514-17.
17. Vazquez I, Buceta J. Relaxation therapy in the treatment of bronchial asthma: effect

on basal spirometric values. *Psycother
Pscosom* 1993;60:106-12.

18. Vedanthan PK, Kesavalu LN, Murthy
KC, Duvall K, Hall MJ, Baker S,
Nagarathna S. Clinical study of yoga

techniques in university students with
asthma. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:3-9.

19. Woodham A, Peters D. Alternativ-
medicin. Bonniers Förlag, Stockholm
1998.

2.8 Kostbehandling

Slutsatser

- Tillförsel av omättade fettsyror (fiskolja) har ingen effekt vid astma-behandling (1).
- Energitillskott vid KOL kan öka välbefinnandet och minska graden av andnöd (3).

Bakgrund

Astma

Under senare decennier har en rad studier kopplat risken för astma till olika faktorer i vår föda [11]. Flera studier har visat att man kan vara allergisk mot sojabönor, jordnötter, fisk, skaldjur och mjölkprodukter. Hypoteser om ökad risk för astma vid högt intag av koksalt eller vid för lågt intag av askorbinsyra, magnesium eller selen, har presenterats.

Det har också hävdats att kostens innehåll av särskilda omättade fettsyror (n-3) skulle ha betydelse vid astma [11]. Denna hypotes grundas på att vissa folkgrupper, som t ex eskimåer, har ett högt intag av omättade n-3 fettsyror, och samtidigt en låg förekomst av inflammatoriska sjukdomar som t ex ledgångsreumatism och arterioskleros. Eftersom astma uppfattas som en kronisk inflammation i luftvägsslemhinnan, så har det föreslagits att högt intag av n-3 fettsyror skulle vara en behandlingsmöjlighet vid astma.

KOL

Det är vanligt med undernäring hos personer med KOL, speciellt hos de som har emfysem. Redan för 30 år sedan beskrevs att patienter med KOL och viktsförlust hade sämre överlevnad jämfört med patienter utan viktsförlust [17]. Undernäringen vid KOL beror sannolikt på en kombination av hög ämnesomsättning och stort andningsarbete, dvs även om en person med KOL har en normal kalorikonsumtion, så minskar han/

hon i vikt. Orsaken till undernäringen är troligen inte ett minskat energiintag via kosten. Undernäringen leder till en försämrad muskelfunktion och därmed ett försämrat andningsarbete. I slutet av 1980-talet fann man att dödligheten var högre hos undernärda patienter med KOL och att detta var oberoende av lungfunktionen [19]. Mot denna bakgrund har ett flertal randomiserade och kontrollerade studier genomförts med avsikt att värdera effekten av energitillskott och dietbehandling vid KOL.

Syfte

Att utifrån randomiserade och kontrollerade studier värdera huruvida kostbehandling har någon effekt på astma och KOL. Elimination av specifika födoämnen vid misstänkt allergi berörs dock inte.

Metod

I den slutliga granskningen eftersträvade vi att inkludera endast randomiserade och kontrollerade studier avseende astma eller KOL. Vi krävde också att effekten av den studerade behandlingen skulle redovisas med mått som är viktiga för personen med astma eller KOL såsom livskvalitet, symtom, försämringar i sjukdomen eller dödlighet. Först när vi inte kunnat identifiera sådana vetenskapliga rapporter har vi valt att granska studier med kortare behandlingstid eller som redovisar sekundära effekter såsom lungfunktion. Studierna hämtades dels från en publicerad metaanalys [20] och dels från sökning i Medline från 1966 till 1999 med bas söktermerna kombinerat med "nutrition" respektive "diet therapy".

Beträffande astma och n-3 fettsyror bidrog metaanalysen med åtta studier och några därutöver hittades inte i Medline. En studie exkluderades pga att den saknade primära effektmått och en pga att den endast var en kongressammanfattning. Sålunda inkluderades sex studier i den slutliga analysen [1,2,6,8,15,16]. Beträffande annan kostbehandling vid astma återfanns en studie i Medline [7].

I Medline fann vi nio randomiserade, kontrollerade studier om KOL och kost [3,4,5,9,10,12,13,14,18]. I fem av studierna redovisades symptom och/eller livskvalitetsmått [3,4,12,13,14]. Dessa fem studier inkluderas i denna systematiska översikt.

Resultat

Astma och omättade fettsyror

Cochranesamarbetet publicerade 1999 en metaanalys där man drog slutsatsen att tillförsel av n-3 fettsyror via kosten saknar effekt vid behandling av astma [20] (Tabell 1). Den metaanalysen har dock (till skillnad från vad vi har tagit med) även inkluderat studier som enbart haft lungfunktion som effektmått.

Metaanalysens slutsatser grundas på både publicerade och opublicerade data. Man beskriver i metaanalysen en studie med en förbättring av symptompoäng [15], men i de övriga fem studierna såg man ingen effekt. I en studie finner författarna ett minskat medicineringsbehov [6] vilket dock inte framgår i den publicerade artikeln. I övrigt förelåg ingen effekt på medicineringsbehovet.

Vår genomgång och vårt urval av studier leder till samma slutsats, tillskott av omättade fettsyror saknar effekt vid behandling av astma.

Astma och övrig kostbehandling

Fyrtioen patienter med astma randomiserades till antingen en antigen-reducerad diet (Vivasorb®) eller passerad kontrolldiet [7]. Den antigen-reducerade dieten innehöll essentiella fettsyror, vatten, druvsocker, andra enkla kolhydrater, mineraler och vitaminer. Kosten gavs i 13 dagar, och patienterna utvärderades med ett poängsystem baserat på medicinförbrukning och PEF. Vid studiens slut hade behandlingsgruppen signifikant förbättrats, jämfört med kontrollgruppen. Denna studie har inte fått några efterföljare, troligen beroende på att interventionen har varit praktiskt svår att genomföra.

Kosttillskott vid KOL

I två av studierna där patienterna med KOL fick kosttillskott ökade välbefinnandet [3,14] (Tabell 2). Dyspnén minskade signifikant i behandlingsgruppen jämfört med kontrollgruppen [3] medan man i de fyra andra studierna inte fann någon skillnad avseende dyspné [4,12,13,14]. Lungfunktionen förbättrades signifikant i tre av studierna [3,13,14].

Patienterna i dessa studier har haft förhållandevis lindrig KOL. Konsekvensen av detta är att kaloritillförsel har varit av marginell betydelse, då den sjukdomsorsakade viktsreduktionen ännu inte nått full omfattning.

Forskningsbehov

Vi behöver ökad kunskap om kaloritillskott vid KOL kan leda till en förbättrad hälsorelaterad livskvalitet, minskad sjukdomsaktivitet och en minskad mortalitet. Dessa studier bör utföras på personer med avancerad KOL.

Tabell 1 Effekter av tillförsel av omättade fettsyror vid astma.

Författare, år	Ref. nr	Patientpopulation	Intervention
Arm, 1988	1	I: 12 personer (6 män) med astma K: 8 personer (4 män) med astma	EPA jämfördes med placebo
Arm, 1989	2	I: 9 personer (5 män) med astma K: 8 personer (2 män) med astma	EPA jämfördes med placebo
Hodge, 1998	6	I: 20 personer (8 män) med astma K: 19 personer (8 män) med astma	EPA jämfördes med placebo
Høj, 1981	7	I: 21 personer med astma K: 14 personer med astma	Vivasorb jämfördes med passerad diet
Kirsch, 1988	8	I: 6 personer (1 man) med astma 6 personer (2 män) med astma	Hög tillförsel av EPA jämfördes med låg tillförsel av EPA
Stenius-Aarniala, 1989	15	Cross-overstudie 29 vuxna med astma	Tre armar: EPA, prim-rosolja och placebo (olivolja)
Thien, 1993	16	I: 15 personer (9 män) med astma K: 10 personer (4 män) med astma	EPA jämfördes med placebo
Woods 1999	20	Metaanalys, 8 studier 158 personer med astma	Tillförsel av n-3 fettsyror och placebo. I en studie jämfördes hög dos n-3 med låg dos n-3

EPA = omättade fettsyror, I = interventionsgrupp, K = kontrollgrupp,
Ns = ingen signifikant skillnad, SMD = standardiserad skillnad i medelvärde

Uppföljning	Resultat	Kommentar
10 v	Symtompoäng, ns I: 5,8–8,3 K: 10,9–14,1	Inte heller någon effekt på lungfunktion
10 v	Ingen effekt på astmasymtom	
6 mån	Ingen effekt på astmasymtom	Inte heller någon effekt på lungfunktion
13 dagar	Ett sammanvägt poängsystem visade på signifikanta behandlingseffekter	
8 v	Ingen effekt på astmasymtom	Inte heller någon effekt på lungfunktion
10 v i varje arm	Ingen effekt på astmasymtom eller sjukhusbesök	
6 mån	Ingen effekt på astmasymtom, nässymtom eller medicinering	
Anges inte	Astmasymtom, SMD 0,23 (95% KI -0,2; 0,6) Medicinbehov, SMD -0,84 (95% KI -2,1; 0,4)	I analysen dras slutsatsen att tillförsel av omättade fettsyror är verkningslöst vid astma

Tabell 2 Effekter av kostbehandling vid KOL.

Författare, år	Ref. nr	Design	Antal	Inklusions- kriterier
Efthimiou, 1988	3	RCT, cross-over	7 (d) 7 (k)	IBW <90%
Fuenzalida, 1990	4	RCT. Sjukhusdiet + energitillskott jämfördes med vanlig sjukhusdiet	4 (d) 5 (k)	30% < FEV ₁ <50% Mer än 5% vikts- nedgång senaste året
Otte, 1989	12	RCT	13 (d) 15 (k)	Emfysem (rtg) FEV ₁ <70% RV/TLC >80% IBW <80%
Rogers, 1992	13	RCT	15 (d) 12 (k)	IBW <90% FEV% <60% CO-diff <60%
Saudny- Unterberger, 1977	14	RCT	14 (d) 10 (k)	FEV ₁ <60%

d = diet, IBW = "Ideal body weight", k = kontroll

Behandlings- tid	Kalorier	Vikt- uppgång	Effekt
3 mån normal 3 mån diet 3 mån normal	2 100 vs 1 400	2,8 kg (d) 0,3 kg (k) p<0,03	Välbefinnande, andnöd, 6 minuters gång och lungfunktion förbättrades signifikant
3 v	1 100 kcal extra tillskott	4,4 kg hos dietbe- handlade jmf med 3,2 kg hos kontroller	Ingen effekt på andnöd eller lungfunktion
13 v	?	1,3 kg (d)	Inga signifikanta förändringar
4 v	Signifikant mer	+2,4 kg (d) -0,5 kg (k) p<0,05	12 min gång ökade (p<0,05). Ingen skillnad i andnöd eller livskvalitet. Signifikant, p=0,03, förbättrad lungfunktion
2 v	39 kcal/kg/d vs 29 kcal/kg/d	0,20 kg vs 0,1 kg p=0,004	Allmänt välbefinnande ökade +12 hos de behandlade, jmf med -10 hos kontroller. Ingen skillnad i andnöd, men signifikant förbättrad lungfunktion

Referenser

1. Arm JP, Horton CE, Mencia-Huerta JM, House F, Eiser NM, Clark TJ et al. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 1988;43:84-92.
2. Arm JP, Horton CE, Spur BW, Mencia-Huerta JM, Lee TH. The effects of dietary supplementation with fish oil lipids on the airways response to inhaled allergen in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1395-1400.
3. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1075-82.
4. Fuenzalida CE, Petty TL, Jones ML, Jarrett S, Harbeck RJ, Terry RW, Hambidge KM. The immune response to short-term nutritional intervention in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:49-56.
5. Ganzoni A, Heilig P, Schönenberger K, Hugli O, Fitting JW, Brandli O. Hochkalorische Ernährung bei chronischer obstruktiver Lungenkrankheit. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994;83:13-16.
6. Hodge L, Salome CM, Hughes JM, Liu-Brennan D, Rimmer J, Allman M et al. Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J* 1998;11:361-65.
7. Høj L, Østerballe O, Bundgaard A, Weeke B, Weiss M. A double-blind controlled trial of elemental diet in severe, perennial asthma. *Allergy* 1981;36:257-62.
8. Kirsch CM, Payan DG, Wong MY, Dohlman JG, Blake VA, Petri MA et al. Effect of eicosapentaenoic acid in asthma. *Clin Allergy* 1988;18:177-87.
9. Knowles JB, Fairbairn MS, Wiggs BJ, Chan-Yan C, Pardy RL. Dietary supplementation and respiratory muscle performance in patients with COPD. *Chest* 1988;93:977-83.
10. Lewis MI, Belman J, Dorr-Uyemura L. Nutritional supplementation in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1062-68.
11. Monteleone CA, Sherman AR. Nutrition and asthma. *Arch Intern Med* 1997;157:23-34.
12. Otte KE, Ahlburg P, D'Amore F, Stellfeld M. Nutritional repletion in malnourished patients with emphysema. *J Parenter Enteral Nutr* 1989;13:152-56.
13. Rogers RM, Donahoe M, Costantino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1511-17.
14. Saudny-Unterberger H, Martin JG, Gray-Donald K. Impact of nutritional support on functional status during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:794-99.
15. Stenius-Aarniala B, Aro A, Hakulinen A, Ahola I, Seppala E, Vapaatalo H. Evening primrose oil and fish oil are ineffective

as supplementary treatment of bronchial asthma. *Ann Allergy* 1989;62: 534-37.

16. Thien FC, Mencia Huerta JM, Lee TH. Dietary fish oil effects on seasonal hay fever and asthma in pollen-sensitive subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1138-43.

17. Vandenberg E, van de Woestijne KP, Gyselen A. Weight changes in the terminal stages of chronic obstructive pulmonary disease. Relation to respiratory function and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1967;95: 556-66.

18. Whittaker JS, Ryan CF, Buckley PA, Road JD. The effects of refeeding on

peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:283-88.

19. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body Weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institute of Health intermittent positive-pressure breathing trial. *Am Rev Dis* 1989;139:1435-38.

20. Woods RK, Thien FCK, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.

2.9 Klimatvård

Slutsats

- Underlag saknas för bedömning av effekten av klimatvård vid astma och KOL (4).

Bakgrund

Klimatombbyte är en omstridd men sedan länge praktiserad terapiform vid flera kroniska inflammatoriska sjukdomar med sannolik autoimmun orsak, t ex reumatoid artrit, psoriasis, multipel skleros samt också vid astma och KOL. Behandlingen har rönt uppmärksamhet i vårt land under senare delen av 1900-talet. Populariteten hos patienter, allmänhet och beslutsfattare ledde till att klimatvård, så kallad sjukvård utomlands, började tillämpas i kommunal regi i slutet av 1960-talet och enkla uppföljningar gjordes. Denna organiserade form av medicinsk vård för svenska patienter startades således utan vetenskaplig dokumentation. Förhoppningen stod till Medelhavsområdets varmare och stabilare väderleksförhållanden. Kostnaden härför understeg dessutom behandlingskosten i Sverige [4,7]. Vid astma eller astmatiska besvär har klimatvård även innefattat andra miljöer, t ex orter på hög höjd.

Metod

Huvudsökningar gjordes i Medline och Embase. Dessutom sökte vi i databaserna Cinahl och CATS från 1966 t o m maj 2000. Vi använde sökorden "climate and therapy", "climatotherapy or climate therapy" med och utan sökorden "RCT", "CCT", "meta-analysis". Vi fann inga kontrollerade studier men 51 artiklar utan specificerad design.

Utgör klimatvård en effektiv behandlingsinsats?

Två nyligen publicerade översikter av klimatvård ska kommenteras kortfattat. Det ska observeras att inga kontrollerade studier presenteras och att författarnas konklusioner nedan har en bristande evidensbas.

Den första genomgången avser klimatvård i betydelsen vistelse på hög höjd vid astma och inkluderar 78 referenser [1]. Författaren konkluderar att förbättring kunnat påvisas för kliniska (symtomlindring, minskad medicinförbrukning), funktionella (minskad obstruktion, reducerad icke-specifik hyperreaktivitet i bronkerna) och immunologiska (minskning av specifika IgE) variabler vid vistelse på hög höjd. Man konstaterar dock att den direkta rollen av meteorologiska faktorer är svår att visa, eftersom den väsentliga mekanismen utgår från reduktion av allergen, främst kvalster inomhus. Författaren menar att indikation för klimatvård främst gäller astma med allergisk komponent samt svår, behandlingsresistent astma hos barn. Härvid poängteras vikten av psykosociala faktorer: att balansera vårdtidens längd mot separation från hemmet och återkomst till samma miljö efteråt.

Nästa översikt gäller magnesiumbehandling vid akut och kronisk astma relaterat till klimatvård i betydelsen vistelse vid Döda Havet [2]. Här återfinns endast åtta referenser avseende klimatvård och astma. Författarna konkluderar att förbättring kunnat registreras hos patienter med kombinerad hud-, led- och astmasjukdom efter fyra veckor vid Döda Havet. Detta gäller såväl lungfunktion, attackfrekvens och svårighetsgrad som reduktion av beta-2-agonister. Man anger som möjliga orsaker upptag av magnesium samt pollenfri miljö, torr och syrerik luft, låg nivå av mögelsvamp och kvalster.

I Tabell 1 har endast de studier beskrivits, som involverar åtminstone ett primärt effektmått (livskvalitet, symptom eller astmaattacker). Tre studier uppfyller detta krav. Som framgår av kommentarerna i tabellen har studierna även andra tillkortakommanden än bristen på kontrollgrupp. Inga standardiserade livskvalitetsinstrument har använts. Tabellen exemplifierar på så sätt hur ofullständig forskning som bedrivits inom området klimatvård.

Sammanfattning och tolkning

Av ovanstående genomgång framgår att klimatvård inte visats vara en effektiv behandling för patienter med astma eller KOL. Området kännetecknas av låg vetenskaplig kvalitet och följaktligen låg evidensnivå.

Avsaknad av bevis ska dock inte förväxlas med att bevis för att ingen effekt föreligger.

Att temporär förbättring efter klimatombyte rapporteras i beskrivande, inte kontrollerade, undersökningar är följdriktigt med tanke på placebo-effektens kraftfulla mekanism, ibland benämnd ”de oundvikliga 75 procenten”. Kanske beror effekten på att patienter, som söker läkare för behandling, är i försämringsfas och därigenom har större chans till förbättring än till motsatsen oavsett vårdform. Det kan noteras att enbart miljöombyte tillskrivits liknande betydelse.

Försök att fastställa hur variationer i klimat och väderlek skulle kunna påverka kroniska tillstånd såsom astma och KOL innebär svårigheter att värdera såväl enskilda som totala terapieffekter. Enbart klimat- och väderleksvariabler – förändringar i lufttryck, vindstyrka, luftfuktighet, temperatur, eventuella luftföroreningar – utgör faktorer, som är svåra att väga samman till – gemensamma mätbara enheter. Den spontanvariation i sjukdomsförloppet, som ofta föreligger, försvårar dessutom bedömningen liksom den kombinationsbehandling (klimat- och miljöombyte + farmaka i tillägg) det är frågan om.

Framtida forskning

Behovet av god behandlingsforskning är stort och kontrollerade studier är givetvis ett oåterkalleligt krav. En enda undersökning, som uppfyller basala vetenskapliga kriterier, har publicerats inom området klimativård och reumatoid artrit [5]. Studiens ansats och allmänna design kan tillämpas men med tillägg av moderna livskvalitetsinstrument som resultatmått. Således kan en cross-over design med väl matchade patientgrupper och randomisering till två behandlingsformer erbjuda möjligheter till dubbelt kontrollerade behandlingsresultat. Dels tillåts jämförelse med patienten som sin egen kontroll, dels samtidiga jämförelser mellan matchade grupper. Behandling fyra veckor vår och höst ger utrymme för mätningar före, omedelbart efter och 20 veckor efter varje period/säsong under ett år. Designen kan med fördel upprepas med nytt patienturval under två eller flera år för att nå tillräcklig gruppstorlek för hypotesprövande analyser. Alla patienter erbjuds därmed två behandlingsperioder och ingen undanhålles klimativård; en trolig förutsättning för god följsamhet.

Tabell 1 Klimatvård vid astma och KOL.

Författare, år	Ref. nr	Design/kvalitet	Patientpopulation	Intervention
Harari, 1998	2	Före–efter Okontrollerad Inte randomiserad	5–66 år, 24/26 M/K Atopisk sjukdom, t ex hudsjukdom + astma	Klimatvård, Döda havet 4 v (50) 0 kontroller
Johansson, 1971	3	Före–efter Okontrollerad Inte randomiserad	34–62 år, 6/4 M/K Mix: astma med el utan bronkit, bronkit	Klimatvård, Gran Canaria 4 v (10) 0 kontroller
Kramer, 1996	6	Före–efter Okontrollerad Inte randomiserad	12–77 år, 4/6 M/K KOL + hypoxi, Oxygenberoende	Klimatvård, Döda havet a) 1 v (10) b) 3 v (11) 0 kontroller

QoL = livskvalitet

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtom-score, attackfrekvens rescue-medicinering (beta-2-agonister) Signifikant förbättring vid ankomst och utskrivning	Färre och mildare attacker, mindre dyspné, n=50 av beta-2-agonister, n=38	Ingen uppföljning Varierande materialstorlek i resultaten Mixad diagnostik Inte standardiserat mätinstrument, dåligt beskrivet. Statistiskt test inte beskrivet
"QoL" = psykisk balans, subjektiv hälsa inkl symtom före, under, efter samt 3 mån efter vård	Signifikant förbättring under vård, 3 mån efter vård delvis regress	Pilotstudie Inga konklusiva slutsatser
"QoL" = välbefinnande 7–10 d före 1–2 v efter (10) 2–3 v efter (11)	Förbättring under vård	Kort uppföljning Litet material Upprepad studie: 11 pat, inte beskrivna till ålder, kön Inte standardiserat mätinstrument, inte beskrivet Statistiskt test inte beskrivet

Referenser

1. Bessot JC. Climatothérapie dans l'asthme: étude critique. *Rev fr Allergol* 1997;37: 1123-34.
2. Harari M, Barzillai R, Shani J. Magnesium in the management of asthma: critical review of acute and chronic treatments, and Deutsches Medizinisches Zentrum's (DMZ's) clinical experience at the Dead Sea. *J Asthma* 1998;35:525-36.
3. Johansson M, Simonsson BG, Skoogh BE. Kronisk obstruktiv lungsjukdom: Subjektiva effekter hos 10 patienter av utlandsvistelse. *Läkartidningen* 1971;68: 1345-51.
4. Johansson M, Sullivan L. Sjukvård utomlands. Therapieffekter av utlandsbehandling av viss reumatisk sjukdom. *Spri-rapport* 19/74, 1974.
5. Johansson M. Influence of treatment and change of climate in women with rheumatoid arthritis. A controlled prospective study of psychological, medical and social effects. *Diss. Scand J Rheumatol Suppl* 1975:1-193.
6. Kramer MR, Godfrey S. Dead Sea: natural oxygen enrichment at low altitude. *Isr J Med Sci* 1996;32 Suppl:20-23.
7. Nytt från Läkaresällskapets Riksstämman. Redovisning av metoder inom medicinen av betydelse för praktisk sjukvård. *Spri-rapport* 94/82, 1982.

2.10 Beta-stimulerare och antikolinergika

Slutsatser

Akut astma

- Beta-2-stimulerare har en gynnsam effekt vid behandling av akut astma hos barn (3).
- Den kliniska erfarenheten talar för att beta-2-stimulerare har gynnsam effekt vid behandling av akut astma hos vuxna men placebokontrollerade studier saknas (4).
- Tillägg av inhalerat antikolinergikum till beta-2-stimulerare har viss gynnsam effekt vid behandling av akut astma hos barn (2).
- Tillägg av inhalerat antikolinergikum till salbutamol (beta-2-stimulerare) vid behandling av akut astma hos vuxna minskar behov av sluten vård jämfört med enbart salbutamol i samma dos (1).
- Tillägg av inhalerat antikolinergikum till salbutamol (beta-2-stimulerare) vid behandling av akut astma hos vuxna har viss gynnsam effekt på lungfunktionen (1).
- Inhalation av beta-2-stimulerare har bättre eller lika bra effekt som intravenös tillförsel på samtliga effektparametrar vid behandling av akut astma hos vuxna (1).
- Adrenalin har inga fördelar framför selektiva beta-2-stimulerare vid behandling av akut astma hos barn eller vuxna (2).
- Beta-2-stimulerare har däremot ingen eller endast liten effekt vid behandling av bronkiolit, dvs akuta obstruktiva tillstånd orsakade av vissa virus, t ex RS-virus (2).

Underhållsbehandling av astma

- Underlaget är otillräckligt för att bedöma värdet av underhållsbehandling med kortverkande beta-2-stimulerare hos barn (4).

- Kontinuerlig underhållsbehandling med kortverkande beta-2-stimulerare, som monoterapi eller som tillägg till befintlig terapi, ger inte bättre astmakontroll än placebo hos vuxna (2).
- Underhållsbehandling av astma med långverkande beta-2-stimulerare som tillägg till inhalede steroider eller till befintlig terapi har en gynnsam effekt på astmakontrollen hos barn (3) och vuxna (1).
- Underlag saknas för bedömning av värdet av underhållsbehandling av astma med inhaledat antikolinergikum hos barn och är bristfälligt hos vuxna (4).

KOL, akuta exacerbationer

- Underlaget är bristfälligt för att bedöma värdet av behandling med beta-2-stimulerare vid akuta exacerbationer av KOL (4).
- Underlaget är bristfälligt för bedömning av tilläggseffekt av antikolinergika till beta-2-stimulerare vid behandling av akuta exacerbationer vid KOL (4).

KOL, underhållsbehandling

- Underhållsbehandling med långverkande beta-2-stimulerare ger små effekter på symtom, vid underhållsbehandling av patienter med KOL (1).
- Underhållsbehandling med ipratropiumbromid vid KOL minskar inte mortalitet eller behov av sjukhusvård (3).
- Underhållsbehandling med antikolinergika har viss gynnsam effekt på symtom och livskvalitet vid KOL (2).
- Tillägg av antikolinergika ger en tilläggseffekt till behandling med beta-2-stimulerare vid underhållsbehandling av KOL (3).

Bakgrund

Sedan början av 1900-talet har adrenalin använts vid behandling av astma. I slutet av 1940-talet karakteriserades de principiellt olika effekter som adrenalin och närbesläktade aminer gav upphov till. Dessa olika klasseffekter, som benämndes alfa- och betaeffekter, uppstod genom inverkan på alfa- respektive beta-receptorer. Vissa farmaka stimulerade

beta-receptorer utan att alls påverka alfa-receptorerna. Effekter uppkomna genom beta-receptorstimulering differentierades i två kategorier förmedlade via beta-1- respektive beta-2-receptorer. I början av 1960-talet gjorde de selektiva beta-2-stimulerarna sitt intåg och isoprenalin blev den mest använda bronkdilateraren. Under 1990-talet har selektiva beta-2-stimulerare med lång duration introducerats.

Antikolinergika har under flera hundra år använts för behandling av bronkobstruktion. Substansen tillfördes i form av rökning av torkade blad, i första hand från spikklubba, som innehåller atropinlika alkaloider. Astmacigaretter, som just innehöll spikklubbeblad, avregistrerades i Sverige så sent som 1975. I Sverige finns endast ett preparat med antikolinerga egenskaper registrerat för behandling av obstruktiv lungsjukdom (ipratropium). Mer långverkande och selektiva antikolinergika kan förväntas på marknaden inom några år. Inhalerat antikolinergikum tas ej upp i kroppen och ger därför inga systemeffekter.

Metod

Vi sökte i Medline från 1966 till 1999 samt initialt även i Embase. Efter att vi korsrefererat slumpvis utvalda delar av dessa databaser befanns Embase inte tillföra ytterligare värdefulla artiklar, varför den slutliga sökningen helt baserats på Medline. Sökningen kompletterades med genomgång av referenslistor från nyckelreferenser och översikter. Söktermer var "exp lung diseases", "obstructive", "exp asthma" och "exp exercise-induced asthma". För beta-stimulerare användes dessutom följande söktermer: "exp receptors", "adrenergic", "beta", "*albuterol", "*terbutaline", "salmeterol", "formoterol", "eformoterol", "orciprenaline", "metaproterenol", "isoprenaline", "isoproterenol", "adrenaline", "epinephrine" som textord. För antikolinergika användes: "cholinergic antagonists", "ipratropium", "oxitropium", "atropine", "tiotropium" som textord.

Vad gäller underhållsbehandling inkluderades, i den slutliga granskningen, endast randomiserade och kontrollerade studier av patienter med astma eller KOL och med en varaktighet på minst tre månader. Vi krävde också att effekten av den studerade behandlingen skulle redovisas

med mått som är viktiga för personen med astma eller KOL såsom livskvalitet, symtom, försämringar i sjukdomen eller dödlighet. Patientmaterialets storlek har inte fixerats men ”små material” (vanligen understigande 100 patienter i varje behandlingsarm) utan powerberäkning har inte tagits med i den slutliga granskningen. För barn har såväl kortare behandlingstid som lägre patientantal accepterats om undersökningar med ovanstående krav saknats. För akutstudier har vi accepterat lungfunktionsmått samt behov av inläggning (se nedan).

Toleransutveckling (takyfylaxi) vid behandling med beta-2-stimulerare har tilldragit stort intresse. Det är klart visat att tolerans utvecklas in vitro vid exponering av t ex inflammatoriska celler, men det har inte varit lika lätt att påvisa toleransutveckling in vivo. Vad gäller toleransutveckling mot den bronkdilaterande effekten har de flesta studier varit negativa och en överväldigande dokumentation talar mot att den bronkvidgande effekten avtar under kontinuerlig behandling med beta-2-stimulerare [43]. När det gäller den skyddande effekten gentemot bronkonstriktoriska stimuli har man visat utveckling av tolerans. Detta gäller ett flertal stimuli såsom metakolin [12], adenosin [53], ansträngning [61] och allergen [14]. Toleransutveckling vid behandling med beta-2-stimulerare har dock inte visats för några av våra primära effektmått och diskuteras därför inte i denna granskning.

Säkerheten vid behandling med beta-stimulerare har debatterats under åren och det har hävdats att behandling med dessa preparat ökar astmamortaliteten. Det har varit svårt att korrigera för sjukdomens svårighetsgrad i dessa studier men den sammantagna bedömningen är att astmamortaliteten betingas av sjukdomens svårighetsgrad och därmed ett ökat behov av astmaläkemedel, i första hand beta-stimulerare, och inte av astmaläkemedlen i sig [2,4,9,18,28,31,50,56,72,74]. I en retrospektiv undersökning av mer än 15 000 patienter som behandlats med salmeterol under längre än ett års tid iaktogs ingen ökad mortalitet [49]. I en studie beskrevs 17 patienter som tagit kraftiga överdoser av beta-stimulerare i suicidsyfte. Man fann att serumkalium och takykardi var relaterade till plasmakoncentrationer av beta-2-stimuleraren men inga arytmier noterades och tillståndet bedömdes inte som livshotande hos någon av patienterna [45].

Vid akut behandling är det inte på samma sätt klart vilka effektmått som verkligen speglar en förbättring av den akuta exacerbationen. Vid behandling av akut astmaförsämring föreligger erfarenhetsmässigt ett parallellt tidsförlopp mellan subjektiv förbättring och förbättrad lungfunktion men denna relation är ofullständigt dokumenterad i litteraturen. Systematisk registrering av symtomförbättring utförs i de flesta fall inte i samband med behandling av akuta astmaexacerbationer. De studier av effekt vid akut astmaförsämring som tagits med i den slutliga granskningen har därför inte inkluderats utifrån de primära effektmått som uppställts som krav för inklusion för underhållsbehandling. I stället har hänsyn tagits till studiedesign, patientselektion och materialstorlek. Studier som haft lungfunktion som enda effektvariabel har dock uteslutits.

Resultat

Behandling av akuta exacerbationer vid astma hos barn

Kortverkande beta-2-stimulerare

Förvånansvärt få studier finns som belyser effekten av beta-2-stimulerare till barn med akut astma och de studier som finns omfattar ganska få patienter. Det kan bero på att preparaten blev tillgängliga vid en tidpunkt när kraven på dokumentation av effekten på barn inte var så stor. En god effekt hade visats på vuxna och preparaten var endast en vidareutveckling av adrenalin som historiskt hade erkänt god effekt. Endast en studie på äldre barn [79] och två på barn under två år har hittats [3,40] (Tabell 1). Studien på äldre barn omfattade endast 19 barn och visade att terbutalin som inhalation hade lika god effekt som adrenalin givet subkutant. En studie har inkluderats även om den inte uppfyller våra inklusionskriterier [46]. Att så skett beror på att andra mer välgjorda studier saknas, att studien omfattade 90 barn och att en hög dos terbutalin gavs. Även här jämfördes terbutalin som inhalation med adrenalin givet subkutant men de båda preparaten gavs under olika tidsperioder. Behandlingarna gav likvärdig symtomlindring men adrenalin gav något bättre oxygenmättnad och lungfunktion men också mer biverkningar. En annan studie visar att salbutamol givet intravenöst som tillägg till mycket frekvent inhalationsbehandling med salbutamol i högre än

rekommenderad dos har en klart gynnsam tilläggseffekt utan besvärande biverkningar [8]. Studien uppfyller inte våra inklusionskriterier men är välgjord och visar att maximal terapeutisk effekt inte erhålls med rekommenderade doser vid akut svår astma.

Infektionsutlösta astmaliknande besvär hos barn under två år är vanliga och innefattar både barn med infektionsutlöst astma och barn med mer specifika besvär. I det senare fallet talar man om bronkiolit. Förutsättningen är dock att barnet är symtomfritt mellan de infektionsutlösta episoderna som inte får vara fler än två, att barnet inte har allergi eller eksem och att astma inte finns i familjen. I de tre studierna i Tabell 1 hade flera eller de allra flesta barnen astma och de svarade gynnsamt på inhaled salbutamol, terbutalin respektive racemiskt adrenalin (optisk form och spegelbild av adrenalin) [3,40]. I den tredje studien hade den terbutalinbehandlade gruppen visserligen inte signifikant lägre symtompång än den placebokontrollerade gruppen [21]. Skillnaden var dock beräknad på antalet barn som kunde genomföra studien och antalet som fått utgå pga behandlingssvikt var tre i terbutaliningruppen mot 14 i placebogruppen. Okontrollerade studier har visat att det går lika bra med vanligt adrenalin.

I Tabell 2 redovisas effekten av beta-2-stimulerare vid bronkiolit i form av fyra randomiserade studier och en metaanalys med åtta studier i vilka de fyra separat redovisade studierna inte ingår. Resultaten tyder på att effekten av inhaled beta-2-stimulerare är liten, i vissa fall kanske obefintlig, åtminstone hos spädbarn utan atopiskt inslag. Eftersom inhalationssituationen innebär att vätska tillförs luftvägen och att ett visst andningsmotstånd erhålls via andningsmasken kan en förbättrad slem-evakuering förväntas enbart av fysikaliska skäl. Därför kan endast placebokontrollerade undersökningar besvara frågan om farmakologisk effekt erhålls eller inte. Vidare föreligger svårigheter att ange ekvipotenta doser av adrenalin, racemiskt adrenalin och salbutamol. Den något mer gynnsamma effekten av adrenalin [51] och av racemiskt adrenalin [62,65] kan mycket väl enbart avspegla en bristande ekvipotens mellan doserna adrenalin/racemiskt adrenalin och salbutamol men antyder samtidigt en farmakologisk effekt eftersom inhaled volymer var desamma. Teoretiskt skulle adrenalin kunna ha en mer gynnsam effekt vid bronkiolit pga

en slemhinneavsvällande alfa-receptoreffekt som ju saknas hos salbutamol. Detta har aldrig övertygande kunnat visas.

Beta-2-stimulerare och antikolinergika

På vissa håll används inhalerat antikolinergikum som tillägg till inhalerad beta-2-stimulerare vid behandling av akut astma hos barn. Två meta-analyser, som delvis innehåller samma studier, finner att kombinationsbehandlingen har endast marginellt gynnsammare effekt än enbart beta-2-stimulerare (Tabell 3). I två senare studier har kombinationen en klart bättre effekt än enbart salbutamol. Däremot tycks varken salbutamol, ipratropium eller kombinationen vara verksamma vid bronkiolit. Effekten av dessa behandlingar gav inte bättre resultat än behandling med koksalt [13] och i en annan studie gav tillägg av ipratropium till salbutamol ingen förbättring jämfört med enbart salbutamol [68].

Behandling av akuta exacerbationer av astma hos vuxna

Beta-2-stimulerare

Baserat på ovanstående inklusionskriterier har sex studier av effekten av beta-2-stimulerare vid akut astma inkluderats (Tabell 4). I fyra studier har olika administreringssätt av en beta-2-stimulerare, salbutamol, jämförts [5,35,70,75]. I samtliga dessa studier har lungfunktion registrerats. Andra parametrar som bedömts är hjärtfrekvens, andningsfrekvens, blodgaser, serumkalium och biverkningar. I givna doser har inhalation av salbutamol bättre effekt på lungfunktionen än intravenös tillförsel. För övriga effektmått gäller att salbutamolinhalationer har bättre eller lika bra effekt som intravenös injektion [5,75]. Vidare iaktogs ingen skillnad i lungfunktion, hjärtfrekvens, andningsfrekvens, blodtryck, serumkoncentrationer av kalium och glukos samt behov av tilläggsmedicinering mellan inhalation av 0,36 mg salbutamol från MDI och 2,5 mg salbutamol i nebuliserad lösning [35]. Kontinuerlig inhalation av salbutamol gav bättre effekt på lungfunktionen än samma dos given som en stöddos [70].

Det finns inga hållpunkter för att adrenalin har bättre effekt än selektiva beta-2-stimulerare (isoprenalin, orciprenlin) vid akut astma hos vuxna [59,63].

Sammanfattningsvis synes beta-2-stimulerare vara effektiva vid behandling av akut astma. Behandlingen ska i första hand ges i inhalationsform och kan med fördel ges som dosaerosol. Det finns inga belägg för att adrenalin har något värde utöver beta-2-stimulerare vid behandling av akut astma hos vuxna.

Beta-2-stimulerare och antikolinergika

I ett flertal undersökningar har effekten av beta-2-stimulerare och antikolinergika studerats vid behandling av akut astma. Beta-2-stimulerare är förstahandsmedel vid bronkdilaterande behandling av akut astma men direkta jämförelser mellan beta-2-stimulerare och andra preparat är ovanliga. De studier som gjort direkta jämförelser mellan beta-2-stimulerare och antikolinergika har inte inkluderats i denna granskning i första hand pga att de är baserade på små material. Intrycket från dessa studier är att beta-2-stimulerare är mer potenta bronkdilaterare än antikolinergika. Det finns emellertid ett stort antal välgjorda undersökningar som studerat tilläggseffekter av antikolinergika till beta-2-stimulerare vid akut astma. I samtliga dessa studier har effekten av en beta-2-stimulerare (salbutamol) + placebo jämförts med samma dos salbutamol i kombination med ett antikolinergikum.

I två studier jämfördes tillägg av glykopyrrolat [19] och atropinsulfat [22] till salbutamol utan att någon skillnad mellan grupperna kunde påvisas avseende lungfunktionsförbättring, återfall i symtom, vårdtid eller biverkningar. Sex studier i vilka tilläggseffekten av ipratropium till salbutamol jämförs med placebo har inkluderats i denna granskning (Tabell 4). I två av dessa studier fann man ingen skillnad mellan grupperna vad gäller lungfunktion, arteriell oxygenmättnad (pulsoximetri) eller hjärt- och andningsfrekvens. Inte heller noterades skillnad mellan grupperna för serumkalium, behov av ytterligare tilläggsbehandling eller utnyttjande av auxiliär andningsmuskulatur [23,37]. Data från dessa två studier har analyserats tillsammans med en tredje undersökning [29] till en sammantagen analys av 1 064 akuta astmaexacerbationer [41]. I denna analys framkommer att kombinationen ipratropium/salbutamol minskar behovet av sluten vård, förlänger tid till nästa exacerbation samt har bättre effekt på lungfunktion och behov av ytterligare tilläggsmedicinering jämfört med endast salbutamolbehandling. Fördelen med kom-

binationen konfirmeras i ytterligare en undersökning av 55 akuta astma-exacerbationer samt en metaanalys baserad på tio studier. I dessa studier visas att kombinationen ipratropium/salbutamol förbättrar lungfunktion och minskar ytterligare vårdbehov jämfört med salbutamol som monoterapi [47,73].

Konklusionen av dessa studier är att kombinationen ipratropium har en tilläggs effekt till salbutamol vid akut astma. Denna effekt är tämligen liten men signifikant och indikationen för kombinationsterapi ökar med ökande svårighetsgrad av den akuta astmaexacerbationen [73]. Astmas svårighetsgrad samt hög dosering av beta-2-stimulerare före akutbesöket förutsäger sämre svar på salbutamol och kombinationen ipratropium/salbutamol [29].

Underhållsbehandling av astma hos barn

Kortverkande beta-2-stimulerare för oralt bruk

Om det finns få studier som belyser effekten av beta-2-stimulerare vid akuta besvär hos barn finns det ännu färre som belyser effekten av samma preparat som peroral underhållsbehandling. Endast en studie av de tre redovisade i Tabell 3 uppfyller gruppens krav på studietidens längd och antalet barn i samtliga studier är litet [25]. Orsaken till att så få kontrollerade studier har blivit genomförda på barn är sannolikt att effekten är väl belyst på vuxensidan och att underhållsbehandling med oral kortverkande beta-2-stimulerare ganska tidigt blev inaktuell. De redovisade placebokontrollerade studierna visar att fenoterol och salbutamol har gynnsam effekt.

Långverkande beta-2-stimulerare som inhalation

Fem studier omfattande 1 495 barn i åldrarna 4–17 år redovisas i Tabell 3. I samtliga har man studerat salmeterol. Salmeterol 50 µg x 2 gav färre symtom och bättre PEF-värden än salbutamol 0,2 mg x 3 och bättre PEF-värden än salmeterol 25 µg x 2 [44]. I tre studier har man adderat salmeterol till en måttlig dos inhalationssteroid och jämfört med placebo eller fördubblad steroiddos. I två av tre studier gav tillägget av salmeterol en gynnsam effekt [42,64]. I den tredje sågs ingen skillnad mellan grupperna, inte heller vid jämförelse med en grupp som fick dubbel steroiddos [80]. Gruppen med dubbel dos inhalationssteroid växte något

sämre än de övriga under studieåret. I en studie jämfördes inhalationssteroid med salmeterol och placebo [71]. Den steroidbehandlade gruppen hade färre symtom och behövde mindre vid-behovsmedicin än kontrollgruppen. Dessutom var hyperreaktiviteten mätt med metakolin-test mindre än i både salmeterol- och placebogruppen men barnen som fick beklometason växte aningen sämre än de andra. Gruppen som fick salmeterol skiljde sig inte signifikant från den placebobehandlade i något avseende.

Vi har inte funnit någon acceptabel studie av formoterol givet till barn. I ett arbete, endast publicerat som abstract, hade man hos 219 barn i åldrarna 5–13 år jämfört formoterol 6 respektive 12 µg x 2 med salbutamol 0,4 mg x 3 [81]. Någon uppgift om skillnad i symtom framgick inte men barnen som fick formoterol i den högre dosen hade efter tre månader signifikant bättre PEF och FEV₁ än de båda andra grupperna. Resultaten stämmer väl överens med dem som erhållits hos vuxna och som visar att salmeterol och formoterol är bra tilläggspreparat till en måttlig dos inhalationssteroid när denna ger otillräcklig klinisk förbättring. Den något förlängsammade längdtillväxten som observerats i vissa studier av inhalationskortison till barn även i dosområdet 400–800 µg/dygn gör kombinationsbehandling med långverkande beta-2-stimulerare extra intressant.

Underhållsbehandling av astma hos vuxna

Beta-2-stimulerare

Det saknas stora, välgjorda placebokontrollerade studier av beta-2-stimulerare vid underhållsbehandling av astma. Vid en 12 veckors jämförelse mellan salbutamol 180 µg x 4, salmeterol 42 µg x 2 och placebo noterades mindre symtom i salmeterolgruppen medan ingen symptomskillnad iaktogs mellan salbutamol och placebogrupperna (Tabell 5) [57]. Denna studie medgav ingen meningsfull analys av exacerbationsfrekvens. Lungfunktionen förbättrades signifikant mer i salmeterolgruppen än i salbutamolgruppen vilken var signifikant bättre än placebogruppen i detta avseende. I en undersökning med cross-over modell har effekten av salmeterol på symtom, exacerbationer och behov av tilläggsmedicinering jämförts med placebo [82]. Behandlingstiden var ett år respektive 24 veckor. Salmeterolbehandling sänkte behovet av inhalerad

steroid medan exacerbationsfrekvensen inte skilde sig mellan placebo och salmeterolperioderna. I en studie hävdades att astmakontroll försämrades under perioden med regelbunden fenoterolbehandling jämfört med placebo (fenoterol endast vid behov) [69]. Resultatanalysen i denna studie ifrågasattes varför man gjorde en utvidgad analys av materialet, i första hand vad gällde exacerbationsfrekvens och tid till första exacerbation [78]. Man fann då att tiden till första exacerbation var kortare under fenoterolperioden än under placeboperioden medan frekvensen exacerbationer inte skilde sig mellan grupperna. Materialets storlek (64 patienter) och den korta behandlingstiden (24 veckors, cross-over) gör dock slutsatserna osäkra.

I en jämförande studie med 12 veckors beta-2-stimulerare tillförd i samma dos via dosaerosol eller pulverinhalator fann man ingen skillnad på symtom, exacerbation, terapiavbrott eller förbrukning av tilläggsmedicinering [7].

Kombination av beta-2-stimulerare och inhalationssteroider vid underhållsbehandling av astma hos vuxna

Hos vuxna finns ett flertal undersökningar som jämfört en lägre dos av en inhalationssteroid i kombination med en långverkande inhalerad beta-2-stimulerare med en högre dos av samma inhalationssteroid (Tabell 5, Kapitel 2.12). Genomgående finner man att symtomkontroll och lungfunktion förbättras mer av kombinationen jämfört med den högre dosen av inhalationssteroiden. Studierna är, med ett undantag [55], inte planerade för att studera exacerbationer. Därtill har antalet inkluderade patienter varit för lågt för den korta behandlingstid som valts i undersökningarna. I den så kallade FACET-studien är exacerbationsfrekvens primärt effektmått [55]. Frekvensen allvarliga exacerbationer var i FACET något lägre vid en hög dos inhalationssteroid än vid behandling med låg dos steroid i kombination med en långverkande beta-2-stimulerare (formoterol). Däremot skiljer sig inte frekvensen lindriga exacerbationer mellan grupperna. Kombination med den högre dosen inhalationssteroid och formoterol var i alla avseenden mest fördelaktig [55].

Kombination av beta-2-stimulerare och antikolinergika vid underhållsbehandling av astma hos vuxna

Endast två öppna studier, baserade på samma material, har inkluderats vad gäller jämförelse mellan en beta-2-stimulerare (salbutamol) och ipratropium vid underhållsbehandling av astma hos vuxna (Tabell 5). I denna undersökning behandlades icke-steroidberoende patienter med KOL eller astma med salbutamol eller ipratropium kontinuerligt eller endast vid behov (fyra grupper). De första två åren genomfördes med en cross-over-modell [66] som senare hos 83 patienter följdes upp med en parallellgruppsstudie under ytterligare två år [67]. Livskvalitet, symtom och exacerbationer skilde sig inte mellan grupperna. I den första studien hävdades att lungfunktionsförlusten var snabbare i de grupper som fick kontinuerlig behandling jämfört med de som endast tog farmaka vid behov. Dessa fynd kunde emellertid inte verifieras i den senare fyraårs-uppföljningen.

Behandling av akuta exacerbationer vid KOL

Kombination av beta-2-stimulerare och antikolinergika

Endast två undersökningar i vilka akuta exacerbationer av KOL behandlats med beta-2-stimulerare och/eller antikolinergika har inkluderats i den slutliga granskningen (Tabell 6). I dessa placebokontrollerade studier har tillägg av glycopyrrolat [20] (redovisas inte tabellariskt då preparatet inte är godkänt i Sverige) eller ipratropium [52] givits till salbutamol vid akuta exacerbationer av KOL. Man fann inte i någon studie skillnader i symtom, återfallsfrekvens, behov av ytterligare vård eller vårdtid mellan grupperna. I en studie noterades förbättring av lungfunktion med kombinationen [20]. Sammanfattningsvis, baserade på endast två studier, förefaller tillägg av antikolinergika vid akut exacerbation av KOL inte ha samma givna indikation som vid akut astma.

Underhållsbehandling av KOL

Beta-2-stimulerare

Två studier som jämfört salmeterol i två doser med placebo vid underhållsbehandling vid KOL har inkluderats i denna granskning (Tabell 7). Symtom och dyspné vid gångtest var bättre i salmeterolgrupperna än i placebogruppen men det var ingen skillnad mellan olika doser [6]. Lungfunktionen förbättrades mer i salmeterolgrupperna än i placebo-

gruppen men ingen skillnad iaktogs i detta avseende mellan de olika doserna. I en annan redovisning av detta material fann man en förbättrad hälsorelaterad livskvalitet (SGRQ, SF-36) för flera domäner med den lägre salmeteroldosen jämfört med placebo och den högre salmeteroldosen [36]. Den troliga orsaken till skillnaden mellan doserna är att den högre dosen gav mer biverkningar utan att ge ytterligare effekt.

Endast en placebokontrollerad studie av monoterapi av antikolinergika (ipratropium) vid underhållsbehandling av KOL har inkluderats (Tabell 7) [1]. I denna så kallade Lung Health Study har närmare 6 000 patienter med KOL följts i fem år. Man fann ingen skillnad i mortalitet eller hospitalisering mellan grupperna. Den årliga förlusten av lungfunktionen var lika i grupperna som behandlades med ipratropium och placebo.

Vi har inkluderat endast en placebokontrollerad studie av av beta-2-stimulerare och antikolinergika (Tabell 7). Denna redovisar mindre dyspné och bättre effekt på livskvalitet (CRDQ) vid behandling med ipratropium och salmeterol än med placebo medan ingen skillnad noterades mellan de båda aktiva behandlingarna [48]. De flesta inkluderade undersökningarna av beta-2-stimulerare och antikolinergika vid underhållsbehandling av KOL har jämfört de båda preparatgrupperna samt oftast kombinationen av de båda.

Vid en jämförelse mellan ipratropium och salbutamol noterades förbättrad livskvalitet (LWA) för flera domäner hos de som behandlades med ipratropium men endast förbättring av dyspné hos dem som behandlades med salbutamol [15]. I tre undersökningar har ipratropium och salbutamol samt kombinationen av dessa båda läkemedel givna i samma doser jämförts. I två av dessa studier förändrades inte livskvalitet (LWA), symtom eller patientens sammantagna bedömning i någon av grupperna [16,17].

I den tredje studien med likartad studiedesign iaktogs fler och längre exacerbationer i salbutamolgruppen än i ipratropium- eller kombinationsgrupperna medan ingen skillnad noterades mellan dessa båda grupper [27]. I denna studie fann man även högre sjukvårdskostnader och längre sjukhusvård i salbutamolgruppen än i de båda övriga grup-

perna vilka sinsemellan inte uppvisade skillnad i dessa avseenden. Vid direkta jämförelser mellan orciprenalin och ipratropium noterades efter 12 veckors behandling bättre livskvalitet (LWA) i ipratropiumgruppen medan symtomen inte skilde sig mellan grupperna [26].

I en annan tre månaders studie fann man ingen skillnad i symtom eller läkarens bedömning av klinisk effekt mellan orciprenalin och ipratropium men lungfunktionen förbättrades mer i ipratropiumgruppen [76]. I två av de inkluderade studierna har kombinationen ipratropium och beta-stimulerare jämförts med endast beta-stimulerare. Pipande andning och andnöd minskade mer vid kombinationsbehandling med salbutamol och ipratropium än vid endast salbutamolterapi [11]. Även lungfunktionen förbättrades mer vid kombinationsterapi än vid salbutamolbehandling i denna studie. Vid en jämförelse mellan orciprenalin givet tillsammans med placebo eller ipratropium fann man ingen skillnad mellan symtom eller läkarens bedömning av klinisk effekt mellan grupperna medan lungfunktionen förbättrades mer i kombinationsgruppen även i denna studie [77].

I en 2,5 år lång studie jämfördes tillägg av ipratropium, beklometason eller placebo till en basbehandling med terbutalin [39]. I denna undersökning ingick både patienter med astma och KOL. Ingen skillnad i symtom eller lungfunktion iaktogs mellan placebo och ipratropiumgruppen medan en klar symtomförbättring noterades i gruppen som fick inhalationssteroid. Resultaten torde delvis kunna förklaras av att författarna inte skilt mellan astma och KOL och det goda svaret på beklometason kan sannolikt kopplas till att man inkluderat personer med astma.

Framtida forskningsbehov

De gynnsamma effekterna av kombinationen inhalationssteroider och långverkande beta-2-stimulerare är väl dokumenterad vid underhållsbehandling hos vuxna men behöver ytterligare studeras hos barn.

Effekten av antikolinergika vid behandling av akuta exacerbationer vid KOL är otillräckligt undersökt. Här vore undersökningar av antikolinergika (och beta-2-stimulerare) i kombination med steroider önskvärda.

Vid KOL behöver vi jämförande studier av underhållsbehandling med bronkdilaterare och inhalationssteroider samt kombinationen av dessa båda behandlingsprinciper. Dessa studier bör vara omfattande och exacerbationer bör vara primärt effektmått.

Det vore också önskvärt att i placebokontrollerade studier belysa samverkanseffekter mellan fysisk träning och med bronkdilaterande behandling vid KOL.

Tabell 1 Beta-2-stimulerare. Akut astma hos barn.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patient-population	Intervention
Bentur, 1992	3	RCT, DB	28 barn, 3 mån–2 år (16 <1 år), 18p/10f	I. Salb 0,15 mg/kg x 2 (13) K. NaCl x 2 (15)
Browne, 1997	8	RCT, DB	29 barn 1–12 år 19p/10f	a) Salb inhal 2,5–5 mg var 20:e min + salb iv 15 µg/kg b) Salb inhal som ovan + NaCl iv (15)
Daugbjerg, 1993	21	RCT, DB	114 barn, 1,5–18 mån 77p/37f	a) Terb 0,12–0,2 mg/kg inhal var 6:e tim och pred 4–6 mg/kg dag 1, 2,6 mg/kg dag 2 och 3 (31) b) Terb som ovan + BUD 0,5 mg var 6:e tim c) Enbart terb som ovan (27) d) Placebo (27)
Kristjánsson, 1993	40	RCT, DB	29 barn, 2–17 mån 19p/10f	I. Rac adr 20 mg/ml, 0,1–0,25 ml inhal (15) K. NaCl inhal (14)
Lin, 1996	46	Olika perioder	90 barn, 5–12 år 53p/37f	a) Terb 5 mg inhal (45) b) Adr 0,01 mg/kg, max 0,3 mg/kg sc (45)
Uden, 1985	79	RCT, DB	19 barn, 6–17 år 16p/3f	a) Terb 1 mg inhal (7) b) Adr 0,01 mg/kg sc, max 0,3 mg x 1–3 (12)

Adr = adrenalin, FEF = forcerat expiratoriskt flöde, Rac adr = racemiskt adrenalin,

Salb = salbutamol, SaO₂ = Oxygenmättnad,

TcPO₂/TcPCO₂ = partialtryck av syrgas och koldioxid mätt via huden,

Terb = terbutalin

Effektmått	Resultat	Kommentar
Hjärt-, andn. frekvens access muskl, wheeze SaO ₂	Salb bättre än NaCl i allt utom hjärtfrekvens	Salb effektivt i dessa åldrar
Andningsfrekvens SaO ₂ PEF (om >7 år)	Inga behov av täta inhal a efter 4 tim, b 11,1 tim Vid 2 tim O ₂ -behov	Ngt mer tremor i iv-gruppen, puls 152 resp 142 glukos och K ingen skillnad
Behandlingssvikt Symtompoäng Dagar på sjukhus	Behandlingssvikt: a 5, b 1, c 3, d 14 Symtompoäng: a och b	Symtompoäng beräknades på dem som fanns kvar sedan de med behandlings- svikt uteslutits
Symtompoäng TcPO ₂ , TcPCO ₂ vid 0–15–30–45–60 min	Symtompoäng + TcPO ₂ förb. efter 30–45–60 min av adrenalin	Inhal racemiskt adrenalin effektivt vid bronkiolit
Symtompoäng Spirometri SaO ₂ efter 15 min	Symtompoäng 0 skillnad FEF _{25-75,5} b < a SaO ₂ b > a	Biverkningar adr/terb: blekhet 11/2, tremor 5/1, yrsel 5/2, HV 4/0, hjärtklappning 4/0
Symtompoäng 0–20–60 min FVC, FEV ₁ 0–30–60 min	a = b	Litet material. Inhal terb trots liten dos lika bra som adr sc

Tabell 2 Beta-2-stimulerare. Akut bronkiolit hos barn.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patient-population	Intervention
Goh, 1997	30	RCT, DB	120 barn <2 år 86p/34f	a) Inhal salb 0,75–1,5 mg b) Inhal ipra 75–150 µg c) Inhal NaCl d) Enbart oxygen Alla inhal x 4–6
Kellner, 1996	38	Metaanalys 8 RCT	324 barn <1år	a) Salb 0,1–0,15 mg/kg el 2–2,5 mg b) NaCl
Menon, 1995	51	RCT, DB	42 barn, 6 v–1 år,	a) Inhal salb 0+30 min (21) b) Inhal adr 3 mg x 2 0+30 min (21)
Reijonen, 1995	62	RCT, DB	100 barn, 67 <1 år, 70p/30f	a) Rac adr 0,9 mg/kg–NaCl (24) b) Salb 0,15 mg/kg–NaCl (27) c) NaCl-rac adr 0,9 mg/kg (24) d) NaCl-salb 0,15 mg/kg(25) Efter 60 min adr im 0,01 mg/kg
Sanchez, 1993	65	RCT, DB, cross-over	24 barn, 1–10 mån 12p/12f, 19 hade RSV-infektion	Alla fick 2 inhal med 150 min intervall, salb 0,15 mg/kg resp rac adr 0,1 ml/kg (2,25%), hälften salb först, hälften rac adr

Iptra = ipratropium, Rac adr = racemiskt adrenalin, RSV = RS-virus,

SaO₂ = oxygenmättnad, Salb = salbutamol

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtampoäng Vårdtid på sjukhus	Inga skillnader mellan någon av grupperna	RSV isolerades hos 42% av barnen
Symtampoäng Inlagda SaO ₂	Salb 54% förb, NaCl 25% förb.	Salb måttlig, kortvarig förb
Symtampoäng Inlagda, andn.frekv och SaO ₂ 0–30–60–90 min	Inlagda: adr 33%, salb 81% Vid 60 min SaO ₂ adr 96%, salb 94%	Inhal adr ngt bättre än inhal salb
Symtampoäng Andningsfrekvens SaO ₂	Efter inh 1 förb i a, b, c. Efter inh 2 förb i c och d. Efter adr im förb i a och c	Rac adr ngt bättre än salb
Symtampoäng före och 30 min efter varje inhalation Lungfunktion (dynamisk compliance)	Symtampoäng: Rac adr bättre än salb Lungfunktion: Sign bättre endast efter rac adr	Rac adr bättre än salb

Tabell 3 Beta-2-stimulerare och antikolinergika. Underhållsbehandling vid astma hos barn.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patient-population	Intervention
Calvo, 1998	10	RCT, DB	120 barn 5–14 år 73p/47f	a) Salb 0,1 mg/inh (40) b) Ipra 0,02 mg/inh (40) c) Salb 0,1 + ipra 0,02 mg Inh 15–30–45–60–80–120 min
Chowdhury, 1995	13	RCT, DB	89 barn, 1–11 mån 65 p/24f	a) Salb 0,15 mg/kg b) Ipra 12,5 µg/kg c) a + b d) NaCl 0,3 ml/kg Inh var 6e tim i 36 tim
Foged, 1985	24	RCT, DB, cross-over	30 barn, 8–13 år 22p/8f	a) Terb depot 5 mg x 2 b) Terb 2,5 mg x 3 l 2 x 1 v
Foresi, 1989	25	RCT, DB, cross-over	17 barn, 10–14 år 12p/5f	a) Feno 0,25 mg/kg fördelat på 3 doser l 4 v b) Placebo x 3 i 4 v
Langton, 1995	42	RCT, DB	24 barn, 12–17 år 17p/7f	a) BDP 0,1–2 mg/d + salm 0,1 mg x 2 (11) b) BDP 0,1–2 mg/d x placebo (12) i 8 v
Lenney, 1995	44	RCT, DB	847 barn, 4–16 år 534p/313f	a) Salm 25 µg x 2 (279) b) Salm 50 µg x 2 (290) c) Salb 0,2 mg x 3 (278) 3 + 9 mån
Osmond, 1995	54	Metaanalys 6 RCT, DB	285 barn, 1,5–17 år	I. Salb/feno + ipra 0,25 (0,5) mg K. Salb/feno

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtompöäng PEF	Lägre poäng för a än b vid 15–45 och 80–100 min för c än a vid 30–120 min För PEF liknande resultat Ingen skillnad mellan de fyra grupperna	Salb bättre än ipra men kombinationen bäst
Symtompöäng 0–30–60 min och efter 6–12–24 och 36 tim	Ingen skillnad mellan de fyra grupperna	Salb och ipra inte effektiva vid bronkiolit
Symtompöäng Vb medicin	Båda gav förbättring Mindre hosta i a	Mkt kort beh tid
Symtompöäng Vb medicin	Feno bättre än plac för symtom dag och vb medicin	3 föll bort pga dålig compliance
Symtompöäng QoL (CAQC)	Lindrigare astma i a 0 skillnad i QoL	1 föll bort
Symtom Exacerb	Symtom: Salm 50 µg bättre än salb 0,2 mg 0 skillnad i exacerb	Huvudvärk 19% salm 15% salb
Symtompöäng (4 st) Inlagda (3 studier) PEF/FEV ₁ (5 studier)	Poäng + inlagda 0 sign. I >K i FEV ₁ i 3/3 studier I en studie 23 barn med svår astma PEF K >I	Marginell effekt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patient-population	Intervention
Plotnick, 1998	58	Metaanalys, RCT, DB	453 barn, 3–17 år enkeldos, 366 barn 5–18 år, flerdos	I. Beta-2-ag + ipra K. Beta-2-ag enkel- el flerdos
Rachelefsky, 1981	60	RCT, DB, cross-over	14 barn, 3–6 år 10p/4f	a) Salb 2–4 mg x 3 i 2 x 2 v b) Placebo
Russel, 1995	64	RCT, DB	206 barn, 4–16 år 124p/82f	a) BDP/BUD 0,4–4 mg + salm 50 µg x 2 (99) b) BDP/BUD 0,4–2,4 mg + placebo (107) i 12 v
Schuh, 1992	68	RCT, DB	69 barn, 6 v–2 år förstagångsbesvär 49p/20f	I. Beta-2-ag (0,15 mg/kg) och 0,25 mg ipra (36) K. Beta-2-ag och NaCl (33)
Simons, 1997	71	RCT, DB	241 barn, 6–14 år 140p/101f	a) BDP 0,2 mg x 2 (81) b) Salm 50 µg x 2 (80) c) Placebo x 2 (80) i 3–6–9–12 mån
Verberne, 1998	80	RCT, DB	177 barn, 6–16 år 112p/65f	a) BDP 0,2 mg x 2 (57) b) BDP 0,4 mg x 2 (60) c) a + salm 50 µg x 2 (60) i 54 v
Zorc, 1999	84	RCT, DB	427 barn >1 år, Medelålder 7,6 år 11% <2 år, 17% >12 297p/130f	I. Salb 2,5 mg <30 kg, 5 mg >30 kg var 20 min + ipra 250 µg 20–40–60 min (211) K. Som I + NaCl, inte ipra (216) Alla fick predn 2 mg/kg

BDP = becotide, BUD = budesonide,

QoL (CAQC) = Childhood Astma Questionnaire Form C, Salb = salbutamol,

Salm = salmeterol, Vb medicin = vid-behov medicin

Effektmått	Resultat	Kommentar
Inlagda (enkeldos) FEV ₁	E-dos inlagda 0 eff men drygt 15% bättre FEV ₁ F-dos: 30% färre inlagda, något bättre FEV ₁	Viss effekt vid svår astma
Symtompoäng Vb medicin	Salb bättre än plac för alla variabler	Mkt kort beh tid
Symtom Vb medicin	a färre symtom, mindre vb medicin	Tillägg av salm bra vid otillräcklig steroid effekt
Symtompoäng	Ingen skillnad	Inte effektiv vid bronkiolit
Symtom Vb medicin	Symtom: a färre än c Vb medicin: a färre än c	a växte sämre än b och c b 3,6 och c 5,1 cm
Symtom Vb medicin	Alla grp bättre i alla variabler, inga gruppskillnader	15 barn föll bort a växte 4,5 cm, b 3,6 och c 5,1 cm
Antal inh före hem- gång, antal inlagda, antal till intensiv Tid (min) till hemgång	I hem tidigare än K I färre inh än K I övrigt ingen skillnad	Tillägg av ipra har effekt

Tabell 4 Beta-2-stimulerare och antikolinergika. Akut astma hos vuxna.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patient-population	Intervention
Bloomfield, 1979	5	RCT, cross-over	Akut livshotande astma HR >120, PEF <20% pred n=19 (22 episoder)	Salb i v 0,5 mg vs Salb inhal 0,5%, 3 min IPPB Cross-over med 1 t intervall
FitzGerald, 1997	23	RCT, DB, multicenter	Akut astma FEV ₁ <70% förv 18–55 år, <10 p–y M/K 189/213	Salb 3,0 mg (171) vs salb 3,0 mg + IB 0,5 mg (171) 125 mg metylpredn till alla Neb lösning En dos – 90 min uppföljning
Garrett, 1997	29	RCT, DB, 2 centra	Akut astma FEV ₁ <70% förv 18–55 år, <10 p–y n=338	Salb 2,5 mg (167) vs salb 2,5 mg + IB 0,5 mg (171) Hydrocortison 0,1 mg till alla Neb lösning En dos – 90 min uppföljning
Idris, 1993	35	RCT, DB, 2 centra	Akut astma 8–45 år M/K 16/19	Salb MDI 0,36 mg vs Salb nebuliserad lösning 2,5 mg Beh utförs upp till 6 gånger
Karpel, 1996	37	RCT, DB, multicenter	Akut astma FEV ₁ <60% förv 18–55 år, <10 p–y M/K 128/256	Salb 2,5 mg x 2 (192) vs salb 2,5 mg + IB 0,5 mg x 2 (192) Neb lösning 90 min uppföljning
Lanes, 1998	41	Data från 3 RCT	Akut astma FEV ₁ <70% förv 18–55 år, <10 p–y M/K 389/673	Salb 2,5 mg (477) vs salb 2,5 mg + IB 0,5 mg (484) Neb lösning

Effektmått	Resultat	Kommentar
Hjärtfrekvens PEF Paradoxalpuls Blodgaser Andningsfrekvens	Inhalation >intravenös för PEF, hjärtfrekv och paradoxalpuls. Ingen skillnad på blodgaser eller andningsfrekvens	Litet material
Lungfunktion Oxygenmättnad Andn och hjärtfrekvens Auxiliär andning	Ingen skillnad mellan grupperna för någon parameter	Endast en dos given
Lungfunktion Astmans svårighetsgrad Salb plasmakonc	Lungfunktion bättre i Kombinationsgruppen Kombination bättre än monoterapi fr a vid låg salb konc	Astmans svårighetsgrad och hög dos b-agonist före akutbesök förutsäger sämre terapisvar i båda grupper
Lungfunktion Hjärtfrekvens Blodtryck Andningsfrekvens Serumkalium/glukos Antal behandlingar	Ingen signifikant skillnad mellan grupperna för någon parameter	Lungfunktion primär variabel
Lungfunktion Oxygenmättnad Andn och hjärtfrekvens Serumkalium Behov av tilläggsbeh	Ingen skillnad mellan grupperna i något avseende	Lungfunktion primär effektvariabel
Lungfunktion Behov av tilläggsbehandling Tid till nästa exacerbation Hospitalisering	Tillägg av IB förbättrar samtliga parametrar	Sammantagna resultat från Karpel 1996, Garrett 1997 och Mark Fitzgerald 1997

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patient-population	Intervention
Lin, 1998	47	RCT, DB	Akut astma PEF <200 l/min >18 år, <20 p-y M/K 24/31	Salb 2,5 mg/IB 0,5 mg + salb + salb (27) vs salb + salb + salb (28) Neb lösning Inhalation med 20 min intervall
Quadrel, 1995	59	RCT, öppen	Akut astma 18–50 år M/K 55/99	Adr sc 0,3 mg vs Orcipr inhal 2,5 mg vs Adr sc 0,3 mg + orcipr inhal 2,5 mg Beh given utanför sjukhus. Uppföljning på sjukhus (efter 11 min)
Rossing, 1981	63	RCT, öppen	Akut astma Sjukdomsdebut <35 år M/K 15/74	Adr sc 0,3 mg var 20:e min vs Adr sc + teof iv 5,6 mg/kg + 0,9 mg/kg/t vs Isopr inhal 2,5 mg var 20:e min + teof iv Uppföljning efter 1 tim
Shrestha, 1996	70	RCT, öppen	Akut astma FEV ₁ <40% förv Sjukdomsdebut <45 år M/K 77/80	Salb inhal kontinuerligt 7,5 mg/tim vs Salb inhal kontinuerligt 2,5 mg/tim vs Salb inhal stötdos 7,5 mg/tim vs Salb inhal stötdos 2,5 mg/tim vs 2 tim uppföljning

Effektmått	Resultat	Kommentar
Lungfunktion Remittering	Lungfunktion bättre och färre remitteringar i kombinationsgruppen	Välgjord studie med powerberäkning Lungfunktion primär variabel 1 tim uppföljning
Puls Blodtryck Andningsfrekvens PEF	PEF ökade i alla tre grupperna Ingen sign skillnad mellan grupper i något avseende (undantag syst bltr)	Öppen studie
Lungfunktion Blodtryck Biverkningar	FEV ₁ ökade sign mer av komb än adrenalin Skillnaden störst hos de med lägst FEV ₁ Vårdtid lika mellan grupperna. Vårdtid kortare för komb hos de med lägst FEV ₁ Bltr lika i grupperna Mest hjärklappning i adr i övr ingen skillnad	Lungfunktion primär variabel Öppen studie
Lungfunktion Hjärtfrekvens Blodtryck Andningsfrekvens Pulsoximetri Serumkalium Biverkningar	Kont beh gav sign bättre bronkdil Ingen skillnad mellan doser. Mer tremor i högdosgrupper Se-K sjönk i alla grupper (inte sign skillnad). Små förändringar i övr parametrar: ingen skillnad mellan grupperna	Lungfunktion primär variabel

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patient-population	Intervention
Stoodley, 1999	73	Metaanalys baserad på 10 studier	Akut astma	B-agonist + placebo vs B-agonist + IB
Swed Soc, Chest Med, 1990	75	RCT, öppen multicenter	Akut astma Puls >100, PEF <50% förv PEF <15% förv exkluderades M/K 93/83	Salb inh 0,15 mg/kg x 2 + teof 6 mg/kg, 1 t vs Salb i v 5 µg/kg + teof 6 mg/kg, 1 t vs Utvärderad under 2 tim

IB = ipratropium

Effektmått	Resultat	Kommentar
Lungfunktion Hospitalisering	Beta-agonist + IB bättre effekt på lungfunktion och minskad hospitalisering jfr med beta-agonist monoterapi	Tillägg av IB bättre vid svårare exacerbationer
Symtom PEF Hjärtfrekvens Blodtryck Biverkningar	PEF ökade mer efter inhal än iv Mindre pulssänkning och mer tremor efter inha Teofyllin tilläggseffekt (PEF) i båda grupper Mindre extrabeh i inhalationsgruppen	Öppen studie PEF primär variabel

Tabell 5 Beta-2-stimulerare och antikolinergika. Underhållsbehandling vid astma hos vuxna.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patient-population	Intervention
Bronsky, 1987	7	RCT, DB, multicenter	Astma 12–76 år M/K 138/93	Salb pulver 0,2 mg x 4 (n=115) vs Salb MDI 0,18 mg x 4 (n=116) 12 veckors behandling
Greening, 1994	32	RCT, DB, multicenter	Astma ≥18 år M/K 187/239	BDP 0,2 mg x 2 + salm 50 µg x 2 (220) vs BDP 0,5 mg x 2 (206) 6 månaders behandling
Horn, 1990	33	RCT, multicenter	Astma Kron br (20%) M/K 78/82	Salb inhal x 4 + placebo vs Salb inhal x 4 + BDP 250 µg x 2 Salb inhal x 4 + BDP 500 µg x 2 Dos ökades var 6:e v BDP 2 mg, salb 8 mg/d Upp till 9 mån beh
Hyland, 1995	34	RCT, DB, multicenter	Astma ≥18 år M/K 187/239	BDP 0,2 mg x 2 + salm 50 µg x 2 (220) vs BDP 0,5 mg x 2 (206) 6 månaders behandling
Pauwels, 1997	55	RCT, DB, multicenter	Astma 18–70 år M/K 416/436	BUD 0,1 mg x 2 (n=213) vs BUD 0,1 mg x 2 + form 12 µg x 2 (210) vs BUD 0,4 mg x 2 (214) vs BUD 0,4 mg x 2 + form 12 µg x 2 (215) 1 års behandling
Pearlman, 1992	57	RCT, DB, multicenter	Astma 12–73 år M/K 138/93	Salm 42 µg x 2 (78) vs Salb 180 µg x 4 (77) vs Placebo (n=79) 12 v beh

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtom Exacerbationer Drop out Akutmedicinering	Inga skillnader i några avseenden	Def av astma inte optimal
Exacerbationer Symtom Akutmedicinering	Ingen skillnad på exacerbationer. Komb >BDP för symtom i enstaka tidpunkter	PEF primär variabel Komb >BDP för PEF och akutmed
Lungfunktion Asthma exacerbationer Symtom	Symtom och exacerbationer minskade i högdos steroid vs salb monoterapi	Orent patientmaterial Lungfunktion primärvariabel Lungfunktion bättre utveckling vid steroidbeh än salb monoterapi (inte signifikant)
Livskvalitet (Dagbok, Living with asthma questionnaire, LWAQ) Dag/nattsymtom	Kombinationen ger bättre effekt på QoL-dagbok och nattliga uppvaknanden Ingen skillnad på dag-symtom eller QoL frågeformulär (LWAQ)	Samma patientmaterial som Greening 1994
Exacerbationer Dag/nattsymtom Akutmedicinering	Hög dos BUD + form bättre i alla avseenden Tillägg av form bättre effekt på symtom än BUD Högdos BUD bättre mot allvarliga exacerbationer	FACET-studien Tillägg av form bättre effekt på lungfunktion
Symtomskala Vb medicinering	Mindre symtom i salmeterolgruppen jfr salb och placebo Symtom lika i salb och placebogrupper	Lungfunktion primär variabel. Exacerbation ofullst bedömd = 1/3 beh med inh ster Lungfunktion: Salm >salb >placebo

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patient-population	Intervention
van Schayck, 1991	66	RCT, cross-over, öppen multicenter	Astma och KOL Astma: reversibilitet >15% BHR KOL: FEV ₁ <85% förv M/K 126/97	Salb 0,4 mg x 4 (62–32) IB 40 µg x 4 vs (51–41) Salb vb (56–40) IB vb (54–47) 2 års behandling
van Schayck, 1995	67	RCT, öppen multicenter	Astma och KOL Astma: rev >15% BHR KOL: FEV ₁ <85% förv M/K 49/34	Salb 0,4 mg x 4 (15) vs IB 40 µg x 4 (21) vs Salb vb (20) vs IB vb (27) 4 års behandling
Sears, 1990	69	RCT, DB, cross-over	Astma sedan >1 år Reversibilitet >20% BHR mot metakolin M/K 28/36	Feno 0,2 mg x 4 vs Placebo 48 v
Taylor, 1993	78	RCT, DB, cross-over	Astma sedan >1 år, Reversibilitet >20% BHR mot metakolin M/K 28/36	Feno 0,4 mg x 4 vs Placebo 48 v
Wilding, 1997	82	RCT, DB, cross-over	Astma 19–60 år n=101	Salm (50 µg x 2) vs Placebo 24 veckors behandling
Woolcock, 1996	83	RCT, DB, multicenter	Astma >17 år M/K 385/353	BDP 0,5 mg x 2 + salm 50 µg x 2 (243) vs BDP 0,5 mg x 2 + salm 100 µg x BDP 1,0 mg x 2 (251) 24 veckors behandling

IB = ipratropium

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtom Livskvalitet Exacerbationer	Symtom och livskvalitet påverkades inte Exacerbation skilde sig inte mellan beh	Öppen studie Lungfunktionsförlust större vid rgb beh Bronkiell reaktivitet – ingen skillnad mellan beh
Symtom Livskvalitet Exacerbationer	Ingen skillnad mellan beh i något avseende Inte heller skillnad mellan salb och ipratropium	Öppen studie med få patienter FEV ₁ -minskning lika i grupperna (0,50 ml/år) Uppföljning av BMJ 1991
Symtom Extramedicinering Aktivitetbegränsning	Astmakontroll sämre vid rgb behandling	"Analys av en samlad bed (semikvantitativ)" 50/64 stod på inh ster Bronkiell reaktivitet ökar vid rgb behandling
Symtom Exacerbationer Extramedicinering	Antal exacerb: rgb = vb Kortare tid till exacerbation vid rgb beh	Reanalys av Sears 1990 Feno vb bättre än rgb för morgon-PEF, FEV ₁ , VC, PEF-dygnsvariation och PC20FEV ₁ . Rgb bättre än vb för kvälls-PEF Prednisolonförbr: rgb = vb
Exacerbationer Behov av inhalerad Steroid	Signifikant sänkning av steroiddos utan skillnad i exacerbationsfrekvens mellan salmeterol och placebo	
Symtom Exacerbationer	Exacerbationsfrekvens inte mellan grupperna Symtom bättre med komb	Extramedicinering skild dag och natt samt PEF bättre med komb

Tabell 6 Beta-stimulerare och antikolinergika. Akutbehandling vid KOL.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patient-population	Intervention
Moayyedi, 1995	52	RCT, SB	KOL, akut exacerbation FEV ₁ <65% förv >45 år >10 p-y n=70	Salb 5 mg x 4 (33) vs Salb 5 mg + IB 0,5 mg x 4 (29) Uppföljning i slutenvård till utskrivning

IB = ipratropium

Tabell 7 Underhållsbehandling vid KOL.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patient-population	Intervention
Anthonisen, 1994	1	RCT, DB, multicenter	KOL. 35–60 år Rökare FEV ₁ /FVC <0,7 FEV ₁ 55–90% förv M/K 3 700/2 187	Rökavvänjning + IB (36 µg x 3) vs Rökavvänjning + placebo vs Kontrollgrupp 5 års beh
Boyd, 1997	6	RCT, DB, multicenter	KOL. Kronisk bronkit FEV ₁ = 70% av förv. (Ex) rökare 40–75 år M/K 532/142	Salm 50 µg x 2 (229) vs Salm 100 µg x 2 (218) vs placebo (227) 16 veckors beh
Campbell, 1999	11	RCT, DB, multicenter	KOL, >40 år FEV ₁ <65% förv FEV ₁ /FVC <70% >10 p-y, astma exkl M/K 251/196	Salb 0,18 mg x 4 + IB 36 µg x 4 (180) vs Salb 0,18 mg x 4 (177) 29 dagars beh
Colice, 1996	15	RCT, DB, multicenter	KOL. FEV ₁ <65% förv FEV ₁ /FVC <70% >10 p-y, ≥40 år M/K 135/88	IB 0,5 mg x 3 (113) vs Salb 2,5 mg x 3 (110) Neb lösning 12 v beh

Effektmått	Resultat	Kommentar
Lungfunktion Symtom (+ 0) Vårdtid Lungfunktion	Ingen skillnad i symtom, vårdtid eller lungfunktion mellan grupperna	Lungfunktion primärt effektmått
Effektmått	Resultat	Kommentar
Mortalitet Hospitalisering	Mortalitet lika i grupperna Ingen skillnad i hospitalisering	Lungfunktion primärt effektmått Lungfunktionsutv lika i grupperna vid fortsatt rökning
Symtom dag Symtom natt 6 min gångsträcka Akutmed	Salm bättre än placebo för symtom och gångdyspné Ingen skillnad mellan olika doser	Inga tecken på toleransutv Ingen skillnad i gångsträcka. Lungfunktion: salm >placebo Hög dos gav tremor
Symtomskala (0–3)	Pipande andning och andnöd bättre av IB + salb än salb	Lungfunktion primärt effektmått Lungfunktion bättre av kombination Kort tid. Stort material
QoL (Guyatt, Juniper) Läkarens bedömning (8-gradig skala)	QoL förbättrad för IB i flera domäner QoL förbättrad för salb (dyspné) Läkarbed: IB bättre än salb	Studie fokuserad mot lungfunktion Lungfunktion lika

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patient-population	Intervention
Combivent Study Group, 1994	16	RCT, DB, multicenter	KOL. >10 p-y FEV ₁ <65% av förv FEV ₁ /FVC <0,70 Astmepat exkluderade M/K 348/186	Salb 0,1 mg x 4 (173) vs IB 42 µg x 4 (179) vs Salb + IB x 4 (182) 12 v beh
Combivent Study Group, 1997	17	RCT, DB, multicenter	KOL. >10 p-y FEV ₁ <65% av förv FEV ₁ /FVC <0,70 Astmepat exkluderade M/K 424/238	Salb 3 mg x 3 (216) vs IB 0,5 mg x 3 (214) vs salb + IB x 3 (222) Neb lösning 85 d beh
Friedman, 1996	26	RCT, DB, multicenter	KOL. FEV ₁ <65% förv FEV ₁ /FVC <70% >10 p-y, ≥40 år M/K 161/52	IB 0,5 mg x 3 (102) vs Orcipren 15 mg x 3 (102) 12 v i beh med neb lösning
Friedman, 1999	27	RCT, DB, multicenter	KOL. FEV ₁ <65% förv FEV ₁ /FVC <70% >10 p-y, ≥40 år M/K 739/328	Salb 0,24 mg x 4 (347) vs IB 42 µg x 4 (362) vs salb 0,24 mg + IB 42 µg x 4 (358) 85 d beh
Jones, 1997	36	RCT, DB, multicenter	KOL FEV ₁ ≤70% av förv. (Ex) rökare 40–70 år M/K 242/41	Salm 50 µg x 2 (94) vs Salm 100 µg x 2 (94) vs placebo (95) 16 veckors beh
Kerstjens, 1992	39	RCT, DB, multicenter	Obstruktiv lungsjukdom Astma och KOL FEV ₁ >1,64 SD <förv M/K 176/193	Terb 0,5 mg + BDP 0,2 mg x 4 (91) vs Terb 0,5 mg + IB 40 µg x 4 (92) vs Terb 0,5 mg + placebo x 4 (91) 2,5 års beh

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtom	Symtom förbättrades inte i någon grupp	Lungfunktion primär variabel Lungfunktion: Komb bättre än monoterapi Ipratropium = salb
QoL (Guyatt) Symtom Sammantagen patientbedömning	QoL, symtom och sammantagen patientbedömning ändrades inte i någon grupp	Lungfunktion primär variabel Lungfunktion bättre vid kombinationsbeh än vid monoterapi
Symtom QoL (Guyatt) Vb medicinering Läkares bedömning (8-gradig skala)	QoL och läkares bed bättre för IB Symtom lika	Studie förefaller nästan identisk Colice et al 1996 Lungfunktion lika
Exacerbationer	Salb fler och längre exacerbationer än IB och kombinationsbeh. IB och komb lika	Mer sjukhusvård och högre kostnader för salb än IB och kombinationsbeh. IB och komb lika
Livskvalitet (SGRQ, SF-36)	Total och impact score bättre för låg dos än placebo Låg dos bättre än hög dos för flera domäner i SGRQ och SF-36	Samma patientmaterial som Boyd 1997
Ökade symtom med behov av oral steroid Terapiavbrott	Mindre symtom för BDP än övriga Symtom för IB = pl	Ingen uppdelning mellan astma och KOL Lungfunktion bättre i BDP än IB och pl, lika för IB och pl

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patient-population	Intervention
Mahler, 1999	48	RCT, DB, multicenter	KOL FEV ₁ > 0,7L, <65% förv FEV ₁ /FVC <0,7 >35 år, >10 p-y M/K 303/108	Salm 42 µg x 2 (135) vs IB 36 µg x 4 (133) vs placebo (143) 12 v beh
Tashkin, 1986	76	RCT, DB, multicenter	KOL FEV ₁ <75% förv Rev >15% >10 p-y M/K 218/45	IB 40 µg x 4 (132) vs Orcipr 1,5 mg x 4 (129) 90 d beh
Tashkin, 1996	77	RCT, DB, multicenter	KOL FEV ₁ <65% förv FEV ₁ /FVC <0,7 >10 p-y M/K 142/71	Orcipr 15 mg x 3 + IB 0,5 mg x 3 (108) vs Orcipren 15 mg x 3 (105) 85 d beh med neb lösn

IB = ipratropium

Effektmått	Resultat	Kommentar
QoL (CRDQ) Dyspné i vila (TDI) Dyspné vid 6 min gångtest (Borg) Tid till första exacerbation	TDI bättre för IB och salm jfr placebo TDI för salm = IB Dyspné vid gångtest lika mellan grupperna Tid till exacerb längst för salm (IB = pl) QoL bättre för salm och IB fr placebo QoL för salm = IB	Dyspné bättre hos mer reversibla patienter Lungfunktion bättre i salm gruppen än IB (i vissa tipunkter) och placebo. IB >pl
Symtom Läkarens bedömning	Ingen skillnad mellan grupper	Lungfunktion primärt effektmått och bättre i IB-grupp
Symtom Läkarens bedömning	Symtom eller läkarbed förändrades inte i någon grupp	Lungfunktion primärt effektmått och bättre i kombinationsgrupp I vissa delar identisk med Friedman 1996

Referenser

1. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *JAMA* 1994;272:1497-505.
2. Beasley R, Burgess C, Pearce N, Woodman K, Crane J. Confounding by severity does not explain the association between fenoterol and asthma death. *Clin Exp Allergy* 1994;24:660-68.
3. Bentur L, Canny GJ, Shields MD, Kerem E, Schuh S, Reisman JJ et al. Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma. *Pediatrics* 1992;89:133-37.
4. Blais L, Ernst P, Suissa S. Confounding by indication and channeling over time: the risks of beta 2-agonists. *Am J Epidemiol* 1996;144:1161-69.
5. Bloomfield P, Carmichael J, Petrie GR, Jewell NP, Crompton GK. Comparison of salbutamol given intravenously and by intermittent positive-pressure breathing in life-threatening asthma. *BMJ* 1979;1:848-50.
6. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997;10:815-21.
7. Bronsky E, Bucholtz GA, Busse WW, Chervinsky P, Condemi J, Ghafouri MA et al. Comparison of inhaled albuterol powder and aerosol in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:741-47.
8. Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M. Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet* 1997;349:301-05.
9. Burgess C, Pearce N, Thiruchelvam R, Wilkinson R, Linaker C, Woodman K et al. Prescribed drug therapy and near-fatal asthma attacks. *Eur Respir J* 1994;7:498-503.
10. Calvo GM, Calvo AM, Marin HF, Moya GJ. Is it useful to add an anticholinergic treatment to beta 2-adrenergic medication in acute asthma attack? *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:30-34.
11. Campbell S. For COPD a combination of ipratropium bromide and albuterol sulfate is more effective than albuterol base. *Arch Intern Med* 1999;159:156-60.
12. Cheung D, Timmers MC, Zwinderman AH, Bel EH, Dijkman JH, Sterk PJ. Long-term effects of a long-acting beta2-adrenoceptor agonists, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1198-1203.
13. Chowdhury D, al Howasi M, Khalil M, al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S. The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial. *Ann Trop Paediatr* 1995;15:77-84.
14. Cockcroft DW, McParland CP, Britto SA, Swystun VA, Rutherford BC. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 1993;342:833-37.

15. Colice GL. Nebulized bronchodilators for outpatient management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1996;100:11S-18S.
16. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In Chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994;105:1411-19.
17. COMBIVENT Inhalation solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in CPD. *Chest* 1997;112: 1514-21.
18. Crane J, Pearce N, Flatt A, Burgess C, Jackson R, Kwong T, Ball M, Beasley R. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. *Lancet* 1989;1:917-22.
19. Cydulka RK, Emerman CL. Effects of combined treatment with glycopyrrolate and albuterol in acute exacerbation of asthma. *Ann Emerg Med* 1994;23:270-74.
20. Cydulka RK, Emerman CL. Effects of combined treatment with glycopyrrolate and albuterol in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1995;25:470-73.
21. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, Fredriksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 month of age. *Acta Paediatr* 1993;82:547-51.
22. Diaz JE, Dubin R, Gaeta TJ, Pelczar P, Bradley K. Efficacy of atropine sulfate in combination with albuterol in the treatment for acute asthma. *Acad Emerg Med* 1997;4:107-13.
23. FitzGerald JM, Grunfeld A, Pare PD, Levy RD, Newhouse MT, Hodder R, Chapman KR. The clinical efficacy of combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilators vs nebulized adrenergic bronchodilator alone in acute asthma. Canadian Combivent Study Group. *Chest* 1997;111:311-15.
24. Foged N, Höst A, Ljungholm K. Terbutaline depot tablets in childhood asthma. A double-blind controlled study. *Allergy* 1985;40:497-500.
25. Foresi A, Corbo GM, Del Vita M, Agabiti N, Mugnano A. Controlled trial of oral fenoterol in the treatment of childhood asthma. *Ann Allergy* 1989;63:76-80.
26. Friedman M. A multicenter study of nebulized bronchodilator solutions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Med* 1996;100 Suppl A:30S-39S.
27. Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, Wilson JD, Hilleman DE, Witek TJ. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999;115: 635-41.
28. Garrett JE, Lanes SF, Kolbe J, Rea HH. Risk of severe life threatening asthma and beta agonist type: an example of confounding by severity. *Thorax* 1996;51:1093-99.
29. Garrett JE, Town GI, Rodwell P, Kelly AM. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in treatment of acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:165-70.

30. Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis. *Singapore Med J* 1997;38:326-28.
31. Grainger J, Pearce N, Woodman K, Crane J, Burgess C, Keane A, Beasley R. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-7: a further case-control study. *Thorax* 1991;46:105-11.
32. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994;344:219-24.
33. Horn CR, Clark TJ, Cochrane GM. Can the morbidity of asthma be reduced by high dose inhaled therapy? A prospective study. *Respir Med* 1990;84:61-66.
34. Hyland ME, Crocker GR. Validation of an asthma quality of life diary in a clinical trial. *Thorax* 1995;50:724-30.
35. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Hendeles L. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993;103:665-72.
36. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1283-89.
37. Karpel JP, Schacter EN, Fanta C, Levey D, Spiro P, Aldrich T et al. A comparison of ipratropium and albuterol vs albuterol alone for the treatment of acute asthma. *Chest* 1996;110:611-16.
38. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:1166-72.
39. Kerstjens HA, Brand PL, Hughes MD, Robinson NJ, Postma DS, Slutter HJ et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1413-19.
40. Kristjánsson S, Lödrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegård IL, Carlsen KH. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993;69:650-54.
41. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE 3rd, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma. A pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114:365-72.
42. Langton Hewer S, Hobbs J, French D, Lenney W. Pilgrim's progress: the effect of salmeterol in older children with chronic severe asthma. *Respir Med* 1995;89:435-40.
43. Larsson K. Läkemedelsmekanismer. Beta-2-agonister alltjämt värdefulla. Tolerans påverkar inte den bronkdilaterande effekten. *Läkartidningen* 1997;94:3741-50.
44. Lenney W, Pedersen S, Boner AL, Ebbutt A, Jenkins MM. Efficacy and safety of salmeterol in childhood asthma. *Eur J Pediatr* 1995;154:983-90.

45. Lewis LD, Essex E, Volans GN, Cochrane GM. A study of self poisoning with oral salbutamol - laboratory and clinical features. *Hum Exp Toxicol* 1993; 12:397-401.
46. Lin YZ, Hsieh KH, Chang LF, Chu CY. Terbutaline nebulization and epinephrine injection in treating acute asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7: 95-99.
47. Lin RY, Pesola GR, Bakalchuk L, Morgan JP, Heyl GT, Freyberg CW et al. Superiority of ipratropium plus albuterol over albuterol alone in the emergency department management of adult asthma: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 1998;31:208-13.
48. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115: 957-65.
49. Mann RD, Kubota K, Pearce G, Wilton L. Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J Clin Epidemiol* 1996;49:247-50.
50. Meier CR, Jick H. Drug use and pulmonary death rates in increasingly symptomatic asthma patients in the UK. *Thorax* 1997;52:612-17.
51. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; 126:1004-07.
52. Moayyedi P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Muers MF. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:834-37.
53. O'Connor BJ, Aikman SL, Barnes PJ. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled beta2-agonists in asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1204-08.
54. Osmond MH, Klassen TP. Efficacy of ipratropium bromide in acute childhood asthma: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 1995;2:651-56.
55. Pauwels R, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
56. Pearce N, Grainger J, Atkinson M, Crane J, Burgess C, Culling C, Windom H, Beasley R. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977-81. *Thorax* 1990;45: 170-75.
57. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForge C, Seltzer JM, Southern DL, Kemp JP et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1420-25.
58. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ* 1998;317:971-77.
59. Quadrel M, Lavery RF, Jaker M, Atkin S, Tortella BJ, Cody RP. Prospective, randomized trial of epinephrine, metaproterenol, and both in the prehospital treatment

- of asthma in the adult patient. *Ann Emerg Med* 1995;26:469-73.
60. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Albuterol syrup in the treatment of the young asthmatic child. *Ann allergy* 1981; 47:143-46.
 61. Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, Cree IA, Dihllon DP. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Resp Med* 1994;88:363-68.
 62. Reijonen T, Korppi M, Pitkääkangas S, Tenhola S, Remes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:686-92.
 63. Rossing TH, Fanta CH, McFadden ER Jr. A controlled trial of the use of single versus combined-drug therapy in the treatment of acute episodes of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:190-94.
 64. Russell G, Williams DA, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:423-28.
 65. Sanchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993;122: 145-51.
 66. van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden LA, Folgering H, Verbeek AL, van Hoogen HJ et al. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study. *BMJ* 1991;303: 1426-31.
 67. van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden CL, Folgering H, Akkermans RP, van den Broek PJ, van Weel C. Continuous and on demand use of bronchodilators in patients with non-steroid dependent asthma and chronic bronchitis: four-year follow-up randomized controlled study. *Br J Gen Pract* 1995;45:239-44.
 68. Schuh S, Johnson D, Canny G, Reisman J, Shields M, Kovesi T et al. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1992;90: 920-23.
 69. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Qingqing L, Flannery EM et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;336: 1391-96.
 70. Shrestha M, Bidadi K, Gourlay S, Hayes J. Continuous vs intermittent albuterol, at high and low doses, in the treatment of severe acute asthma in adults. *Chest* 1996;110:42-47.
 71. Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1659-65.
 72. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cookcroft D et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Eng J Med* 1992;326:501-06.
 73. Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbations: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann Emerg Med* 1999;34:8-18.

74. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled β -agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604-10.
75. Swedish Society of Chest Medicine. High-dose inhaled versus intravenous salbutamol combined with theophylline in severe acute asthma. *Eur Respir J* 1990;3: 163-70.
76. Tashkin DP, Ashutosh K, Bleecker ER, Britt EJ, Cugell DW, Cummiskey JM et al. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1986;81 Suppl 5A:81-92.
77. Tashkin DP, Bleecker E, Braun S, Campbell S, DeGraff AC Jr, Hudgel DW et al. Results of a multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator solutions. *Am J Med* 1996;100 Suppl 1A:62S-69S.
78. Taylor DR, Sears MR, Herbison GP, Flannery EM, Print CG, Lake DC et al. Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. *Thorax* 1993;48:134-38.
79. Uden DL, Goetz DR, Kohen DP, Fifield GC. Comparison of nebulized terbutaline and subcutaneous epinephrine in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1985;14:229-32.
80. Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KE. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 213-19.
81. Wettrell G, Hattevig G, Melander B. En 3 månaders jämförelse av formoterol och salbutamol som inhalationspulver hos barn med astma. *Hygiea* 1994, sid 312.
82. Wilding P, Clark M, Coon JT, Lewis S, Rushton L, Bennett J et al. Effect of long term treatment with salmeterol on asthma control: a double blind, randomised cross-over study. *BMJ* 1997;314:1441-46.
83. Woolcock A, Lundbäck B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1481-88.
84. Zorc JJ, Pusic MV, Ogborn CJ, Lebet R, Duggan AK. Ipratropium bromide added to asthma treatment in the pediatric emergency department. *Pediatrics* 1999; 103:748-52.

2.11 Teofyllinpreparat

Slutsatser

Akut astma

- Teofyllin intravenöst har effekt vid akut astma när det ges som tilläggsterapi vid otillräcklig effekt av primärbehandling med inhalation av nebuliserad beta-2-agonist (2).
- Den kliniska erfarenheten talar för att teofyllin intravenöst har en gynnsam effekt vid akut obstruktivitet hos vuxna och barn (4).
- Behandling med teofyllin intravenöst vid akut astma har samma effekt som inhalation av beta-2-stimulerare (2). Teofyllin intravenöst har en ogynnsam biverkningsprofil.

Underhållsbehandling av astma

- Oral långtidsbehandling med teofyllin vid astma hos vuxna har ingen påvisad effekt på symtom, sjukdomsförsämring eller hälsorelaterad livskvalitet (1).
- Underlaget är bristfälligt för bedömning av effekten av oral teofyllinbehandling hos barn (4).
- Behandling med långverkande beta-2-agonist eller lågdos inhalationssteroid ger mindre symtom än teofyllin (2).
- Biverkningsprofilen för oral teofyllinbehandling är ogynnsam med framför allt frekventa gastrointestinala biverkningar (1).

Underhållsbehandling vid KOL

- Underlaget är bristfälligt för bedömning av effekter av oral teofyllinbehandling vid KOL (4).

Bakgrund

Xantiner har sedan lång tid använts vid behandling av obstruktiva lungsjukdomar. Redan 1786 slog William Withering fast att ”coffee made very strong” kunde ge viss lindring av astma. Det visade sig sedemera att koffein i kaffe hade en viss, om än svag, luftrörsvidgande effekt. Därefter utvecklades ett antal xantinderivat, som avlöste varandra allteftersom förhållandet mellan luftrörsvidgande effekt och biverkningar förbättrades. Preparatens verkningsmekanism var länge omdiskuterad men på senare år står det klart att merparten av de terapeutiska effekterna medieras via fosfodiesteras IV-hämning. Teofyllin och teofyllinderivat har i Sverige använts för behandling av obstruktiva lungsjukdomar sedan åtskilliga decennier tillbaka. Nya mer specifika fosfodiesteras IV-hämmare finns under utveckling, men är inte registrerade i Sverige och ingår inte i denna rapport.

Användningen av orala teofyllinpreparat nådde i Sverige sin kulmen under första halvan av 80-talet för att därefter minska i omfattning och i dag stå för en förhållandevis liten post i läkemedelsförbrukningen. Likaledes har ett tidigare omfattande bruk av intravenöst teofyllinpreparat minskat avsevärt. Eftersom teofyllinpreparat funnits i flera decennier på marknaden innebär detta att en förhållandevis stor del av de kliniska prövningarna genomfördes under 70-talet och tidigt 80-tal. Studierna omfattar vanligtvis mycket små patientmaterial och kort behandlingstid, ofta räknad i veckor. Effekterna har värderats med enkla lungfunktionsvariabler och endast i undantagsfall med symtom, medan livskvalitetsstudier knappast alls genomfördes under denna period. En konsekvens är att förhållandevis få studier uppfyllt kvalitetskraven för vår granskning.

Metod

Litteratursökning har gjorts i Medline med sökkriterier ”explode”, ”bronchial diseases obstructive” mot ”theophylline” och ”aminophylline”, ”xantine” samt ”RCT” vilket gav 373 artiklar. Därtill har vi granskat abstracts eller artikeltitlar avseende astma och teofyllin (3 382 stycken) samt teofyllin och KOL (3 384 stycken) fram till 15 februari 2000. Vi har också genomfört kompletterande manuell sökning. I den slutliga gransk-

ningen eftersträvade vi att inkludera endast randomiserade och kontrollerade studier av personer med astma eller KOL och med en varaktighet på minst tre månader. Vi krävde också att effekten av den studerade behandlingen skulle redovisas med mått som är viktiga för personer med astma eller KOL såsom livskvalitet, symtom, försämringar i sjukdomen eller dödlighet. Först när vi inte kunnat identifiera sådana vetenskapliga rapporter har vi valt att granska studier med kortare behandlingstid eller som redovisar mindre patientrelaterade effekter såsom lungfunktion. Vid studier av akutbehandling har vi accepterat lungfunktionsmått och behov av sjukhusinläggning.

Resultat

Långtidsbehandling av barn med astma

Endast två undersökningar där barn behandlades regelbundet med teofyllin har helt kunnat utvärderas (Tabell 1). En undersökning fann att teofyllin var bättre än placebo beträffande symtomreduktion samt att det var fler som kunde genomföra ansträngningstest (sekundärvariabel) utan avbrott [9]. Däremot visade oralt teofyllin ingen tilläggseffekt till inhalationssteroiden beklometason när dessa kombinerades. Enbart teofyllinbehandling var underlägsen beklometason för att förebygga astmaexacerbationer. Därtill gav oralt teofyllin avsevärt mer gastrointestinala och centralnervösa biverkningar [7].

Långtidsbehandling av vuxna med astma

I en aktuell studie på över 400 vuxna personer med astma gav oralt teofyllin inte någon signifikant symtomförbättring jämfört med placebo (Tabell 2) [4]. Däremot minskade teofyllin i högre utsträckning medicinerings vid behov. En nackdel var att teofyllin gav mer biverkningar. Som jämförelse kan nämnas att inhalationssteroiden flutikason i doserna 50 µg x 2 och 100 µg x 2 gav signifikant mindre astmasymtom och större lungfunktionsförbättring än placebo. Sålunda står denna större och nyare undersökning i kontrast till ovan nämnda barnstudie [9] vad gäller effekten av oralt teofyllin jämfört med placebo.

Teofyllin jämfört med salmeterol finns redovisat i flera studier varav fem randomiserade studier har inkluderats i en metaanalys inom Cochrane-

samarbetet [18]. Materialet var inte helt optimalt beroende på något kort behandlingstid med endast en undersökning över tre månader. Salmeterol gav signifikant mindre symtom, mindre biverkningar och bättre lungfunktion än teofyllin.

Långtidsbehandling vid KOL

Effekten av teofyllin vid KOL är svårvärderad vad gäller de primära effektmått projektgruppen fokuserat på. Huvudproblemen är att det från äldre studier är svårt att utvärdera om patienterna fyller aktuella KOL-kriterier eller inte, samt att antalet patienter och behandlingstid ofta är undermåliga för utvärdering. Endast två studier innehåller en något tydligare patientkaraktistik för KOL (Tabell 3). I den första som inkluderade 60 personer med KOL fann man efter två månaders behandling med teofyllin att dyspné (mätt med VAS-skala) liksom syresättning förbättrades [8]. Detta kunde inte bekräftas i en liten studie på endast 24 män, varav en del med sannolikt uttalad KOL, som endast studerades under fyra veckor [11]. Sammanfattningsvis är dokumentationen ringa och inte helt konklusiv vad gäller orala teofylliners roll vid underhållsbehandling för KOL.

Behandling med teofyllinpreparat vid akut astma

För akut astmabehandling har teofyllinpreparatet aminofyllin använts sedan många år. Vad gäller studier av akut astma så är det snarast regel att patientkaraktistiken är oklar. Obstruktivitet har vanligen påvisats, men det eventuella inslaget av KOL är ofta mycket svårbedömbart. Aminofyllin som primärbehandling har jämförts med andra preparat i flera studier. En metaanalys redovisade 13 studier från 1975–85 som inkluderade 468 patienter (Tabell 4 och 5) [6]. Aminofyllin jämfördes med salbutamol, adrenalin, isoprenalin och metaprotenorol med lungfunktionsförbättring som effektmått. Aminofyllin visade sig därvid inte bättre än något annat preparat. Det är också anmärkningsvärt att man i en akut astmastudie på 31 barn inte fann någon skillnad mellan aminofyllininfusion och placebo, men barnen hade primärt behandlats med inhalerat salbutamol och intravenösa steroider [16]. Däremot gav aminofyllin mer biverkningar. Ytterligare ett antal studier fann likaledes ingen signifikant fördel för aminofyllin jämfört med inhalation av beta-2-stimulerare [14,15,20].

Slutsatsen är att det inte finns underlag för att aminofyllin intravenöst skulle ha någon plats som förstahandspreparat vid akut astmabehandling. Den svårare biverkningsprofilen med såväl gastrointestinala biverkningar som hypotension samt risk för arytmier och kramper är en betydelsefull nackdel.

Såsom andrahandspreparat kan däremot aminofyllin ge en signifikant och betydelsefull tilläggseffekt vad gäller bronkdilatation när det ges efter behandling med inhalerad nebuliserad beta-2-agonist. Detta visades i Svensk Lungmedicinsk Förenings studie på 176 personer med akut svår astma [17]. Till yttermera visso stärks denna uppfattning av en studie på 163 barn med akut astma som inte svarat tillfredställande på inhalation av nebuliserat salbutamol [19]. Under de 30 första timmarna gav tillägg av aminofyllin bättre oxygensaturation och spirometri samt mindre hospitalisering. Mest notabelt är att fem barn med akut astma i placebo-gruppen krävde intubation och ventilation men ingen i aminofyllin-gruppen.

Behandling med teofyllinpreparat vid akut obstruktivitet vid KOL

Några acceptabla undersökningar på akut obstruktion hos patienter med klart redovisad KOL har inte återfunnits.

Behov av forskning

Utvärdering av intravenöst teofyllin som andrahandspreparat vid terapi-svikt vid behandling av akut obstruktivitet vid KOL. För denna patient-grupp saknas tillfredställande studier även vad gäller lång tids underhålls-behandling.

Tabell 1 Oralt teofyllin vid astma hos barn.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Meltzer, 1992	7	RCT, DB	111 barn med astma (34 pojkar). Över 15% rev	Teofyllin vs BDP 42 µg x 4 vs BDP + teofyllin 3 mån.
Nassif, 1981	9	RCT, DB	Barn med astma 62 st 7–19 år. Behandling BDP eller orala steroider	Teofyllin vs placebo 2 mån

Tabell 2 Oralt teofyllin vid astma hos vuxna.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Di Lorenzo, 1998	2	RCT	178 patienter FEV ₁ 50–80% Predicted, reversibilitet minst + 10% + symtom. Rökning, 12 rökare, 83 icke-rökare, 81 ex-rökare	Salmeterol 50 µg x 2 vs titrerat teofyllin 3 mån effekt + 9 mån Safety
Evans, 1997	3	RCT, DB 1994	62 personer med astma (25 män) Astmasymtom. Rev över 8%. Variabilitet över 10% och symtomskala eller poäng	BUD 400 µg + teofyllin 250 eller 375 mg vs 800 µg, 3 mån
Galant, 1996	4	RCT, DB	Personer med astma Medel ålder 30 år 276 män, 133 kvinnor	FP 100 vs FP 200 vs teofyllin vs placebo 3 mån

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtomskala Anfallsfrekvens	Teofyllin signifikant mer exacerbationer BDP vs BDP + teofyllin ingen skillnad BDP och BDP + teofyllin bättre symtom än teofyllin singel	Teofyllin gav mer gastrointestinala och centralnervösa biverkningar
Symtomskala Ansträngningstest Anfallsfrekvens	Teofyllin förbättrade symtom. Fler genomförde ansträngningstest	Behandlingstid bara 2 mån

Effektmått	Resultat	Kommentar
QoL (SF-36) Adverse events	Salmeterol + teofyllin förbättrade QoL jämfört med baseline eller med teofyllin. Salmeterol var signifikant bättre vad gäller domäner "physical functioning", "changes in health preception" och "social functioning" (p=0,02, p=0,03, p=0,004) Adverse events = lika. Fler symptomfria dygn för Salmeterol (p<0,001)	Ingen blindning av vare sig patienter eller behandlare
Symtomskala Anfallsfrekvens	Symtomscore likartade mellan behandlingarna. Mindre beta-2-agonist behov i kombination nattetid (ökat för högdos BUD)	Inte optimal astma-karaktärisering
Symtomskala	FP bättre än teofyllin och placebo: Symtom, vb med och beh.avbrytande. Teofyllin vs placebo minskade vb medicinering	Mer biverkningar av teofyllin

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Nutini, 1998	11	RCT, DB	112 personer med astma (68 män). Medel 45 år. Rökare 9 st	Salmeterol 50 µg x 2 vs Teofyllin 6 mån
Pollard, 1997	13	RCT, DB	484 patienter (145 män, 27 center) Astma, Rev över 15%. 88% hade inhalationssteroider. FEV ₁ , medel 72% predicted (över 50%)	Salmeterol 42 µg x 2, vs teofyllin vs placebo
Wilson, 1999	18	Meta-analys 6 RCT, DB		Fem studier med salmeterol vs teofyllin (en studie med bitolterol). 1–3 mån

Tabell 3 Oralt teofyllin vid KOL.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Murciano, 1989	8	RCT, DB	KOL 60 patienter, 15 rökare, 43 tidigare och 2 icke-rökare (52 män) FEV ₁ 31±13% predicted. FRC 161±37% predicted. FVC 60±14% predicted	Teofyllin vs placebo 2 mån
Nishimura, 1995	10	RCT, DB	KOL 24 män Ålder över 55 år + över 20 pack years, hyperinflation på rtg pulm. FEV ₁ 15–75% pred, FEV% 24–57 pred DCO 43–107%	Salbutamol 400 µg + ipratropium 80 µg x 4 till alla under studien. Parallellt med denna beh gavs teofyllin vs placebo 4 veckor med cross-over utan wash-out period

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtomskala QoL (Living with asthma, Ital ver)	QoL-förbättring för båda behandlingarna. Salmeterol bättre på symtom	Långtidsstudie på personer med astma
Symtomskala Nattuppvaknande Biverkningar	Salmeterol minskade symtom och nattuppvaknande jämfört placebo. Teofyllin var lika med placebo	Oklart hur rökare inkluderats. Astma definerad av ATS- kriterier
Symtomskala Biverkningar	Mindre nattliga astmasymtom med salmeterol. Ingen skillnad i exacerbationer. Mindre biverkningar med salmeterol	Korta studier, endast en över 3 mån. QoL i två studier. Cochraneöversikt

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtom Lungfunktion Gasutbyte	Teofyllin förbättrade signifikant dyspné vs placebo liksom O ₂ , FEV ₁ och VK	Dyspné med VAS- skala. Teofyllin före–efter beh 77–58 mm. Placebo 76–75 mm (p<0,0001)
Symtom Lungfunktion	Ingen subjektiv förbättring av teofyllin. Minimal (0,04 liter) förbättring i FEV ₁ för teofyllin vs placebo	Kort studie, endast 4 veckor, sannolikt svårt sjuka patienter med KOL

Tabell 4 Teofyllin (aminofyllin) vid akut astma hos barn.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
DiGiulio, 1993	1	RCT, DB	29 barn med akut astma, 2–16 år	Albuterol vs aminofyllin intravenöst
Goodman, 1996	5	Metaanalys 6 RCT, DB	Barn med akut astma 164 st 1,5–18 år (medelålder 7–12 år)	Aminofyllin intravenöst vs placebo 24–36 tim obs
Strauss, 1994	16	RCT, DB	31 barn med akut astma Medelålder 11 år (5–18 år), 18 pojkar. Uppfylld ATS-kriterier	Aminofyllin-infusion vs placebo. Nebuliserat albuterol + steroid intravenöst givit till alla
Yung, 1998	19	RCT, DB	163 barn med akut astma som inte svarat på nebuliserat salbutamol (89 pojkar, medelålder 6 år (1–19 år) FEV ₁ 35% predicted som medel. Oxygen-saturation 88%. Puls 166	Aminofyllin intravenöst vs placebo

Effektmått	Resultat	Kommentar
PEF	Likartad effekt	
PEF Spirometri Hospitalisering Symtom	Ingen sign skillnad mellan beh	
Sjukhusvård PEF	Ingen skillnad i några parametrar förutom mer biverkningar för aminofyllin	Cochraneöversikt
Spirometri Oxygensaturation Hospitalisering	Mindre hospitalisering. 5 intuberade/ventilerade patienter i placebogruppen men ingen i aminofyllin-gruppen. Bättre spirometri och oxygensaturation första 30 timmarna med aminofyllin	Teof intravenöst som tillägg vid terapivikt på salbutamolinhal

Tabell 5 Teofyllin (aminofyllin) vid akut astma hos vuxna.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Swedish Society Of Chest Medicine, 1990	17	RCT, DB	176 personer med astma (53% män) PEF-variabilitet 25%/rev 15%/pos Metacholin/histamin-test	Salbutamol inhal vs salbutamol intravenöst. Teofyllin 3–6 mg/kg, efter salbutamol
Littenberg, 1988	6	Meta-analys 13 studier 1975–85	468 personer med astma (n = 20–66 i olika studier), medelålder 12–43 år	Aminofyllin vs salbutamol, epinephrin, isoprenalin, metaprotenorol
Ohta, 1996	12	RCT, DB	51 personer med astma (27 män). Detaljerad beskrivning saknas förutom bedömning av svårighetsgrad, mild, moderat, svår, atopi, infektion, beta-2 samt tilläggsbehandling. Rökning inte känt. Ålder 49 ± 3 SEM	Salbutamol inhal vs teofyllin intravenöst
Rice, 1987	14	RCT, DB	30 st, 28 genomgick studien (27 män) ålder 64 ± 6 år, KOL-diagnos tidigare med $FEV_1 > 2$ SD under predicted och FEV% under 60%, <30% reversibilitet. Första postbronkodilator FEV_1 0,56 liter, FVC 1,3 liter, PO_2 7,3 kPa, PCO_2 6,0	5% metapro-trenol inhalation 0,3 ml var 4:e tim + metylprednisolon 0,5 mg/kg var 6:e tim intravenöst. Därefter randomisering teofyllin vs placebo
Rodrigo, 1994	15	RCT, DB	94 patienter (medelålder 35 ± 11 år)	Salbutamol 400 µg var 10:e min + 500 mg hydrokortison intravenöst. Randomisering till aminofyllininfusion eller placebo

Effektmått	Resultat	Kommentar
PEF	Teofyllin gav signifikant tilläggs-effekt till båda salbutamol-behandlingarna	Studien primärt designad för att jämföra salbutamol i inh vs i.v. teofyllin utvärderad som tilläggsbehandling
Lungfunktion	Tre studier visade aminofyllin bättre än jämförelsesubstans och tre tvärtom. Sju utan skillnad	Oklar pat karaktéristik Något små material med delvis stor variabilitet i respons
PEF Spirometri Blodgaser	Båda medicineringarna effektiva	Svår design och otillräcklig karaktéristik av patienterna
Lungfunktion och artärgaser	Ingen signifikant fördel för aminofyllin. Mer gastro-intestinala biverkningar på aminofyllin	Patientkaraktéristik saknar detaljer
PEF Spirometri	Ingen skillnad i PEF, FEV ₁ , FVC. Mer biverkningar på aminofyllin	Patientkaraktéristik saknar detaljer

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Zainudin, 1994	20	RCT, DB	25 personer med astma 18–60 år	Salbutamolinhalation 5 mg var 3:e tim x 3, därefter var 4:e timme under 12 tim antingen ensamt eller i kombi- nation med aminofyllin 0,6–0,9 mg/kg per timme

REV = reversibilitetstest

FEV₁ = forcerad expiratorisk volym på 1 sekund

DCO = diffusionskapacitet

Effektmått	Resultat	Kommentar
PEF	Likartat resultat oavsett om salbutamol gavs ensamt eller i kombination med teofyllin	Patientkaraktäristik ofullständig. Ålder, kön och astmans svårighetsgrad sägs vara jämförbara för grupperna men detaljer inte angivna

Referenser

1. DiGiulio GA, Kerckmar CM, Krug SE, Alpert SE, Marx CM. Hospital treatment of asthma: lack of benefit from theophylline given in addition to nebulized albuterol and intravenously administered corticosteroid. *J Pediatr* 1993;122:464-69.
2. Di Lorenzo G, Morici G, Drago A, Pellitteri ME, Mansueto P, Melluso M et al. Efficacy, tolerability and effects on quality on life of inhaled salmeterol and oral theophylline in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary diseases. SLMT02 Italian Study Group. *Clin Ther* 1998;20:1130-48.
3. Evans DJ, Taylor DA, Zetterström O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-18.
4. Galant SP, Lawrence M, Meltzer EO, Tomasko M, Baker KA, Kellerman DJ. Fluticasone propionate compared with theophylline for mild-to-moderate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77: 112-18.
5. Goodman DC, Littenberg B, O'Connor GT, Brooks JG. Theophylline in acute childhood asthma: a meta-analysis of its efficacy. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:211-8.
6. Littenberg B. Aminophylline treatment in severe, acute asthma. A meta-analysis. *JAMA* 1988;259:1678-84.
7. Meltzer EO, Orgen HA, Ellis EF, Eigen HN, Hemstreet MP. Long-term comparison of three combinations of albuterol, theophylline, and beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:2-11.
8. Murciano D, Auclair M-H, Pariente R, Aubier M. A randomized controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Engl J Med* 1989;320:1521-25.
9. Nassif EG, Weinberger M, Thomson R, Huntley W. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma. *Engl J Med* 1981;304:71-75.
10. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Sugiura N, Kawakatsu K, Izumi T. The additive effect of theophylline on a high-dose combination of inhaled salbutamol and ipratropium bromide in stable COPD. *Chest* 1995;107:718-23.
11. Nutini S, Martini T, Righi R. Long-term treatment of asthmatic patients with salmeterol vs slow-release theophylline. *Respir Med* 1998;92:683-90.
12. Ohta K, Nakagome K, Akiyama K, Sano Y, Matsumura Y, Kudo S et al. Aminophylline is effective on acute exacerbations of asthma in adults-objective improvements in peak flow, spirogram, arterial blood gas measurements and lung sounds. *Clin Exp Allergy* 1996;26:32-37.
13. Pollard SJ, Spector SL, Yancey SW, Cox FM, Emmett A. Salmeterol versus theophylline in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78: 457-64.
14. Rice LK, Leatherman JW, Duane PG, Snyder LS, Harmon KR, Abel J, Niewoehner DE. Aminophylline for acute exacerbations of asthma. *Chest* 1995;107:718-23.

- tions of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;107:305-09.
15. Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma. Lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. *Chest* 1994;106: 1071-76.
 16. Strauss RE, Wertheim DL, Bonagura VR, Valacer DJ. Aminophylline therapy does not improve outcome and increases adverse effects in children hospitalized with acute asthmatic exacerbations. *Pediatrics* 1994; 93:205-10.
 17. Swedish Society of Chest Medicine. High-dose inhaled versus intravenous salbutamol combined with theophylline in severe acute asthma. *Eur Respir J* 1990;3: 163-70.
 18. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
 19. Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1998;79: 405-10.
 20. Zainudin BM, Ismail O, Yusoff K. Effect of adding aminophylline infusion to nebulised salbutamol in severe acute asthma. *Thorax* 1994;49:267-69.

2.12 **Glukokortikoider**

Slutsatser

Akut astma

- Perorala korttidskurer med steroider i samband med behandling för akut astma minskar antalet behandlingskrävande recidiv och antalet inläggningar på sjukhus (1). Det finns ingen fördel med doser över 60–80 mg prednisolon per dag (2) eller med parenteral tillförsel (3).
- Vid behandling av akut astma hos barn har inhalationssteroider visats vara likvärdiga med systemisk tillförsel (3). Underlaget är bristfälligt för vuxna på denna punkt (4).

Underhållsbehandling vid astma hos vuxna och barn över två år

- Inhalationssteroider har en gynnsam effekt på symtom och exacerbationer både hos barn och vuxna (1).
- Inhalationssteroider förbättrar hälsorelaterad livskvalitet hos vuxna (1), medan underlaget i detta avseende är bristfälligt för bedömning av effekten hos barn (4).
- Inhalationssteroider minskar risken för död i astma hos vuxna (3). Dokumentation saknas hos barn (4).
- Hos vuxna minskar inhalationssteroider behovet av perorala steroider samtidigt som astmakontrollen förbättras (1). Klinisk erfarenhet talar för att detta förhållande även gäller för barn men dokumentationen är bristfällig (4).
- Vid underhållsbehandling av lindrig astma hos barn minskar inhalationssteroider symtom bättre än långverkande beta-2-stimulerare (3). Underlag saknas eller är bristfälligt beträffande jämförelse mot långverkande beta-2-stimulerare hos vuxna (4), och mot kortverkande beta-2-stimulerare hos barn och vuxna (4).

- Vid underhållsbehandling av lindrig astma hos vuxna minskar inhalationssteroider symtom bättre än teofyllin (3). Sannolikt gäller detta även för barn, men underlaget är bristfälligt (4).
- Tillägg av långverkande beta-2-stimulerare till inhalationssteroider ger en bättre astmakontroll hos barn (3) och hos vuxna (1).
- Inga belägg finns för bestående behandlingseffekt efter utsättning. Tvärtom tycks sjukdomstecken återkomma efter utsättning även efter längre tids behandling av lindrig astma både hos barn och vuxna (2).
- Dos-effektförhållandet är svagt för inhalationssteroider. I regel krävs minst en fyrdubbling av dosen för att kunna påvisa effektskillnader (1).

Behandling vid astma hos barn under två års ålder

- Små barn har i regel infektionsutlösta astmabesvär. I denna grupp ger behandling med inhalationssteroider lindring av observerade symtom (3). Beträffande eventuell effekt på exacerbationer och behov av perorala steroider är resultaten motsägelsefulla (4).
- Vid bronkiolit hos barn minskar systemisk steroidtillförsel sjukdomsduration och svårighetsgrad (3). Underlaget är bristfälligt beträffande effekten av inhalationssteroider (4).

Behandling vid KOL

- Vid akuta vårdkrävande exacerbationer av KOL har steroider givet peroralt eller intravenöst små, men kliniskt relevanta, gynnsamma effekter på patienternas välbefinnande, inläggningsbehov, vårdtid, och ger mindre tendens till terapivikt (2).
- Behandling med inhalationssteroider förhindrar inte den progressiva lungfunktionsförsämringen vid KOL (1). Däremot minskas, vid mer avancerad sjukdom, antalet exacerbationer (3).
- Dokumentation är bristfällig för behandlingseffekt av långtidsunderhållsbehandling med perorala steroider vid KOL (4).
- Peroralt reversibilitetstest har dålig förmåga att urskilja de patienter med KOL som har nytta av behandling med inhalationssteroid (3).

Biverkningar och systemeffekter av inhalationssteroider

- Det finns inga belägg för att behandling med rekommenderade doser av inhalationssteroider kan leda till binjurebarkssvikt (2) eller minskad bentäthet (2). Dokumentation saknas beträffande frakturefrekvens (4).
- Längdtillväxten kan hämmas något av behandling med inhalationssteroider i måttliga och höga doser (2).
- Långtidsbehandling med inhalationssteroider ökar tendensen hos vuxna till tunn och skör hud med hudblödningar (2).
- Långtidsbehandling med inhalationssteroider ökar risken för grå starr (subkapsulär katarakt) (2).

Inledning

Glukokortikoider har sedan början av 50-talet använts vid behandlingen av inflammatoriska sjukdomar. Tidigt fann man att glukokortikoider (vardagligen oftast benämnda steroider) har god effekt vid astma. Emellertid medförde den då tillgängliga orala tillförseln relativt snabbt biverkningar, framför allt med tillväxthämning (barn) och osteoporos (vuxna), och behandling med systemiskt tillförd steroid kom därför i vanrykte. Först sedan början av 1970-talet, då steroider för inhalationsbruk blev tillgängliga, har steroider använts för astmabehandling i större skala.

Insikten att astma är en inflammatorisk sjukdom har ökat motivationen för antiinflammatorisk behandling och i dagens konsensusrekommendationer intar inhalerade steroider en förstarangsplats vid underhållsbehandling av astma både hos barn och vuxna. Enligt vår bedömning är behandlingseffekterna likartade hos barn över två–tre års ålder och vuxna varför vissa avsnitt i redovisningen gjorts gemensamma för dessa åldersgrupper. Barn under två–tre år intar en särställning både av undersökningstekniska skäl och pga problem med differentialdiagnostik mellan astma och bronkiolit. Ett särskilt avsnitt har därför ägnats denna åldersgrupp.

Även KOL är en inflammatorisk luftvägssjukdom. Inflammationen, liksom förlopp och klinik, ser dock annorlunda ut än vid astma. Det är därför inte förvånande att den kliniskt observerbara effekten av steroid-

behandling vid KOL inte är lika tydligt positiv som vid astma. Den vetenskapliga dokumentationen av behandlingseffekter är också mycket mer begränsad.

Metod

Allmänna förutsättningar

Inhalationssteroider har, jämfört med systemtillförsel, en klart förmånligare relation mellan effekter och bieffekter och är därmed att föredra vid underhållsbehandling av obstruktiv lungsjukdom. Den systematiska litteraturgenomgången har därför fokuserats på denna beredningsform.

Vid astma finns det en mycket omfattande dokumentation av underhållsbehandling med inhalationssteroider. Vi har därför inte gjort någon systematisk genomgång av äldre litteratur som redovisar effekter av oral underhållsbehandling vid astma. Vid KOL är dokumentationen av inhalationssteroiders effekt mer begränsad. Vi har därför även inkluderat referenser om underhållsbehandling med perorala steroider. Akutbehandling av astma och KOL ägnas varsitt avsnitt. Eftersom Cochrane-samarbetet publicerat rapporter inom dessa områden så baseras motsvarande avsnitt huvudsakligen på dessa rapporter.

Litteratursökning av artiklar om inhalationssteroider har gjorts mot Medline t o m mars år 2000 genom sökkriterier "explode lung diseases", "obstructive or explode asthma" mot "budesonide", "beclomethasone", "flutikason", "inhalation and RCT" vilket gav 575 artiklar. Till dessa har adderats cirka 350 av oss kända eller manuellt sökta artiklar. Således har cirka 925 artiklar granskats via abstracts eller i sin helhet.

Eftersom det inom detta område finns relativt många stora studier beslöt vi att inte beakta studier med färre än 25 patienter i behandlingsarmarna. Vid en initial screening sorterades cirka 450 artiklar bort som inte var baserade på tillräckligt många patienter eller innehöll någon av våra primära utfallsvariabler. Resterande 475 kvalitetsgranskades i detalj, vilket resulterade i 66 artiklar, som bedömdes vara av hög kvalité, omfattande tillräckligt många patienter och med en behandlingstid om minst tre månader. Våra evidenstabeller bygger på dessa artiklar.

Det finns relativt få studier på barn under tre år. Vi har därför inte kunnat ha samma krav som i övrigt beträffande studiernas kvalitet och antal patienter.

Vi har inte gjort en komplett systematisk genomgång av litteraturen rörande systemeffekter och biverkningar av inhalationssteroider, utan refererar här till översiktsartiklar och av oss kända studier.

Redovisning av resultat

I den slutliga granskningen eftersträvade vi att inkludera endast randomiserade och kontrollerade studier av personer med astma eller KOL och med en varaktighet på minst tre månader. Vi krävde också att effekten av den studerade behandlingen skulle redovisas med mått som är viktiga för personen med astma eller KOL såsom livskvalitet, symtom, försämringar i sjukdomen eller dödlighet. I evidenstabellerna redovisas i princip sådana studier men undantag har i detta avsnitt gjorts för reduktion av peroral steroiddos, som jämföras med övriga primära effektmått samt för årlig minskning av FEV₁ vid redovisning av KOL-studier. Beträffande övriga sekundära effektmått kommenteras dessa i texten med angivande av referens men redovisas inte i tabellform. I många studier anges exacerbation som huvudorsak till terapiavbrott eller bortfall från studien. I dessa fall har terapiavbrott betraktats som primärt effektmått. Vid akutstudier har lungfunktion accepterats som effektmått. Där vi hänvisat till Cochranerapporter har vi inte gjort egna evidenstabeller utan hänvisar till tabeller i dessa rapporter.

Farmakokinetik, beredningsform, doseringsintervall och dos-effektförhållanden

De steroider som används för oralt bruk har stora likheter vad gäller farmakokinetiska data (Tabell 1). Halveringstiden för dexametason och betametason är längre än för övriga vanligen använda substanser. Detta medför också att dessa substanser har en längre biologisk effekt. Biotillgängligheten för oralt använda steroider är i allmänhet i storleksordningen 60–90 procent.

Avgörande för inhalationssteroidernas förmånliga relation mellan effekt och bieffekt är att lokalt i lungan applicera steroider med en hög grad av nedbrytning vid första passagen genom levern som därmed elimineras snabbt och ger låg effekt i kroppen i övrigt (= låg systemeffekt).

Den i kroppen tillgängliga mängden av en inhalationssteroid är beroende både av mun- och svalgdepositionen och av i lungan deponerad substans. I munnen deponerad substans sväljs och tas upp från mag-tarmkanalen och transporteras via portakretsloppet till levern. Denna andels effekt på kroppen blir beroende av hur mycket som bryts ner i levern vid första passagen. Den i lungan deponerade substansen absorberas direkt till blodbanan och når kroppen i övrigt utan att först passera levern. Den kan därmed ge upphov till effekter på kroppen innan elimineringsmekanismer har tagit hand om substansen. För nu tillgängliga inhalerbara steroider är nedbrytningen hög vid första passagen genom levern. Detta medför att systemeffekten på kroppen i övrigt huvudsakligen är beroende av den i lungan deponerade mängden substans (Figur 2).

I Sverige är för närvarande tre inhalationssteroider tillgängliga, beklometason, budesonid och flutikason. Deras farmakokinetiska egenskaper beskrivs kortfattat i en nyligen publicerad översiktsartikel [63].

Budesonid

Budesonids (i tabellerna förkortat BUD) halveringstid i plasma är tre timmar. Cirka 10 procent av oralt administrerad substans når systemcirkulationen.

Beklometasondipropionat

Beklometason (förkortat BDP) metaboliseras till en mycket mer aktiv metabolit beklometasonmonopropionat. Halveringstiden i plasma är cirka sex timmar. Cirka 30 procent av oralt administrerad substans når systemcirkulationen. Jämförelser indikerar också att inhalerat beklometason ger mer systemeffekter än samma doser av budesonid och flutikason [63].

Flutikason

Flutikasons halveringstid i plasma är cirka 3 timmar (Tabell 1). Substansen inaktiveras snabbt i levern och endast 1 procent av oralt administre-

rad substans når systemcirkulationen. Det finns inga aktiva metaboliter. Systemeffekter från inhalerat flutikason kommer därmed i allt väsentligt från den i lungan deponerade substansen. Flutikason är mer fettlösligt än övriga inhalationssteroider och elimineras därmed långsammare från lungan än beklometason och budesonid, men också långsammare från kroppens vävnader i övrigt [63]. Halveringstiden för substansens elimination är cirka 14 timmar.

Resultat

Underhållsbehandling med inhalationssteroider vid astma

Vuxna

Minskat behov av peroral steroidbehandling

När inhalationssteroider introducerades så jämfördes de i första hand med oral steroidbehandling. Man fann då att man kunde minska dosen eller sätta ut perorala steroider [11,12,15]. Dessa fynd har bekräftats i senare studier [50,61,78,79,81]. Av Tabell 2 framgår att prednisolondosen kunde reduceras med 70–90 procent i inhalationssteroidgrupperna jämfört med 20–40 procent i placebogrupperna. Trots detta uppvisade inhalationssteroidgrupperna färre exacerbationer, mindre symptom och högre livskvalitet (Tabell 2) liksom bättre lungfunktion och minskning av övrig medicinerings [78,79,81]. Inhalationssteroider är alltså ett klart bättre behandlingsalternativ än perorala steroider vid astma.

Kontroll av astmasymtom och exacerbationer

I Tabell 3 redovisas 11 placebokontrollerade studier inkluderande sammanlagt 3 345 patienter med astma av varierande svårighetsgrad där effekten av inhalationssteroider på symptom (dag- och/eller och nattetid) och/eller exacerbationer/terapiavbrott studerats [10,37,38,55,59,77,84, 89,118,122]. I två av tio studier fann man ingen effekt på astmasymtom [55,84] och i en av åtta ingen effekt på exacerbationer [77]. Dessa studier utfördes på steroidnaiva patienter med lindrig astma där förbättringsutrymmet rimligtvis är litet. Ytterligare en reservation är att symptomskalor och exacerbation/terapiavbrott inte är definierade på samma sätt i de olika studierna. Trots dessa reservationer är det ingen tvekan om

att behandling med inhalationssteroid vid astma har en vetenskapligt väl dokumenterad effekt på dag- och nattsymtom samt exacerbationer (Figur 2). Denna effekt tycks vara mest uttalad vid svårare tillstånd. Inhalationssteroider synes vara effektivare än beta-agonister vid behandling av nattliga symtom [24].

Tidsförloppet för behandlingseffekten beskrivs i en metaanalys av åtta kliniska prövningar av en inhalationssteroid (flutikason) under 8–12 veckor [110], Tabell 3. Redan under första dygnet sågs en signifikant förbättring av symtom (Figur 3) och lungfunktion och användningen av beta-agonist minskade. Nittio procent av maximeffekten för symtom och medicinförbrukning uppnåddes inom två veckor och för lungfunktion inom tre veckor. Patienter med svår obstruktivitet hade som väntat störst behandlingseffekt. De hade också den snabbast insättande effekten medan tid till maximal effekt inte var relaterad till grad av obstruktivitet. Ett likartat tidsförlopp framkom vid en studie på budesonid [59]. Effekten av inhalationssteroider på bronkiell hyperreaktivitet tycks ta betydligt längre tid att nå maximal nivå [32,45,56].

Det finns inga belägg för att inhalationssteroider kan sättas ut med bibehållen effekt ens efter en längre tids behandling. Tvärtom finns flera mindre studier som visar relativt snabbt återinsjuknande. I några långtidsstudier av patienter med astma återkom sjukdomstecken efter utsättning av behandlingen, även om återinsjuknandet tycktes ske långsamt [46,57,117].

Vanligen administreras inhalationssteroider två gånger per dygn. Vid lindrig astma tycks 400 µg budesonid givet en gång per dag ha lika bra effekt som samma dos givet två gånger per dag [55]. Vid svårare astma tycks effektvinster göras med dosering två gånger/dag jämfört med en [119] eller vid dosering fyra gånger/dygn jämfört med två [68].

Det har varit påfallande svårt att påvisa ett dos–effektförhållande för inhalationssteroider. I en översiktsartikel där man även beaktade studier som enbart inkluderade lungfunktionsparametrar blev slutsatsen att det i regel krävs en fyrdubbling av dosen för att kunna påvisa en signifikant effektskillnad [92]. Denna konklusion bekräftas av studierna redovisade

i Tabell 3 där två av sex [16,86] visade en signifikant bättre effekt på exacerbationer efter åtta- respektive fyrdubbling av given budesoniddos. Två studier på flutikason [89,118] kunde inte påvisa någon effektskillnad mellan 100 respektive 500 mg. Ett svårförståeligt undantag är en prednisolonreduktionsstudie (Tabell 2) som fann signifikanta effektskillnader mellan 1 500 och 2 000 µg flutikason [81]. Sannolikt förklaras detta av att flutikason i dessa doser kan ha en betydande systemeffekt [63] motsvarande prednisolons systemeffekt. För denna förklaring talar att dämpningen av morgonkortisolvärden var betydligt frekventare i högdosgruppen trots att prednisolon reducerats till 0,9 mg/dygn jämfört med 2,9 mg/dygn i lågdosgruppen.

Den flacka dos-effektrelationen, tillsammans med den risk som ändå finns för biverkningar (se nedan), talar starkt för att det finns goda skäl att vid långvarig underhållsbehandling av astma med inhalationssteroider begränsa användningen av höga doser.

Effekt på livskvalitet

Effekten av inhalationssteroider på livskvalitet hos vuxna med astma av olika svårighetsgrader (Tabell 4) har utvärderats i tre välgjorda placebo-kontrollerade studier [65,72,83]. I alla tre fann man att behandlingen var förenad med ökad livskvalitet. I en fjärde cross-overstudie jämfördes behandling med beklometason och flutikason. Trots små skillnader i övrigt hade patienterna bättre livskvalitet under flutikasonperioden.

Av resultatredovisningen i Tabell 4 framgår att man får gynnsamma effekter på både sjukdomsspecifika och generella livskvalitetsmått. De mest gynnsamma effekterna ses på de fysiska aspekterna i livskvaliteten.

Effekt på överlevnad

Det finns inga kontrollerade studier av inhalationssteroider med överlevnad som effektmått. I Tabell 5 redovisas en fall-kontrollstudie [31] och en retrospektiv studie [53] som båda visade effekt på överlevnaden av behandling med inhalationssteroider. Värdet av den första studien [31] begränsas av att antalet i behandlingsgruppen var litet, men tillsammans talar studierna för en gynnsam effekt av inhalationssteroider på överlevnad.

Barn över två års ålder

Minskat behov av peroral steroidbehandling

Klinisk erfarenhet talar för att inhalationssteroider har samma prednisonlignande effekt som hos vuxna. Det finns dock endast en studie med relativt få patienter som, liksom för vuxna, visat minskning av peroral steroiddos vid behandling med inhalationssteroider [52].

Kontroll av astmasymtom och exacerbationer

Hos barn finns endast tre placebokontrollerade studier av inhalationssteroider vid behandling av astma med studietid på ett år eller mer [32,66,107] (Tabell 4 och 6). En 22 månaders studie visade att budesonid 600 µg/dag hade bättre effekt på symtom och exacerbationer än placebo [32]. Den maximala effekten på symtom och lungfunktion uppnåddes inom två månader medan den bronkiella hyperreaktiviteten minskade under hela studietiden. Den andra visade att beklometason i dosen 400 µg/dag till barn med stabil astma gav bättre effekt på symtom och bronkiell hyperreaktivitet än både salmeterol och placebo [107]. I en tredje studie värderades symtom och livskvalitet; barnets egen uppfattning, sjukdomens påverkan på sömn och föräldrarnas upplevelse av sitt sjuka barns påverkan på deras livskvalitet [66]. Inhalationssteroider gav på alla tre effektvariablerna en positiv effekt som var signifikant bättre än effekten av placebobehandling.

Övriga studier av effekt på symtom och exacerbationer gäller genomgående 12 veckors behandlingstid eller mindre. I Tabell 5 finns sju studier med 12 veckors behandlingstid och mer än 25 barn per behandlingsgrupp, tre studier med budesonid [4,104,105] och fyra med flutikason [8,58,90,118]. Alla studierna avsåg barn med medelsvår astma. I samtliga användes flera dosnivåer. Där det angavs var effekten mätbar efter två veckors behandling för alla doser av budesonid eller flutikason med små skillnader mellan de olika dygnsdoserna. Detta bekräftar svårigheten att även hos barn påvisa en dosrelaterad effekt vid behandling med inhalationssteroider.

I några studier har inhalationssteroider även visats skydda mot ansträngningsutlöst astma testad med arbetsprov, utförda utan skydd av beta-2-stimulerare [47,54,91].

Slutligen några kommentarer om periodisk behandling. I en studie gavs budesonid i nio dagar i sjunkande dos [109], medan man i en andra studie använde hög konstant dos i fem dagar [121]. Båda studierna visade viss effekt, men inte något säkert skydd mot svårare försämring.

Effekt på livskvalitet

Vi har endast funnit den tidigare nämnda kontrollerade studien som redovisar livskvalitetsmått [66]. Jämfört med placebo fann man förbättring i fysiska funktionsskalor och i sömnskalor samt minskad belastning på föräldrarna.

Effekt på överlevnad

Det finns inga studier av inhalationssteroiders effekt på överlevnad hos barn med astma.

Barn under tre års ålder

Effekten av inhalationssteroider vid behandling av barn under tre år är av bl a metodologiska skäl svårare att värdera än hos äldre barn. De flesta studier inkluderar barn med infektionsutlöst astma, dvs oftast periodiska besvär. Det är ofta oklart om barn med bronkiolit ingår. Differentialdiagnostiken mellan astma och bronkiolit är svår och inklusionskriterierna är ofta oklara avseende detta. Studietiden är ofta kort och grupperna små. I Tabell 7 redovisas fyra studier, vilka alla visar effekt av behandlingen. I de fyra studierna anges astma eller infektionsutlösta besvär som diagnos. I alla fyra anges signifikant gynnsam effekt på någon form av symtomrelaterad observation [7,9,22,109]. Symtomet hosta påverkades endast i två av fyra studier. I två av fyra fann man signifikant lägre förbrukning av perorala steroider hos de som behandlades med inhalationssteroider.

I en nyligen publicerad metaanalys om steroidbehandling vid bronkiolit fann man att systemisk steroidbehandling gav minskad sjukdomsduration och tid på sjukhus [40]. En senare stor dansk studie har inte bekräftat detta [17] och i en studie med budesonid på barn med akut bronkiolit fann man dock ingen effekt av inhalationsbehandling given i sex veckor [96].

Effekt av inhalationssteroider jämfört med bronkdilaterande läkemedel vid astma hos barn och vuxna

Några få studier har jämfört inhalationssteroider och bronkdilaterande läkemedel (Tabell 3 och 6) vid behandling av lindrig, nydebuterad astma. En jämförelse på vuxna med kortverkande beta-2-stimulerare visade likvärdig effekt [77], medan en annan visade fördel för inhalationssteroiden [45]. Två jämförande studier på barn (Tabell 6) visade fördel för inhalationssteroider jämfört med långverkande beta-2-stimulerare [107,114], och en studie visade fördel gentemot kortverkande beta-2-stimulerare [32].

Jämfört med teofyllin har inhalationssteroider bättre effekt och mindre biverkningar [37,95]. En kontrollerad studie på barn visade liknande resultat [111].

I en jämförelse mellan inhalationssteroid och ipratropium på vuxna patienter med astma av olika svårighetsgrader samt KOL gav inhalationssteroiden markant färre terapiavbrott medan ipratropium inte skilde sig från placebo [60].

Beträffande jämförelser mellan inhalationssteroider och kromoglikat hänvisas till kapitlet om kromoglikat.

Kombinationsbehandling med inhalationssteroider och bronkdilaterande läkemedel vid astma

I Tabell 8 redovisas åtta studier där man utvärderat effekten av behandling med en kombination av inhalationssteroider och långverkande beta-agonister. I sex studier (sju publikationer) på patienter med astma av varierande svårighetsgrad jämfördes tillägg av salmeterol till inhalationssteroid (beklometason eller flutikason) givet i en ”låg dos” med en dubblerad dos av steroiden [21,41,51,75,82,115,124]. Inte i någon av de sex studierna fann man skillnad i exacerbationer/terapiavbrott. I två var livskvaliteten lika i de båda behandlingsarmarna. I fem av sex studier gav tillägg av salmeterol signifikant bättre symtomlindring än dubbling av

steroiddosen. I samtliga studier var lungfunktionen bättre i salmeterol-grupperna. Påpekas bör att studiernas design inte medger effektberäkning av respektive tilläggsåtgärd. Det är heller inte förvånande att man inte såg någon reduktion av exacerbationsfrekvensen efter dubbling av steroiddosen med tanke på den välkänt flacka dos–effektrelationen för inhalationssteroider.

I en väl designad studie jämfördes tillägg av formoterol till budesonid i låg dos med fyrdubbling av budesoniddosen [86]. Studien hade fyra armar med placebokontroll för respektive tilläggsåtgärd, vilket medgav att effektstorleken för respektive åtgärd kunde beräknas och jämföras. Både fyrdubbling av steroiddosen och tillägg av formoterol gav bättre symptomkontroll och färre exacerbationer. Tillägg av formoterol gav den effektivaste symptomlindringen medan fyrdubbling av steroiddosen var effektivast i att minska exacerbationerna.

I en dosreduktionsstudie med cross-overdesign gav tillägg av salmeterol till befintlig inhalationssteroid färre exacerbationer och bättre symptomkontroll [120] samtidigt som reduktionen av inhalationssteroiddosen var 17 procentenheter större.

Även tillägg av teofyllin har jämförts med en dubbling av dosen för inhalationssteroiden [33]. Man fann ingen skillnad mellan behandlingsarmarna avseende exacerbationer och symptomkontroll. Slutsatsen blev att teofyllintillägg var lika effektivt som dubbling av steroiddosen för astmakontroll. Tyvärr är studien icke konklusiv eftersom placebogrupp saknades. Man kan lika gärna konkludera att åtgärderna var lika ineffektiva.

Behandling av akut astma hos barn och vuxna med steroider

Tre Cochranerapporter tar upp olika aspekter på behandling av akut astma med steroider. En rapport fokuserar på tidigt (inom en timme) insatta steroider vid behandling av akut svår astma på akutmottagningar [101]. Den baseras på 12 placebokontrollerade studier, varav fem på barn (för referenser och evidenstabeller se rapporten). Steroidbehandling gav en signifikant reduktion av inläggningsfrekvensen. Reduktionen var mest

uttalad vid svår astma. Svår astma definierades som en inläggningsfrekvens på mer än 40 procent bland motsvarande placebokontroller. I denna grupp räckte det med att behandla fem patienter med steroider för att förhindra en inläggning. Hos barn var peroral behandling snarast effektivare än parenteral. I vuxenstudierna användes enbart parenteral behandling.

I en annan Cochranerapport jämfördes betydelsen av låga eller höga doser steroider vid behandling av akut astma [70]. Den baserades på nio kontrollerade studier med enbart vuxna patienter (för referenser och evidenstabeller, se rapporten). Granskarnas konklusion var att doser upp till 60–80 mg prednisolon/dygn var tillräckligt. Inga signifikanta fördelar kunde påvisas med högre doser.

I en tredje rapport [100] utvärderades kort tids (dagar till någon vecka) steroidkur efter behandling för astma på akutmottagning. Astmaanfallen var sannolikt av mindre svårighetsgrad än i den först nämnda rapporten [101], eftersom ett av inklusionskriterierna var att patienterna skulle sändas hem efter behandlingen på akutmottagningen. Rapporten baserades på sju kontrollerade studier varav två på barn (för referenser och evidenstabeller se rapporten). Steroidbehandlade patienter hade signifikant färre behandlingskrävande recidiv under den efterföljande 7–10 dagars perioden. Man beräknade att det krävdes steroidbehandling av 13 (range: 7–91) patienter för att förhindra ett recidiv under uppföljningsperioden.

I ett par placebokontrollerade studier på vuxna har man utvärderat effekten av inhalationssteroider som tillägg till systemisk steroidbehandling [44,99] med divergerande resultat. Två andra jämförande studier på vuxna visade lika god effekt för inhalationssteroid och systemisk tillförsel [62,76]. Underlaget bedöms inte medge säkra konklusioner.

Inhalationssteroider för behandling av akut astma hos vuxna har även värderats i placebokontrollerade studier med motsägelsefulla resultat [2,98]. Fler studier behövs av inhalationssteroiders effekt vid akut astma hos vuxna.

I tre studier på barn visade inhalationssteroid fördel mot eller likvärdighet med systemisk steroidtillförsel [25,28,71]. I en fjärde studie visade inhalationssteroid fördel jämfört med placebo [22].

Underhållsbehandling med perorala steroider och inhalationssteroider vid KOL

I en stor retrospektiv öppen studie fann man data som talade för att långtids oral behandling med steroider bromsade försämringshastigheten vid KOL [93]. Några kontrollerade studier med lång tids peroral behandling finns inte. I en metaanalys av placebokontrollerade korttidsstudier, i typfallet 40 mg prednisolon i 14 dagar, befanns att cirka 10 procent av personer med KOL i stabilt skede förbättrades i sin lungfunktion med minst 20 procent [18]. Symtomdata redovisades inte. Två senare okontrollerade studier verifierade att drygt 10 procent av patienterna med KOL i stabilt skede får en signifikant lungfunktionsförbättring vid behandling med steroider oralt [10,27]. En kort tids behandling med perorala steroider har emellertid visat sig ha relativt litet prediktivt värde, avseende vilka patienter som kommer att ha nytta av kontinuerlig behandling med inhalationssteroid. Okontrollerade studier antyder också att halten eosinofila celler i lungsköljvätska [20] och/eller blod [27] korrelerar till lungfunktionsförbättringen.

I en reanalys av patienter med KOL ur tre tidigare studier med inhalationssteroider under två år fann man ingen effekt på exacerbationer eller terapiavbrott, men en signifikant lägre årlig minskning av FEV_1 i inhalationssteroidgruppen (Tabell 9) [42]. I Tabell 9 redovisas även två sexmånadersstudier där man i den ena [10] inte fann effekt av inhalationssteroider på symtom, exacerbationer eller livskvalitet, medan man i den andra [85] fann signifikanta effekter på symtom och exacerbationsfrekvens.

Nyligen har publicerats tre stora treåriga studier (Tabell 9) på patienter med KOL med olika svårighetsgrad av sjukdomen. Ur en populationsstudie rekryterades patienter med lindrig KOL (FEV_1 87 procent av beräknat) [116]. I den andra rekryterades rökare med spirometriska hållpunkter för KOL (FEV_1 77 procent av beräknat) [88]. I den tredje

rekryterades patienter med mer avancerad KOL (FEV_1 50 procent av beräknat) [15]. Tillsammans ger de tre studierna en relativt tydlig bild. Vid mer uttalad luftvägsobstruktion ger behandling med inhalationssteroider en initial liten förbättring av lungfunktionen men minskar inte den årliga försämringen. De svårast sjuka får färre exacerbationer och deras livskvalitet försämras inte lika snabbt. Betydelsen av att minska exacerbationerna understryks av en studie där man funnit ett signifikant samband mellan antalet exacerbationer och livskvalitetupplevelse hos patienter med KOL [103].

Systemisk behandling med steroider av akuta skov vid KOL

I en Cochraneanalys granskades sju kontrollerade studier av peroral eller intravenös steroidbehandling vid akuta skov av KOL [123] (för referenser och evidenstabeller, se rapporten). Använda doser varierade mellan 30 till 120 mg prednisolon per dygn. Granskarnas slutsatser blev att för polikliniska patienter sågs en signifikant effekt på terapivikt, livskvalitet och inläggningar med reservation för att de signifikanta utfallen baserades på några enstaka studier.

Nyligen har det publicerats två kontrollerade studier som inte ingår i ovan nämnda Cochraneanalys [26,80]. Dessa stöder i stort sett Cochrane-rapportens slutsatser med tillägget att resultaten tycks gälla även för patienter i slutenvård. Påpekas bör att behandlingseffekterna är små varför det finns anledning, med tanke på potentiella biverkningar, att inta en restriktiv hållning till peroral eller intravenös steroidbehandling vid akuta skov av KOL. Utan tvekan behövs ytterligare studier inom området. Särskilt angeläget är att studera effekten av inhalationssteroider i hög dos i denna situation.

Systemeffekter och kliniskt betydelsefulla biverkningar

Bakgrund

De i Sverige tillgängliga inhalationssteroiderna har olika potens (effektivitet per viktenhet) mätt i in vitro tester och olika farmakokinetiska

egenskaper in vivo. Potensskillnader har sannolikt samma betydelse för önskade effekter som för bieffekter och saknar därmed klinisk betydelse. Däremot kan farmakokinetiska skillnader ha stor betydelse. Den farmakokinetiska egenskap som är avgörande för inhalationssteroidernas selektivt lokala effekt är deras höga grad av nedbrytning vid första passagen genom levern. De är olika i detta hänseende men skiljer sig också beträffande fettlöslighet och halveringstid i plasma. Därmed finns förutsättningar att relationen mellan önskvärda effekter och bieffekter kan vara olika för de tre substanserna. I en nyligen publicerad metaanalys och översiktsartikel, som kvalitetsgranskats av Cochranesamarbetet, ges en värdefull genomgång av inhalationssteroidernas systemeffekter och biverkningar [63]. Nedan ges en kortfattad översikt med fokus på biverkningar av potentiell klinisk signifikans.

Utöver de välkända lokala biverkningarna med svampväxt i svalg och mun samt heshet och dysfoni [6] har de största farhågorna gällt eventuell påverkan på binjurebarksfunktion, benomsättning, längdtillväxt, hud och ögon.

Binjurebarkspåverkan

Höga doser inhalationssteroider kan hämma binjurebarksfunktionen med sänkning av plasmakortisolnivåerna som följd. Binjurebarkens förmåga att reagera på stimulationstester är dock påverkad i betydligt mindre utsträckning [63] och det finns inga belägg för att behandling med inhalationssteroider i rekommenderade doser kan leda till binjurebarkssvikt.

Inverkan på benomsättning och bentäthet

Steroider kan negativt påverka benomsättningen via flera mekanismer [49]. Det är också välkänt att längre tids peroral behandling med steroider leder till sänkt bentäthet och ökad frakturfrekvens [1]. Därför har effekter på benomsättning, bentäthet och frakturfrekvens oroat mest som biverkan av inhalationssteroider. Det avgörande kliniska effektmåttet för biverkan på skelettet är frakturfrekvens. Detta effektmått kräver dock orealistiskt stora patientmaterial varför man vanligen förlitar sig på surrogateffektmåttet bentäthet som har visats korrelera till frakturfre-

kvens, men har relativt begränsad förmåga att förutspå individens frakturnrisk [102].

Olika biokemiska markörer för benomsättning är känsliga för inhalationssteroiders inverkan. Dessa markörer har dock en mycket osäker relation till bentäthet och frakturfrekvens varför de inte berörs här [1].

Det finns inga kontrollerade långtidsstudier med data om frakturfrekvens vid behandling med inhalationssteroider. Däremot finns ett flertal retrospektiva/tvårsnittsstudier med information om framför allt bentäthet, men även frakturfrekvens, i relation till behandling med inhalationssteroider (för referenser se [30,63]) Resultaten har varierat. I många studier finns inverkan av tidigare peroral steroidbehandling vilket försvårar slutsatser. Dessutom kan dessa studier inte särskilja en eventuell effekt av inhalationssteroider från grundsjukdomens inverkan.

I en kontrollerad långtidsstudie av inhalationssteroider vid KOL (Euroscop) fann man ingen skillnad i bentäthet mellan 112 patienter som under tre år behandlades med 800 µg budesonid jämfört med 97 placebobehandlade [88]. I två studier på personer med tidigare inhalationssteroidbehandling följdes bentäthet under ett års behandling med beklometason, alternativt flutikason, i olika doser [73,87]. Man fann ingen minskning av bentätheten under observationstiden.

Längdtillväxt

Vid studier av eventuella effekter på längdtillväxt är det avgörande effektmåttet slutlig kroppslängd efter puberteten. I praktiken är sådana studier svåra att genomföra. Därför får man i regel nöja sig med uppföljning av längdtillväxten under något eller några år. Däremot saknar korttidsstudier med så kallad knemometri klinisk relevans för bedömning av effekt på längdtillväxt.

Astma kan i sig ge en hämning av längdtillväxten som tycks vara relaterad till astmans svårighetsgrad. Dessa barn, i synnerhet pojkar, får även en försenad pubertet vilket ger en längre tillväxtperiod som kompenserar för den tillfälliga tillväxtretardationen [74]. Den slutliga kroppslängden blir därmed normal [5]. Peroral långtidsbehandling gav däremot en

tillväxthämning som kunde bli bestående. Bedömningen av studier på inhalationssteroiders inverkan på längdtillväxten försvåras därför både av sjukdomens inverkan och av tidigare peroral steroidbehandling.

Inhalationssteroiders inverkan på längdtillväxt under något eller några år finns numera beskrivet i relativt många studier (se referenser i [30,63] samt [29,35,108]). Det finns dock endast få kontrollerade studier av effekt på längdtillväxt under mer än ett år. Små effekter på längdtillväxten finns visade för beklometason i doser ≥ 400 μg , medan studier på budesonid och flutikason i doser upp till 600 μg för budesonid och 200 $\mu\text{g}/\text{dag}$ för flutikason inte visat någon påverkan. Effekt på längdtillväxt finns inte studerat för flutikason >200 $\mu\text{g}/\text{dygn}$.

Effekten av inhalationssteroider på längdtillväxten är sannolikt övergående och ses framför allt vid behandlingsstart. Slutlig kroppslängd har analyserats i två okontrollerade studier [5,106]. I båda fann man att den slutliga kroppslängden inte avvek från den normala.

Hud

Skör och tunn hud med ökad tendens till hudblödningar är en väl känd biverkan av behandling med perorala glukokortikoider. Även behandling med inhalationssteroider är relaterade till liknande förändringar [19,67, 69,88]. En studie fann att flutikason hade mindre inverkan på huden än beklometason [69]. Denna typ av biverkan utgör också ett tecken på förekomsten av systempåverkan.

Grå starr

Det är sedan länge känt att behandling med perorala steroider ger en ökad risk för grå starr (subkapsulär katarakt) [112,113]. Man har därför befarat denna biverkan även vid behandling med inhalationssteroider. Det finns nu två stora epidemiologiska studier där behandling med inhalationssteroider var relaterad till en tredubblad risk för grå starr. Sambandet var ännu starkare vid behandling med doser över 1 000 eller 2 000 μg [23,39]. I båda studierna dominerades materialen av beklometasonbehandlade patienter. Vi saknar ännu information om de modernare inhalationssteroiderna i detta avseende.

Preparatjämförelser

En korrekt jämförelse mellan olika preparat förutsätter att man för båda har fastställt kvoten mellan önskade behandlingseffekter och bieffekter. Detta kräver i sin tur att dos–effektrelationen är känd både för behandlingseffekterna och bieffekterna. Dessutom ska i det ideala fallet denna information ha inhämtats ur en och samma studie. Informationen från befintliga jämförande studier ger inte underlag för korrekta preparatjämförelser.

En avgörande svårighet vid jämförelse mellan olika preparat är den flacka dos–effektkurvan för inhalationssteroider. Även i stora studier krävs i regel en fyrdubbling av dosen för att kunna påvisa en effektskillnad. Detta innebär att man i en jämförande studie med enkeldoser av vardera preparat kan välja doser utifrån taktiska övervägande om t ex priser eller kända systemeffekter och sedan visa att behandlingseffekterna är desamma. Därefter går det att argumentera för det ena preparatet utifrån information om pris eller systemeffekt. Chansen är dock stor att samma effektresultat skulle uppnåts även om dosen av det ena preparatet hade dubblats eller halverats.

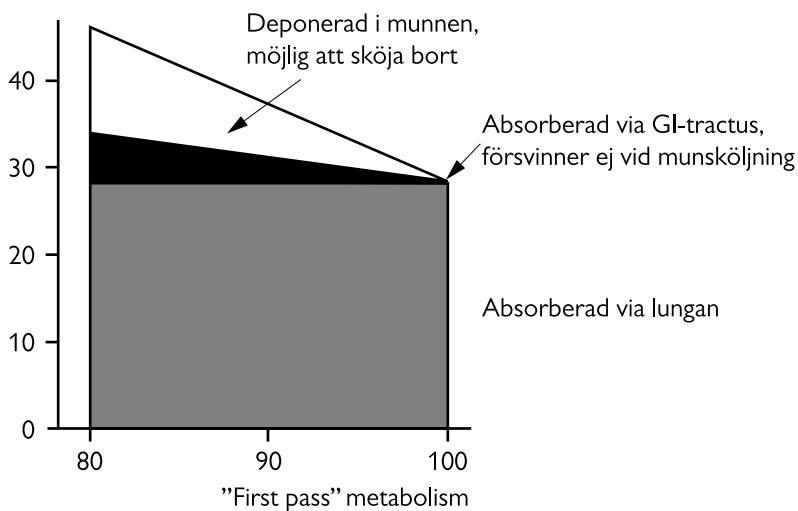
Det finns flera jämförande studier av god kvalitet på vuxna med astma med behandlingstid om minst 12 veckor och som redovisar av oss definierade primära effektmått [3,34,36,64,87,94,97]. På barn med astma finns endast en jämförande studie som uppfyller våra kriterier [35] samt en dosreduktionsstudie med fem veckors behandling på varje dossteg [3]. Dessutom finns ett par jämförande studier med kortare behandlingsperiod [43,48]. Dock medger ingen av dessa studier en korrekt jämförelse av effekt/bieffektkvoten enligt tidigare resonemang. De kan dock utgöra underlag för begränsade slutsatser var för sig beträffande dos/behandlingseffekt respektive dos/bieffekt [63,92].

Forskningsbehov

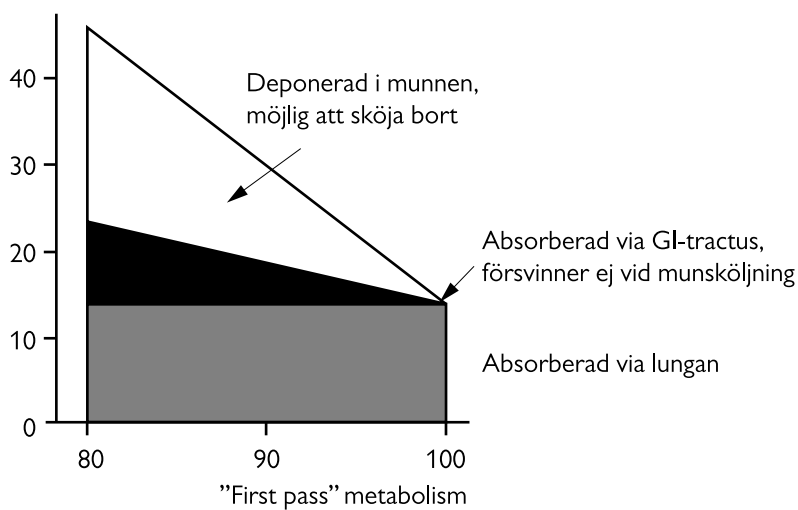
Trots en relativt omfattande dokumentation av behandling med inhalationssteroider finns det tydliga informationsluckor. Vi vill här peka på några områden där ytterligare information om inhalationssteroider är särskilt angelägen:

- Användning hos barn med astma under tre års ålder.
- Ytterligare placebokontrollerade studier av kombination med långverkande beta-2-stimulerare vid astmabehandling hos barn.
- Kombination med leukotrienantagonister vid astma.
- Kombination med antihistaminer vid säsongrelaterad allergisk astma.
- Behandling av akut astma.
- Behandling av akuta skov vid KOL.
- Långtidsunderhållsbehandling av oselektade patienter med KOL av olika svårighetsgrad. Dvs patienter som utvalts på basen av kliniska kriterier utan krav på akut reversibilitet under en viss nivå.
- De få patienter med KOL som svarar på perorala steroider, svarar de lika bra på inhalationssteroider?
- Ytterligare kartläggning av biverkningsmönstret särskilt avseende;
 - tillväxthämning hos barn i ett långtidsperspektiv,
 - förekomst av grå starr i relation till dos och typ av inhalationssteroid,
 - förekomst av osteoporos hos individer med ökad benägenhet för detta.

a Systematisk tillgänglighet

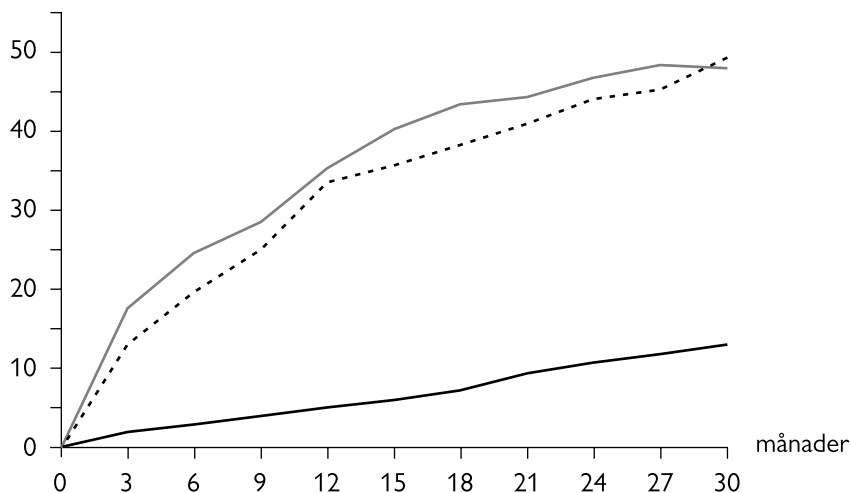


b Systematisk tillgänglighet

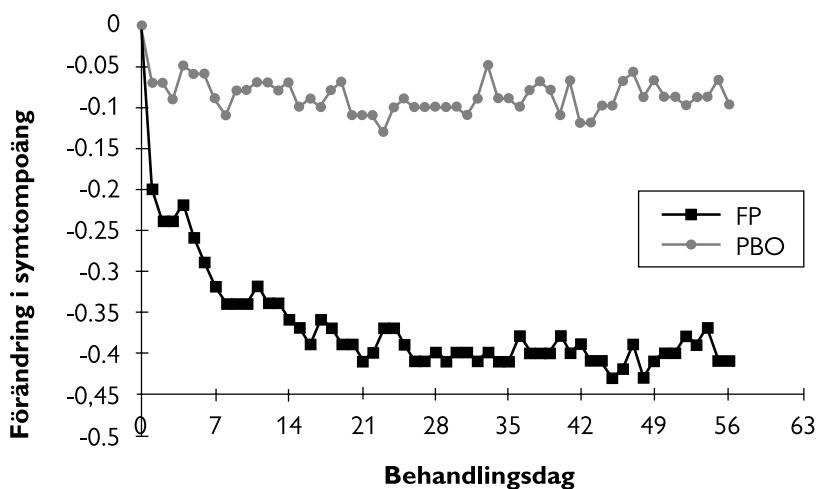


Figur 1 Schematisk framställning av hur graden av "First Pass" metabolism påverkar den systemiska biotillgängligheten av en inhaled steroid vid a) liten andel deponerad i munhåla/svalg och en relativt sett större andel deponerad lokalt i lunga samt när b) en relativt sett större andel deponeras i munhåla/svalg jämfört med lokalt i lungan.

Kumulativt bortfall



Figur 2 Kumulativt bortfall av patienter med obstruktiv lungsjukdom (n=184) som behandlats med beta-2-agonist vid behov (grå linje), beta-2-agonist vid behov, regelbunden antikolinergikabehandling (streckad linje) samt inhalerat BDP (svart linje) i en holländsk långtidsstudie. Från Kjerstens et al 1992 [57].



Figur 3 Förändring från baslinje för totala astmasymtom. FP = flutikason, PBO = placebo $p < 0,001$.

Tabell 1 Farmakokinetiska karakteristika för olika glukokortikoider.

Substans	Halveringstid (tim)	Distributionsvolym (l)
Hydrokortison	1,2–1,8	21–38
Prednisolon	2,1–3,5	25–49
Metylprednisolon	2,4	60–100
Dexametason	3,5	28–63
Budesonid	2,8	4,3
Flutikason	3,1	3,7

Clearance (ml/min)	Biotillgänglighet (%)
191–320	54–71
120–200	60–92
270	90
90–240	63–83
1 400	10
870	låg

Tabell 2 Inhalationssteroiders effekt på behovet av perorala steroider vid astma.

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
BTTA, 1976	11	RCT, DB	Astma, steroidberoende Ålder 49 M/K: 66/49	BDP 800 µg (36) BDP 400 µg (36) Plac (43)
Brompton Hospital/ MRC, 1974	13	RCT, DB	Astma, steroidberoende D: underlag saknas M/K: uppgift saknas	BDP 800 µg (33) BDP 400 µg (35) Plac (33)
Brompton Hospital/ MRC, 1979	14	RCT, DB	Astma, steroidberoende D: underlag saknas M/K: uppgift saknas	BDP 800 µg (30) BDP 400 µg (21) Plac (5)
Hummel, 1992	50	RCT, DB, stratifiering	Astma, steroidberoende Icke-rökare Sjdduration >10 år Ålder 18–65 M/K: 65/78	BDP 1 500 µg (71) BDP 300 µg (72)
Lacronique, 1991	61	RCT, DB	Astma, steroidberoende D: ATS-kriterier Sjdduration >10 år Medelålder: 52±12 M/K: 58/66	BDP 1 270 µg (63) Plac (61)

Beh.tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
>24 v	Prednisolonred	BDP 800: -90% (7,7 mg)** BDP 400: -74 % (6,3 mg)** Plac: -34% (3,4 mg)	Omräknat inkl terapiavbrott (0 reduktion antagen)
	Terapiavbrott	ARR: BDP 800: 32%-enh*** BDP 400: 26%-enh***	
28 v	Prednisolonred	BDP 800: -69%**† BDP 400: -52%* Plac: -21%	Hos de som initialt beh med pred >16 mg/dag BDP 800 sign* större red. än BDP 400
52 v	Prednisolonred	BDP 400: -55% BDP 800: -72% Plac: –	Inte intention to treat 5 st "800-pat" fullföljde v 28–52 öppet
26 v	Prednisolonred	BDP 1 500: -5,0±9,4 mg BDP 300: -5,2±7,9 mg	Man använde spacer men redovisar inte dos per puff och antal puffar
	Prednisolonred (intention to treat)	BDP 1 500: -3,8±11 mg BDP 300: -3,9±6,7 mg	3 mån run-in med BDP 300 µg före randomisering
	Symtomskala	Ingen skillnad	Ingen obehandlad kontroll- grupp
12 v	Prednisolonred	BDP: -84% (14 mg) *** Plac: -43% (6,5 mg)	
	Symtomskala	BDP: 0,4±0,9 *** Plac: 1,1±1,2	
	Astmaattacker	ARR: 16 %-enh (P=0,06)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 fortsättning

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
Nelson, 1998	78	RCT, DB	Astma, steroidberoende Medelålder: 49,5 M/K: 80/79	BUD 1 600 µg (53) BUD 800 µg (53) Plac (53)
Nelson, 1999	79	RCT, DB	Astma, perorala ster dagligen eller varannan dag Medelålder: 49 M/K: 44/67	FP 2 000 µg (36) FP 1 000 µg (41) Plac (34)
Noonan,	81	RCT, DB, stratifiering efter steroiddos	Astma, svår steroidkrävande astma Ålder: 52 (1–78) M/K: 46/50	FP 2 000 µg (32) FP 1 500 µg (32) Plac (32)

ARR = absolut riskreduktion, * $p < 0,5$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ för jämförelse mellan
behandlingsgrupp och placebo

† $p < 0,5$, †† $p < 0,01$, ††† $p < 0,001$ för jämförelse mellan behandlingsgrupper

Beh.- tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
20 v	Prednisolonred	BUD 1 600: -79% (15,1 mg) *** BUD 800: -83% (16,2 mg) *** Plac: -27% (5,4 mg)	Beh. med BDP-inh (79% av pat) konverterades till per oral pred. före studiestart
	Symtomskala	Bättre för BUD†† jft placebo	
	Exacerbationer	ARR: 66 %-enh för BUD 1 600 och 65%-enh för BUD 800	
16 v	Prednisolonred	FP 2 000: -95,5% (15,1 mg) *** FP 1 000: -78% (12,0 mg) *** Plac: -40% (5,2 mg) Ingen signifikant skillnad mellan FP-doserna	Obs! 65%-85% av pat hade inhst som sattes ut vid randomiseringen. 65% av placebo-pat fick därmed minskad beh med inhst under studien
	Terapiavbrott***	ARR: 71%-enh för FP 2 000 och 67%-enh för FP 1 000	
	Symtomskala **	FP bättre† än plac	
16 v	Prednisolonred	FP 2 000: -91% (9,3 mg)** † FP 1 500: -69% (6,6 mg)** Plac: +16% (1,6 mg)	Obs! 87% av pat stod även på annan inhst som sattes ut vid randomiseringen. Placebo-pat fick alltså minskad beh med IGC under studien
	Exacerbationer	ARR: 59%-enh för FP 2 000*† och 29%-enh för FP 1 500*	
	Symtomskala	Bättre för FP** jft plac	
	QoL (SF-36)	FP bättre än plac i 4/8 och FP 2 000 bättre än FP 1 500 i 2/8 delskalor	
			Plasmakortisol visade sänkt morgonvärde efter 16 v för: Plac 84% av pat FP 2 000 73% av pat FP 1 500 52% av pat

Tabell 3 Inhalationssteroiders effekt på symtom och exacerbationer vid astma hos vuxna (se även Tabell 2).

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
Busse, 1998	16	RCT, DB, multicenter	Astma, medelsvår till svår Ålder 44 M/K: 217/256	BUD DPI 400 µg (91) BUD DPI 800 µg (93) BUD DPI 1 600 µg (99) BUD DPI 3 200 µg(98) Plac (92)
Fabbri, 1993	34	RCT, DB, multicenter	Astma, medelsvår till svår Ålder 17–80 M/K: 155/109	FP MDI: 1 500 µg (142) BDP MDI: 1 500 µg (132)
Galant, 1996	37	RCT, DB, multicenter	Astma, lindrig till medelsvår, steroid-naiva, i behov av underhållsbehand Ålder 30 M/K: 267/133	FP MDI: 100 µg (91) FP MDI: 200 µg (86) Teof (89) Plac (87)
Galant, 1999	38	RCT, DB, multicenter	Astma, medelsvår Ålder 33 M/K: 164/136	FP Diskus 1 000 µg (64) FP Diskhaler 1 000 µg (79) Plac (70)
Haahtela, 1991 Haahtela, 1994	45 46	RCT, DB, multicenter	Astma, nydebuterad Ålder: 38 M/K: 29/74	BUD MDI: 1 200 µg (50) Terbutalin MDI: 750 µg (53)

Beh.tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
12 v	Exacerbationer Symtomskala	Jft placebo gav BUD (alla doser) färre exacerbationer*** och mindre symtom***. BUD 3 200 jft 400 gav färre exacerbationer††	
52 v	Symtomskala Exacerbationer	FP gav färre exacerbationer† men inga symtomskillnader Inga biverkningsskillnader	FP gruppen hade 10% lägre PEF-värde vid randomiseringen
12 v	Terapiavbrott Symtomskala	FP gav färre terapiavbrott** och mindre symtom än plac och teof. Inga signifikanta effektskillnader mellan FP-doserna	Jft plac reducerade teof vid-behovsmed*, i övrigt inga effektskillnader. Signifikant fler biverkningar rapporterades i teof-gruppen
12 v	Terapiavbrott Symtomskala	Jft placebo gav FP färre terapiavbrott*** och mindre symtom* Inga skillnader av betydelse Mellan FP-grupperna	Inga signifikanta skillnader i morgonkortisolvärden mellan FP och placebo
2 och 3 år	Symtomskala	BUD gav bättre effekt på symtom†† än terbutalin	Efter 2 år fick terb-gruppen BUD i en öppen uppföljning Förbättring uppnåddes men, inte lika mycket som hos de som fick BUD från början

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3 fortsättning

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
Jones, 1994	55	RCT, DB, multicenter Kvalitet 1	Astma, lindrig till medelsvår steroid naiva Ålder 37 M/K: 178/162	BUD DPI 400 µg + 0 (84) BUD DPI 0 + 400 µg (85) BUD DPI 400 µg x 2 (86) Plac (85)
Kemp, 1999	59	RCT, DB, multicenter Kvalitet	Astma, lindrig till medelsvår Ålder 39 M/K: 150/124	BUD DPI 800 µg (91) BUD DPI 400 µg (93) Plac (89)
Kerstjens, 1992	60	RCT, DB, multicenter	Astma och KOL Ålder 40 M/K: 176/98	BDP MDI: 800 µg (91) Ipratropium: 160 µg (92) Plac (91)
Malo, 1995	68	RCT, open labeled	Astma, medelsvår till svår, Inh st ≤1 200 µg/dag Ålder: 50 M/K: 20/39	BUD turb: 4 ggr/dag (29) BUD turb: 2 ggr/dag (29)
Nathan, 1999	77	RCT, DB, multicenter	Astma, steroidnaiva men i behov av underhållsbehand- ling med beta-ag Ålder 30 M/K: 179/207	Salb MDI 84 µg (128) BDP MDI 84 µg (129) Plac (129)

Beh.tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
12 v	Symtomskala	Ingen skillnad i symtom mellan BUD och plac (men bättre PEF i BUD-gruppen) Ingen skillnad i någon variabel mellan BUD-grupperna	Förf konkluderar att singeldosdosering är lika effektivt som fördelad dosering. Behandlings-effekterna var dock generellt små
12 v	Terapiavbrott Symtomskala	Jft placebo visade BUD 800 färre terapiavbrott* BUD 400 och 800 mindre symtom*** Inga effektskillnader mellan BUD 400 och 800	Signifikant behandlings-effekt på symtom och lungfunktion redan under första dygnet. Maximal behandlingseffekt efter 3–4 veckor Ingen skillnad mellan BUD och placebo betr morgon-kortisol eller ACTH-stim
21–30 mån	Terapiavbrott	BDP gav färre terapiavbrott***, ††† (ARR: 35%-enh)	BDP: Maximal effekt på bronkiell hyperreaktivitet efter 12 mån (p=0,04 för jämförelse mellan 6 och 12 mån)
24–52 v	Astmasymtom Exacerbationer	4 ggr/dag gav bättre kontroll av nattliga symtom† och färre exacerbationer†. Ingen skillnad i lungfunktion eller vid-behovs-medicinering	4 ggr/dag gav något mer lokalbiverkningar (mun/svalg!) och sämre följsamhet
6 mån	Exacerbationer Symtomskala	Salb, BDP och plac hade samma effekt på exacerbationer Salb och BDP hade bättre effekt på symtom†, jft plac	Lungfunktionsdata indikerade ett snabbare effektanslag för salb jft BDP

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3 fortsättning

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
Osterman, 1997	84	RCT, DB, multicenter	Astma, nydebuterad Ålder 34 M/K: 33/42	BUD DPI 400 µg (38) Plac (37)
Pauwels, 1997 (Facet)	86	RCT, DB, multicenter	Astma, medelsvår Ålder 42 M/K: 416/413	BUD DPI 200 µg + Plac (213) BUD DPI 200 µg + Form 24 µg (210) BUD DPI 800 µg + Plac (214) BUD DPI 800 µg + Form 24 µg (215)
Pearlman, 1997	89	RCT, DB, multicenter	Astma, medelsvår Ålder 35 M/K: 240/87	FP DPI 100 µg (85) FP DPI 200 µg (81) FP DPI 500 µg (86) Plac (75)
Raphael, 1999	94	RCT, DB, multicenter	Astma, medelsvår Ålder 39 M/K: 167/232	FP 176 µg (99) FP 440 µg (104) BDP 336 µg (101) BDP 673 µg (95)

Beh.tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
1 år + 6 mån utan beh	Symtomskala	Ingen signifikant skillnad i symtom mellan grupperna	BUD gav sign förättring av BHR och PEF. Under 6 mån uppföljning utan BUD tenderade BHR att återgå till tidigare nivå
1 år	Exacerbationer Symtomskala	Ökning av BUD-dosen minskade exacerbationert††† och astma- symtom dag††† Tillägg av form minskade exacerbationer**, astmasymtom dag*** och natt***	Ökning av BUD-dosen minskade exacerbationerna mer än tillägg av formoterol† Tillägg av formoterol minskade astmasymtom och förbättrade lungfunk- tion mer än dosökning av BUD
12 v	Terapiavbrott Symtomskala	Jft placebo gav FP (alla doser) färre terapiavbrott*** (ARR: 57%-enh) och mindre symtom*** Inga sign skillnader mellan FP-grupperna	Ingen betydelsefull påverkan av kortisonnivåer. Pat hade alla tidigare beh med inh st vilket innebär att i plac gruppen sattes denna beh ut
12 v	Terapiavbrott Symtomskala	Jft BDP gav FP samma terapiavbrott men mindre symtom* Inga effektskillnader mellan hög och låg dos för FP resp BDP	Inga signifikanta skillnader mellan FP och placebo betr förekomst av heshet, munirritation och kandida

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3 fortsättning

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patient- population	Intervention Dagsdoser (antal individer)
Reed, 1998	95	RCT, DB, multicenter	Astma, i behov av underhålls- behandling Ålder 6–65 M/K: 242/310	BDP MDI 336 µg + Plac (384) Plac + teof (363)
Szeffler, 1999	110	Metaanalys av 8 RCT studier	Astma, steroidnaiva Ålder 30 M/K: 920/541	FP 100 till 1 000 µg (992) Plac (469)
Wasserman, 1996	118	RCT, DB, multicenter	Astma, Lindrig, steroidnaiva Ålder 29 M/K: 213/108	FP MDI 100 µg (79) FP MDI 200 µg (78) FP MDI 500 µg (82) Plac (82)
Wolfe, 1996	122	RCT, DB, multicenter	Astma, medelsvår Ålder 34 M/K: 169/135	FP MDI 200 µg (80) FP MDI 500 µg (72) FP MDI 1 000 µg (77) Plac (75)

* p<0,5, ** p<0,01, *** p<0,001 för jämförelse mellan behandlingsgrupp och placebo

† p<0,5, †† p<0,01, ††† p<0,001 för jämförelse mellan behandlingsgrupper

Beh.tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
1 år	Terapiavbrott Symtomskala	BDP och teof hade samma effekt på terapiavbrott men BDP hade bättre effekt på symtom††	Teof-gruppen hade signifikant fler CNS- och magbiverkningar samt avbrott pga biverkningar BDP-gruppen hade signifikant fler mun- och svalgproblem. Ingen skillnad i morgonkortisolvärden eller svar på cosyntropin. Ingen obehandlad kontrollgrupp
8–12 v	Terapiavbrott Symtomskala	Jft placebo gav FP färre terapiavbrott*** och mindre symtom*** Inga skillnader i maximal effekt mellan FP ≤ 200 och ≥ 500	Signifikant behandlings-effekt redan under dag 1. Maximal behandlingseffekt efter 2–3 veckor Tidsförloppet var inte dosberoende
12 v	Symtomskala	Ingen skillnad i dagsymtom mellan FP och plac men FP gav mindre nattastmabesvär* Ingen skillnad i någon variabel mellan FP-grupperna	Personer med lindrig astma med begränsat utrymme för förbättring
12 v	Terapiavbrott Symtomskala	Jft placebo gav FP (alla doser) färre terapiavbrott*** och mindre symtom*** Inga sign skillnader mellan FP-grupperna	Inga skillnader i morgonkortisolvärden mellan FP och placebo

Tabell 4 Inhalationssteroiders effekt på livskvalitet vid astma hos barn och vuxna samt vid KOL.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
Bourbeau, 1998	10	RCT, DB	KOL, medelsvår, (FEV ₁ 0,93 l) Ålder 66 M/K: 62/17	BUD DPI: 1 600 µg (39) Placebo (40)
Burge, 2000 (Isolde)	15	RCT, DB, multicenter	KOL medelsvår till svår (FEV ₁ % pred 50) Ålder 64 M/K: 560/191	FP 1 000 µg (376) Plac (375)
Mahajan, 1997	65	RCT, DB, multicenter	Astma, beh. krävande Ålder 36 M/K: 208/134	FP DPI 100 µg (89) FP DPI 200 µg (84) FP DPI 500 µg (91) Placebo (78)
Mahajan, 1998	66	RCT, DB, multicenter	Astma hos barn, lindrig till måttlig Ålder 4–11 M/K: 81/244	FP DPI 100 µg (104) FP DPI 200 µg (110) Plac (107)

Beh. tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
6 mån	QoL (CRQ) Symtomskala Terapiavbrott	Inga signifikanta skillnader mellan BUD och placebo Pat som svarade på 2 veckors beh med 40 mg prednisolon exkluderades (19/140, 14%) före randomisering	
3 år	QoL (SGRQ) Exacerbationer Se i övrigt Tabell 2	Placebopatienternas livskvalitet försämrades snabbare* I FP-gruppen minskade exacerbationerna med 25%*	
12 v	QoL (SF-36A, LWA) Sömnskala	SF-36: Fysisk funktion*** och fysisk rollfunktion*** förbättrades i alla FP-grupperna. De två högsta doserna visade bättre psykiskt välbefinnande*, vitalitet** och mental hälsa*. Endast någon enstaka skillnad mellan FP-grupperna. LWA: Bättre i FP-grupperna** Sömnskala: Bättre i FP-grupperna***	I placebogruppen sattes tidigare behandling med inhalationssteroider ut
1 år	QoL (FSII, PCAQLQ) Sömnskala	FSII och sömnskala: Bättre* i FP-grupperna jft plac PCAQLQ: Bättre i FP-grupperna i två delskalor* jft studiestart. Inte sign jft placebo	Ingen skillnad i längd-tillväxt mellan grupperna

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4 fortsättning

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
McFadden, 1999	72	RCT, DB	Astma, lätt till medelsvår Ålder: 37 M/K: 107/202	BUD DPI 200 µg x 1 i 18 v (103) BUD DPI 400 µg x 1 i 6 v + 200 µg x 1 i 12 v (102) Plac x 1 i 18 v (104)
Okamoto, 1996 Se även Noonan 1995 [78]	83	RCT, DB, stratifiering efter oral steroiddos, multicenter	Astma, oralt steroidberoende Ålder: 52 (18–78) M/K: 46/50	FP 2 000 µg (32) FP 1 500 µg (32) Plac (32)
Pauwels, 1998	87	RCT, DB, cross-over, multicenter	Astma, med tid inh- st beh i hög dos Ålder 46 M/K: 196/110	FP→BDP (167) BDP→FP (173) → indikerar cross-over

*p<0,5, ** p<0,01, *** p<0,001 för jämförelse mellan behandlingsgrupp och placebo.

† p<0,5, †† p<0,01, ††† p<0,001 för jämförelse mellan behandlingsgrupper.

QoL = Livskvalitet. Beträffande förkortningarna för de olika livskvalitetsinstrumenten se kapitlet om livskvalitetsmätningar.

Beh. tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
18 v	QoL (PCAQLQ)	Båda BUD-grupperna hade bättre effekt på QoL-score†† Ingen skillnad mellan BUD-grupperna	Studien gjordes för att utvärdera dosering en gång/dag jft placebo. Ingen jfr mot dosering 2 ggr/dag Primär effektvariabel var FEV ₁ och PEF
16 v	QoL (SF-36) Prednisolonred (Se tabell 1, Noonan 1995)	FP 2 000 jft plac och FP 1 500: Fysisk funtion***† Fysisk rollfunktion***† Allmän hälsa* Emotionellt välbefinnande*	87% av pat stod även på annan inh st som sattes ut vid randomiseringen. Placebopat fick alltså minskad beh med Inh st under studien
6 mån sedan cross-over	QoL (LWA,) Symtomskala	LWA: Totalpoäng bättre efter FP* Ingen skillnad i symtomskalor	Efter run in randomiserades pat till beh med BDP ≈ tidigare dos eller FP i halva denna dos. Bättre PEF* efter FP

Tabell 5 Inhalationssteroiders effekt på risk för död pga astma.

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
Ernst, 1992	31	Fall-kontroll	129 fall och 655 kontroller bland 12 301 individer som ordinerats astmamedicin under en 10-års period Ålder 5–54	a) Ingen inh st (515) b) BDP <200 µg (232) c) BDP ≥200 µg (37)
Ishihara, 1995	53	Retrospektiv	47/58 astmapat som haft livshotande astmaattacker Ålder A: 48 B: 49	A: BDP >200 µg (19) B: Ingen inh st (18) Uppföljningstid 83 resp 66 månader efter "första" attacken

* p<0,5, ** p<0,01, *** p<0,001 för jämförelse mellan behandlingsgrupp och placebo

† p<0,5, †† p<0,01, ††† p<0,001 för jämförelse mellan behandlingsgrupper

Beh. tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
>1 år	Astmadöd eller livshotande attack	Förskrivning av BDP $\geq 200 \mu\text{g}$ var associerad med signifikant lägre risk. Odds ratio 0,1 (95% konfidensintervall 0,02–0,6)	Slutsatsen baseras på få fall i grupp c
	Astmadöd	I grupp B avled 8/18 jft med ingen i BDP-gruppen	I denna retrospektiva studie kan man inte utesluta att det fanns andra viktiga skillnader mellan grupperna

Tabell 6 Inhalationssteroiders effekt på symtom och exacerbationer vid astma hos barn.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
van Essen-Zandvliet, 1992	32	RCT, multicenter	Barn 7–16 år, 116 randomiserades, M/K: 86/30 87 fullföljde	BUD 200 µg x 3 (58) Placebo x 3 (58) + salbutamol 0,2 mg x 3
Shapiro, 1998	104	RCT, fyra grupper, multicenter	Barn 6–18 år med måttligt svår astma, 404 randomiserades, M/K: 314/90	BUD 100 µg x 2, (102) BUD 200 µg x 2, (100) BUD 400 µg x 2 (99) Placebo (103)
Shapiro, 1998	105	RCT, fyra grupper, multicenter	Barn 4–8 år, 178 randomiserades, M/K: 110/68 139 fullföljde	BUD 250 µg x 2 (47) BUD 500 µg x 2 (42) BUD 1 000 µg x 2 (45) (nebulisator) Placebo (44)
Simons, 1997	107	RCT, tre grupper, multicenter	Barn 9,3 ± 2,4 år med stabil astma, 241 randomiserades, M/K: 140/101	BPD 200 µg x 2 (81) Salmeterol 50 µg x 2 (80) placebo (80)
Wasserman, 1996	118	RCT, fyra grupper, multicenter	Barn >12 år och vuxna, 321 randomiserades, M/K: 213/108 256 fullföljde	FP 50 µg x 2 (79) FP 100 µg x 2 (78) FP 250 µg x 2 (82) Placebo (84) (diskhaler)

Beh. tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
22 mån	Symtomskala Exacerbationer	Bättre effekt på exacerbationer Dagar med symtom Skolfrånvaro (p=0,07)	Stor drop out i placebo-gruppen (20/58), effektförbättring under hela studietiden, även 12–22 månaders-perioden
12 v	Symtomskala Exacerbationer	Bättre effekt på symtom och exacerbationer i alla beh grupperna Sign. skillnad i dag-symtom mellan 100 x 2 och 400 x 2 gr	Stor studie, men kort studietid och 49% bortfall placebogruppen
12 v	Symtomskala Exacerbationer	Bättre effekt på symtom och exacerbationer i beh grupperna	Ingen skillnad mellan de olika doserna
1 år	Symtomskala	Bättre effekt på symtom av BDP än av salmeterol eller placebo Sign mindre tillväxt hos de barn som fick BDP; 3,96 cm jfrt 5,4 cm och 5,6 cm i övr gr	17, 28% resp 31% lämnade studien i de olika grupperna
12 v	Symtomskala Exacerbationer	Bättre effekt på natt-exacerbationer	Bred åldersgrupp, kort beh tid och ingen skillnad mellan doserna

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6 fortsättning

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
Baker, 1999	4	RCT, fem grupper, multicenter	Barn 0,5–8 år, 481 randomise- rades, M/K: 310/171	BUD i nebulisator, BUD 0,25 mg x 1 (94) BUD 0,25 mg x 2 (99) BUD 0,5 mg x 2 (98) BUD 1,0 mg x 1 (95) Placebo (95) (nebulisator)
Bisgaard, 1999	8	RCT, tre grupper	Barn 1–4 år, 237 randomiserades, M/K: 157/80	FP 50 µg x 2 (80) FP 100 µg x 2 (76) Placebo (81) MDI + babyhaler
Katz, 1998	58	RCT, tre grupper, multicenter	Barn 4–11 år, 263 randomise- rades, M/K: 166/97 214 fullföljde	FP 50 µg x 2 (92) FP 100 µg x 2 (85) Placebo (86) dry powder
Mahajan, 1998	66	RCT, DB, multicenter	Astma hos barn, lindrig till måttlig Ålder 4–11 M/K: 81/244	FP DPI 100 µg (104) FP DPI 200 µg (110) Plac (107)
Peden, 1998	90	RCT, fem grupper	Barn 4–11 år, 437 randomise- rades, 71–55% pojkar	FP i diskus eller diskhaler, FP 50 µg x 2 (86 och 90) FP 100 µg x 2 (87 och 91) Placebo (83)

Beh. tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
12 v	Symtomskala	Skillnad i symtom mellan gr 0,25 mg x 2, 0,5 mg x 2 och 1,0 mg x 1 mot placebo-behandling Ingen sign. skillnad mellan 0,25 mg x 1 gr och placebo	Första effekt av behandling synlig redan efter 2–5 dagar; något sämre effekt av endos beh, men ingen signif skillnad mellan 1,0 mg x 1 och övriga
12 v	Symtomskala Exacerbationer	Skillnad i symtom, % pat med exacerbationer mindre i 200 gruppen	Övertygande effekt under behandling med dos-respons
12 v	Symtomskala Terapiavbrott	Skillnad i symtomskala och behov av vb medicin mellan placebo och beh, men inte mellan beh grupperna. 33, 11 och 5 barn togs ur studien i resp grupper	Övertygande effekt jfrt placebo utan signif skillnader mellan dosnivåerna
1 år	Ändring från studiestart av FSH score, SLP-C score och PCA-QLQ score	Skillnad SLP-C och PCA-QLQ mellan placebo och behandling, oklart med FSH score	Små skillnader i tal, men värdefull studie för resultatmåttets skull
12 v	Symtomskala	Skillnad för symtom mellan alla gr mot placebo-behandling	Stort bortfall i placebo-gruppen, 47% jfrt beh grupperna 5–16%. Välgjord multicenterstudie Inga skillnader i systemeffekt mätt med plasmakortisol och i en mindre grupp 24 tim urinkortisol

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
Tinkelman, 1993	111	RCT, inte placebo	Barn 6–17 år 195 randomise- rades M/K: 122 M/73F 148 fullföljde	BDP 84 µg x 4 (102) Slow-release teofyllin x 2 (93) (serum konc. 8–15 µg/ml)
Verbene, 1997	114	RCT, inte placebo	Barn 6–16 år 67 randomiserades M/K: 45/22 57 fullföljde	BDP 200 µg x 2 Salmeterol 50 µg x 2, Båda i diskhaler

* $p < 0,5$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ för jämförelse mellan behandlingsgrupp och placebo

† $p < 0,5$, †† $p < 0,01$, ††† $p < 0,001$ för jämförelse mellan behandlingsgrupper

Beh. tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
1 år	Symtomskala	Större symtomförbättring första halvåret i BDP gruppen, därefter utjämning. Mindre förbrukning av orala steroider i BDP gruppen BDP barnen växte 4,4 cm Teofyllinbarnen 6,0 cm	Mer biverkningar såsom HV och illamående i teofyllingruppen
1 år	Symtomskala	Fler dagar utan symtom i BDP gruppen. Mindre behov av Prednisolon och salbutamol i BDP gruppen BDP barnen växte 4,7 cm. Salmeterol barnen 6,1 cm	Tyvärr ingen placebokontroll

Tabell 7 Inhalationssteroider vid behandling av astma hos barn under tre års ålder.

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
Bisgaard, 1990	7	RCT	77 barn 1–3 år med infektionsutlöst astma M/K: 45/32	BUD 400 µg x 2 (39) Placebo (38) via spacer
de Blic, 1996	9	RCT	40 barn 6–30 mån M/K: 35/5	BUD 1 mg x 2 (19) Placebo (16) via jet nebulisator + salbutamol 3 ggr dagl
Connet, 1993	22	RCT	40 barn 1,0–2,7 år M/K: 26/14	BDP 200 µg x 2 (20) Placebo (20) via spacer med mask
Svedmyr, 1999	109	RCT, parallella grupper	55 barn 1–3 år randomiserades M/K: 38/17 40 fullföljde	BUD 0,4 mg x 4 via nebulator och mask i 3 dagar, sedan 0,4 mg x 2 i 1 v, 6 ggr eller under 6 mån (28). Placebo (27)

* p<0,5, ** p<0,01, *** p<0,001 för jämförelse mellan behandlingsgrupp och placebo

† p<0,5, †† p<0,01, ††† p<0,001 för jämförelse mellan behandlingsgrupper

Beh. tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
12 v	Symtomskala Exacerbationer	Signif effekt på väsande andning, sömnstörning, välbefinnande och behov av prednisolon. Ingen sign effekt på behov av beta-2-agonist, teofyllin, hosta och ansträngn utlöst astma. Effekt först efter 6–8 veckors behandling	Långsamt insättande effekt trots hög dos i en blandad grupp, ca 30% med hereditet eller egen atopisk sjukdom
3 mån	Symtomskala dgr med/utan symtom Anv. oral steroid	Signif effekt på exacerbation och oral steroidanv. jfrt placebo och % tid med väsande andning dag- och nattid, men inte på hosta och slem	Hög dos, relativt god effekt
6 mån	Symtomskala Sömnstörning hos föräldrar	Signif effekt på hosta, antalet dgr utan symtom och nattanv av beta-2-agonist jfrt placebo. Ingen sign effekt på exacerbationer, prednisolonanv och dagtids beta-2-agonist	Stort bortfall från små grupper (7/7)
22 mån	Symtomskala Sjukvård Behov av betametason	Signif effekt på "total astma score", hosta, rosslighet och nattsymtom, men inte på sjukhusvård och behov av betametason	Ingen effekt vid snabb försämring

Tabell 8 Kombinationsbehandling med inhalationssteroider och långverkande beta-2-stimulerare vid astma hos barn och vuxna.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
Condemi, 1999	21	RCT, DB, multicenter	Astma, lindrig, inte på inh st vid Inklusion Ålder 37 M/K: 170/267	FP 196 µg + salm 84 µg (221) FP 440 µg + plac (216)*
Greening, 1994 Hyland, 1995 (QoL)	41 51	RCT, DB, multicenter	Astma, behandling med BDP 400 Ålder 48 M/K: 187/239	BDP 400 µg + salm 100 µg (220) BDP 1 000 µg (206)
Murray, 1999	75	RCT, DB, multicenter	Astma, medelsvår till svår på beh med BDP 336 µg/d Ålder 42 M/K: 221/293	BDP 336 µg + salm 84 µg (260) BDP 672 µg (254)
van Noord, 1999	82	RCT, DB, multicenter	Astma, symtom trots behandling med inh st. Ålder 47 M/K: 133/141	FP* 200 el 500 µg + salm 100 µg (139) FP** 400 el 1 000 µg + Plac (135) *Stratifiering efter tid BDP-dos **Dubbel "stratifieringsdos"

Beh. tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
24 v	Terapiavbrott Symtomskala	Ingen skillnad mellan grupperna betr terapiavbrott FP/salm hade mindre* symtom	Klar fördel för FP + salm- gruppen betr lungfunktionen
6 mån	Exacerbationer Symtomskala QoL (LWA)	Ingen skillnad mellan grupperna betr exacerbationer, livskvalitet och biverkningar BDP/salm hade färre* symtom under delar av behandlings- perioden	Fördel för BDP + salm- gruppen betr lungfunktionen
24 v	Exacerbationer Symtomskala	Ingen skillnad mellan grupperna betr exacerbationer och biverkningar BDP/salm hade mindre* symtom	Fördel för BDP + salm- gruppen betr lungfunktionen
12 v	Exacerbationer Symtomskala	Ingen skillnad mellan grupperna betr exacerbationer FP/salm hade mindre* symtom	Fördel för FP + salm- gruppen betr lungfunktionen

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8 fortsättning

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
Pauwels, 1997 (Facet)	86	RCT, DB, multicenter	Astma, medelsvår Ålder 42 M/K: 416/413	BUD DPI 200 µg + Plac (213) BUD DPI 200 µg + Form 24 µg (210) BUD DPI 800 µg + Plac (214) BUD DPI 800 µg + Form 24 µg (215)
Vermetten, 1999	115	RCT, DB, multicenter	Astma, i behov av behandling med inh st Ålder 42 M/K: 105/128	BDP 400 µg + salm 100 µg (113) BDP 800 µg + plac (120)
Wilding, 1997	120	RCT, DB, cross-over	Astma, behandling med BDP el BUD ≥400 Ålder 39 M/K: 51/50	BDP run in + salm 100 µg (87*) BDP run in + plac (87*) *De som genomförde båda behandlings- perioderna (cross-over)
Woolcock, 1996	124	RCT, DB, multicenter	Astma, behandling med BDP el BUD 400–500 µg Ålder 44 M/K: 385/353	BDP 1 000 µg + Salm 100 µg (243) BDP 1 000 µg + Salm 200 µg (244) BDP 2 000 µg (251)

* p<0,5, ** p<0,01, *** p<0,001 för jämförelse mellan behandlingsgrupp och placebo

† p<0,5, †† p<0,01, ††† p<0,001 för jämförelse mellan behandlingsgrupper

Beh. tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
1 år	Exacerbationer Symtomskala	Ökning av BUD-dosen minskade exacerbationer††† och astmasymtom dag††† Tillägg av form minskade exacerbationer**, astma- symtom dag*** och natt***	Ökning av BUD-dosen minskade exacerbationerna mer än tillägg av formoterol† Tillägg av formoterol minskade astmasymtom och förbättrade lungfunktion mer än dosökning av BUD
12 v	Symtomskala QoL (LWA)	Ingen skillnad mellan grup- perna betr symtom eller QoL	Fördel för BDP + salm- gruppen betr lungfunktionen
24 v	Exacerbationer Symtomskala Dosreduktion inh st	Ingen skillnad mellan grup- perna betr exacerbationer BDP + salm hade mindre symtom*** och 17% lägre dos av inh st***	Fördel för BDP + salm- gruppen betr lungfunktionen
24 v	Exacerbationer Symtomskala	Ingen skillnad mellan grup- perna betr exacerbationer BDP + salm hade mindre symtom***. Ingen skillnad mellan salm 100 och 200	Fördel för BDP + salm- gruppen betr lungfunktionen

Tabell 9 Inhalationssteroider vid underhållsbehandling av KOL.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention Dagsdoser (antal individer)
Bourbeau, 1998	10	RCT, DB	KOL, medelsvår till svår; (FEV ₁ % pred 32) Ålder 66 M/K: 62/17	BUD DPI 1 600 µg (39) Plac (40)
Burge, 2000 (Isolde)	15	RCT, DB, multicenter	KOL, medelsvår till svår; (FEV ₁ % pred 50) Ålder 64 M/K: 560/191	FP 1 000 µg (376) Plac (375)
van Grunsven, 1999	42	Metaanalys av 3 tidigare publikationer	KOL, medelsvår; Ålder 61 M/K: 168/15	BDP/BUD MDI: 1 500–1 600 µg (87) + BDP 800 µg (8) (95) Placebo (88)
Paggiaro, 1998	85	RCT, DB, multicenter	KOL, medelsvår; (FEV ₁ % pred 57) Ålder 63 M/K: 207/64,	FP 1 000 µg (142) Placebo (139)
Pauwels, 1999 Euroscop	88	RCT, DB, multicenter Kvalitet 2	KOL, lindrig till medelsvår; (FEV ₁ % pred 77) Ålder 52 M/K: 932/345, varav 912 fullföljde 3 år	BUD DPI: 800 µg (454) Placebo (458)
Vestbo, 1999 Copenhagen city study	116	RCT, DB	KOL, lindrig, populationsstudie (FEV ₁ % pred 87) Ålder 59 M/K: 175/115	BUD DPI: 1 200 µg i 6 mån därefter 800 µg i 30 mån (109) Placebo (94)

* p<0,5, ** p<0,01, *** p<0,001 för jämförelse mellan behandlingsgrupp och placebo
† p<0,5, †† p<0,01, ††† p<0,001 för jämförelse mellan behandlingsgrupper

Beh. tid	Effektmått	Resultat	Kommentar
6 mån	Terapiavbrott Symtomskala QoL	Inga effektskillnader mellan grupperna	I studien inkluderades enbart pat som inte förbättrades efter 14 dagars beh med perorala steroider
3 år	Exacerbationer QoL (SGRQ) Årlig minskning av FEV ₁	FP minskade exacerbationerna med 25%* Placebopatienternas livskvalitet försämrades snabbare*	FP gav en liten initial förbättring av lungfunktionen men påverkade inte den årliga försämringen
24 mån	Årlig minskning av FEV ₁ Exacerbationer Terapiavbrott	Inh st gav signifikant lägre FEV ₁ -minskning. I övrigt inga signifikanta skillnader	Reanalys av patienter med KOL ur 3 tidigare publicerade studier
6 mån	Exacerbationer Symtomskala	FP gav färre medelsvåra–svåra exacerbationer*** (ARR: 26%-enh) Mindre symtom** och längre gångsträcka* i FP-gruppen	
3 år	Årlig minskning av FEV ₁	BUD gav initial förbättring*** av FEV ₁ , därefter ingen skillnad i årlig minskning. Måttlighetsrökare syntes ha en gynnsammare effekt av BUD	BUD var associerat med ökad frekvens hudblödningar. Ingen skillnad i bentäthet (102/92 personer)
36 mån	Årlig minskning av FEV ₁ Symtomskala Exacerbationer	Inga signifikanta skillnader mellan placebo och BUD	Pat reversibla på 10 dagars peroral steroid-kur exkluderades FEV % <70. Inget krav betr FEV ₁

Referenser

1. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983;309:265-68.
2. Afilalo M, Guttman A, Colacone A, Dankoff J, Tselios C, Stern E et al. Efficacy of inhaled steroids (beclomethasone dipropionate) for treatment of mild to moderately severe asthma in the emergency department: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 1999;33:304-09.
3. Agertoft L, Pedersen S. A randomized, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide Turbuhaler and fluticasone propionate Diskhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:773-80.
4. Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics* 1999;103:414-21.
5. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986;61:1049-55.
6. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Report of a workshop held in Eze, France, October 1992. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:S1-S26.
7. Bisgaard H, Munck SL, Nielsen JP, Petersen W, Ohlsson SV. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet* 1990;336:649-51.
8. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:126-31.
9. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, Scheinmann P. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:14-20.
10. Bourbeau J, Rouleau MY, Boucher S. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53:477-82.
11. British Thoracic and Tuberculosis Association. A controlled trial of inhaled corticosteroids in patients receiving prednisone tablets for asthma. *Br J Dis Chest* 1976;70:95-103.
12. Brompton Hospital-Medical Research Council Collaborative Trial. Long-term study of disodium cromoglycate in treatment of severe extrinsic or intrinsic bronchial asthma in adults. *BMJ* 1972;4:383-88.
13. Brompton Hospital/Medical Research Council Collaborative Trial. Double-blind trial comparing two dosage schedules of beclomethasone dipropionate aerosol in the treatment of chronic bronchial asthma. *Lancet* 1974;2:303-07.
14. Brompton Hospital/Medical Research Council Collaborative Trial. Double-blind trial comparing two dosage schedules of beclomethasone dipropionate aerosol with a placebo in chronic bronchial asthma. *Br J Dis Chest* 1979;73:121-32.

15. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
16. Busse WW, Chervinsky P, Condemi J, Lumry WR, Petty TL, Rennard S, Townley RG. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:457-63.
17. Bülow SM, Nir M, Levin E, Friis B, Thomsen LL, Nielsen JE et al. Prednisole treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999;104:e77.
18. Callahan CM, Ditus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1991;114:216-23.
19. Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, Edwards C, Finlay AY. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *BMJ* 1990;300:1548-51.
20. 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.
21. Condemi JJ, Goldstein S, Kalberg C, Yancey S, Emmett A, Rickard K. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. Salmeterol Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82: 383-89.
22. Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1-3 years. *Arch Dis Child* 1993;69:351-55.
23. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337:8-14.
24. Dahl R, Pedersen B, Hägglöf B. Nocturnal asthma: effect of treatment with oral sustained-release terbutaline, inhaled budesonide and the two in combination. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:811-15.
25. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr* 1993;82:547-51.
26. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled study. *Lancet* 1999;354:456-60.
27. Davies L, Nisar M, Pearson MG, Costello RW, Earis JE, Calverley PM. Oral corticosteroid trials in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 1999;92:395-400.
28. Devidayal, Singhi S, Kumar L, Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr* 1999;88: 835-40.
29. Doull IJ, Campbell MJ, Holgate ST. Duration of growth suppressive effects of regular inhaled corticosteroids. *Arch Dis Child* 1998;78:172-73.

30. Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J* 1998;11:1167-77.
31. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RL et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268:3462-64.
32. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:547-54.
33. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-18.
34. Fabbri L, Burge PS, Croonenborgh L, Warlies F, Weeke B, Ciaccia A, Parker C. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. International Study Group. *Thorax* 1993;48:817-23.
35. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh FG, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr* 1999;134:422-27.
36. Fitzgerald D, Van Asperen P, Mellis C, Honner M, Smith L, Ambler G. Fluticasone propionate 750 micrograms/day versus beclomethasone dipropionate 1500 micrograms/day: comparison of efficacy and adrenal function in paediatric asthma. *Thorax* 1998;53:656-61.
37. Galant SP, Lawrence M, Meltzer EO, Tomasko M, Baker KA, Kellerman DJ. Fluticasone propionate compared with theophylline for mild-to-moderate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:112-18.
38. Galant SP, van Bavel J, Finn A, Gross G, Pleskow W, Brown A et al. Diskus and diskhaler: efficacy and safety of fluticasone propionate via two dry powder inhalers in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:273-80.
39. Garbe E, Suissa S, LeLorier J. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA* 1998;280:539-43.
40. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105:E44.
41. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994;344:219-24.
42. van Grunsven PM, van Schayck CP, Derenne JP, Kerstjens HA, Renkema TE, Postma DS et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 1999;54:7-14.
43. Gustafsson P, Tsanakis J, Gold M, Primhak R, Radford M, Gillies E. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 micrograms/day

- with inhaled beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day in mild and moderate asthma. *Arch Dis Child* 1993;69:206-11.
44. Guttman A, Afilalo M, Colacone A, Kreisman H, Dankoff J. The effects of combined intravenous and inhaled steroids (beclomethasone dipropionate) for the emergency treatment of acute asthma. The Asthma ED Study Group. *Acad Emerg Med* 1997;4:100-06.
 45. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388-92.
 46. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994;331:700-05.
 47. Henriksen JM. Effect of inhalation of corticosteroids on exercise-induced asthma: randomised double blind crossover study of budesonide in asthmatic children. *BMJ* 1985;291:248-49.
 48. Hoekx JC, Hedlin G, Pedersen W, Sorva R, Hollingworth K, Efthimiou J. Fluticasone propionate compared with budesonide: a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 microg x day(-1). *Eur Respir J* 1996;9:2263-72.
 49. Hosking DJ. Effects of corticosteroids on bone turnover. *Respir Med* 1993;87 Suppl A:15-20;discussion 20-21.
 50. Hummel S, Lehtonen L. Comparison of oral-steroid sparing by high-dose and low-dose inhaled steroid in maintenance treatment of severe asthma. *Lancet* 1992;340:1483-87.
 51. Hyland ME, Crocker GR. Validation of an asthma quality of life diary in a clinical trial. *Thorax* 1995;50:724-30.
 52. Ilangovan P, Pedersen S, Godfrey S, Nikander K, Noviski N, Warner JO. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension. *Arch Dis Child* 1993;68:356-59.
 53. Ishihara K, Hasegawa T, Okazaki M, Katakami N, Sakamoto H, Umeda B, Nakai H. Long-term follow-up of patients with a history of near fatal episodes; can inhaled corticosteroids reduce the risk of death from asthma? *Intern Med* 1995;34:77-80.
 54. Jonasson G, Carlsen KH, Blomqvist P. Clinical efficacy of low-dose inhaled budesonide once or twice daily in children with mild asthma not previously treated with steroids. *Eur Resp J* 1998;12:1099-104.
 55. Jones AH, Langdon CG, Lee PS, Lingham SA, Nankani JP, Follows RM et al. Pulmicort Turbohaler once daily as initial prophylactic therapy for asthma. *Respir Med* 1994;88:293-99.
 56. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Long-term effects of budesonide on airway responsiveness and clinical asthma severity in inhaled steroid-dependent asthmatics. *Eur Respir J* 1990;3:1122-27.
 57. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, Hargreave FE. Reduction of budesonide after a year of increased use: a randomized controlled trial to evaluate whether

improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:483-89.

58. Katz Y, Lebas FX, Medley HV, Robson R. Fluticasone propionate 50 micrograms BID versus 100 micrograms BID in the treatment of children with persistent asthma. Fluticasone Propionate Study Group. *Clin Ther* 1998;20:424-37.

59. Kemp J, Wanderer AA, Ramsdell J, Southern DL, Weiss S, Aaronson D, Grossman J. Rapid onset of control with budesonide Turbuhaler in patients with mild-to-moderate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:463-71.

60. Kerstjens HA, Brand PL, Hughes MD, Robinson NJ, Postma DS, Sluiter HJ et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1413-19.

61. Lacronique J, Renon D, Georges D, Henry-Amar M, Marsac J. High-dose beclomethasone: oral steroid-sparing effect in severe asthmatic patients. *Eur Respir J* 1991;4:807-12.

62. Levy ML, Stevenson C, Maslen T. Comparison of short courses of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. *Thorax* 1996;51: 1087-92.

63. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.

64. Lorentzen KA, Van Helmond JL, Bauer K, Langaker KE, Bonifazi F, Harris TA. Fluticasone propionate 1 mg daily and

beclomethasone dipropionate 2 mg daily: a comparison over 1 yr. *Respir Med* 1996; 90:609-17.

65. Mahajan P, Okamoto LJ, Schaberg A, Kellerman D, Schoenwetter WF. Impact of fluticasone propionate powder on health-related quality of life in patients with moderate asthma. *J Asthma* 1997;34:227-34.

66. Mahajan P, Pearlman D, Okamoto L. The effect of fluticasone propionate on functional status and sleep in children with asthma and on the quality of life of their parents. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102: 19-23.

67. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1992;5:1068-74.

68. Malo JL, Cartier A, Ghezzo H, Trudeau C, Morris J, Jennings B. Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 µg or less of budesonide to control mild to moderate asthma. *Respir Med* 1995;89:537-43.

69. Malo JL, Cartier A, Ghezzo H, Mark S, Brown J, Laviolette M, Boulet LP. Skin bruising, adrenal function and markers of bone metabolism in asthmatics using inhaled beclomethasone and fluticasone. *Eur Respir J* 1999;13:993-98.

70. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.

71. Matthews EE, Curtis PD, McLain BI, Morris LS, Turbitt ML. Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. *Acta Paediatr* 1999;88:841-43.

72. McFadden ER, Casale TB, Edwards TB, Kemp JP, Metzger WJ, Nelson HS et al. Administration of budesonide once daily by means of turbuhaler to subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:46-52.
73. Medici TC, Grebski E, Hacki M, Ruegsegger P, Maden C, Efthimiou J. Effect of one year treatment with inhaled fluticasone propionate or beclomethasone dipropionate on bone density and bone metabolism: a randomised parallel group study in adult asthmatic subjects. *Thorax* 2000;55:375-82.
74. Merkus P, van Essen-Zandvliet E, Duiverman E, von Houwelingen H, Kerrebijn K, Quanjer PH. Long-term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. *Pediatrics* 1993; 91:1121-26.
75. Murray JJ, Church NL, Anderson WH, Bernstein DI, Wenzel SE, Emmett A, Rickard KA. Concurrent use of salmeterol with inhaled corticosteroids is more effective than inhaled corticosteroid dose increases. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:173-80.
76. Nana A, Youngchaiyud P, Charoenratanakul S, Boe J, Löfdahl CG, Selroos O, Stahl E. High-dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. *J Asthma* 1998;35:647-55.
77. Nathan RA, Pinnaas JL, Schwartz HJ, Grossman J, Yancey SW, Emmett AH, Rickard A. A six-month, placebo-controlled comparison of the safety and efficacy of salmeterol or beclomethasone for persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:521-29.
78. Nelson HS, Bernstein IL, Fink J, Edwards TB, Spector SL, Storms WW, Tashkin DP. Oral glucocorticosteroid-sparing effect of budesonide administered by Turbuhaler: a double-blind, placebo-controlled study in adults with moderate-to-severe chronic asthma. *Pulmicort Turbuhaler Study Group. Chest* 1998;113: 1264-71.
79. Nelson HS, Busse WW, deBoisblanc BP, Berger WE, Noonan MJ, Webb DR et al. Fluticasone propionate powder: oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:267-75.
80. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-47.
81. Noonan M, Chervinsky P, Busse WW, Weisberg SC, Pinnaas J, de Boisblanc BP et al. Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1467-73.
82. van Noord JA, Schreurs AJ, Mol SJ, Mulder PG. Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma. *Thorax* 1999;54:207-12.
83. Okamoto LJ, Noonan M, DeBoisblanc BP, Kellerman DJ. Fluticasone propionate improves quality of life in patients with asthma requiring oral corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:455-61.
84. Osterman K, Carlholm M, Ekelund J, Kiviloog J, Nikander K, Nilholm L et al. Effect of 1 year daily treatment with 400

- microg budesonide (Pulmicort Turbuhaler) in newly diagnosed asthmatics. *Eur Respir J* 1997;10:2210-15.
85. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multi-centre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998;351:773-80.
86. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
87. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:827-32.
88. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlson SV. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
89. Pearlman DS, Noonan MJ, Tashkin DP, Goldstein MF, Hamedani AG, Kellerman DJ, Schaberg A. Comparative efficacy and safety of twice daily fluticasone propionate powder versus placebo in the treatment of moderate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:356-62.
90. Peden DB, Berger WE, Noonan MJ, Thomas MR, Hendricks VL, Hamedani AG et al. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multi-dose powder inhalers is effective and safe in a large pediatric population with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:32-38.
91. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:29-33.
92. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997;52:1-34.
93. Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ, Sluiter HJ. Moderately severe chronic air-flow obstruction. Can corticosteroids slow down obstruction? *Eur Respir J* 1988;1:22-6.
94. Raphael GD, Lanier RQ, Baker J, Edwards L, Rickard K, Lincourt WR. A comparison of multiple doses of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate in subjects with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:796-803.
95. Reed CE, Offord KP, Nelson HS, Li JT, Tinkelman DG. Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild-to-moderate asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Beclomethasone Dipropionate-Theophylline Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:14-23.
96. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchio-

- litis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998;132:849-53.
97. Ringdal R, Swinburn P, Backman R, Plaschke P, Sips AP, Kjaersgaard P et al. A blinded comparison of fluticasone propionate with budesonide in adult patients with moderate-to-severe asthma. *Mediators Inflamm* 1996;5:382-89.
 98. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:698-703.
 99. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, Milner RA, Jacono J. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:2119-26.
 100. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
 101. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
 102. SBU rapport 1995;127. Mätning av bentäthet.
 103. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
 104. Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, Mendelson L, Pearlman D, Schwartz RH, Szeffler SJ. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr* 1998;132:976-82.
 105. Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K, Smith JA. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:789-96.
 106. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmerman D, Li JT, O'Fallon WM. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:466-74.
 107. Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1659-65.
 108. Skoner DP, Szeffler SJ, Welch M, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M, Smith JA. Longitudinal growth in infants and young children treated with budesonide inhalation suspension for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:259-68.
 109. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corti-

costeroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999;88:42-47.

110. Szeffler SJ, Boushey HA, Pearlman DS, Togias A, Liddle R, Furlong A et al. Time to onset of effect of fluticasone propionate in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:780-8.

111. Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, Offord KP. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics* 1993;92:64-77.

112. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled an oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:571-79.

113. Urban RC Jr, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986;31:102-10.

114. Verberne AA, Frost C, Roorda RJ, van der Laag H, Kerrebijn KF. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. The Dutch Paediatric Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:688-95.

115. Vermetten FA, Boermans AJ, Luiten WD, Mulder PG, Vermue NA. Comparison of salmeterol with beclomethasone in adult patients with mild persistent asthma who are already on low-dose inhaled steroids. *J Asthma* 1999;36:97-106.

116. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of

inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.

117. Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, Kerrebijn KF. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1252-57.

118. Wasserman SI, Gross GN, Schoenwetter WF, Munk ZM, Kral KM, Schaberg A, Kellerman DJ. A 12-week dose-ranging study of fluticasone propionate powder in the treatment of asthma. *J Asthma* 1996;33:265-74.

119. Weiner P, Weiner M, Azgad Y. Long term clinical comparison of single versus twice daily administration of inhaled budesonide in moderate asthma. *Thorax* 1995;50:1270-73.

120. Wilding P, Clark M, Coon JT, Lewis S, Rushton L, Bennett J et al. Effect of long-term treatment with salmeterol on asthma control: a double blind, randomised crossover study. *BMJ* 1997;314:1441-46.

121. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990;65:407-10.

122. Wolfe JD, Selner JC, Mendelson LM, Hampel F Jr, Schaberg A. Effectiveness of fluticasone propionate in patients with moderate asthma: a dose-ranging study. *Clin Ther* 1996;18:635-46.

123. Wood-Baker R, Walters EH. Corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Uppdate Software.

124. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1481-88.

2.13 Kromoglikat

Slutsatser

- Kromoglikat har en gynnsam effekt vid lindrig–måttlig astma hos barn över fyra år och vuxna (1).
- Effekten vid behandling av barn är som regel mindre uttalad än effekten av inhalationssteroider (3). Underlag för bedömning av detta saknas hos vuxna (4).

Bakgrund

Kromoglikat introducerades i Sverige i början på 70-talet. Ett flertal undersökningar, såväl hos patienter (*in vivo*) som på laboratoriet (*in vitro*) talar för att kromoglikat har antiinflammatoriska egenskaper. Detta har visats bl a i undersökningar av sköljvätska och vävnadsprover från astmatiska luftvägar. Mekanismen är för närvarande oklar men vissa hypoteser har lagts fram. Preparatet har sin effekt på cellytan (sannolikt genom hämning av så kallade kloridjonkanaler). Kromoglikat förhindrar att olika biologiskt aktiva ämnen frisätts från inflammatoriska celler. Detta ger en hämning både av den tidiga och sena allergiska reaktionen och även en minskning av den ospecifika överretbarhet i luftvägarna som man ser vid astma. Därigenom får man även ett skydd mot ansträngningsutlöst astma. Kromoglikat har huvudsakligen lokal effekt i luftvägarna och saknar praktiskt taget biverkningar. Ett stort antal undersökningar visar att kromoglikat har gynnsam effekt på olika lungfunktionsmått och att läkemedlet minskar den överretbarhet i luftvägarna som praktiskt taget alltid föreligger vid astma.

Metod

Vi har sökt i Medline samt Cochranebiblioteket t o m utgången av 1999, med komplettering av referenser från granskade artiklar och i egna arkiv. Vi fann ingen systematisk översikt. I den slutliga granskningen eftersträ-

vade vi att inkludera endast randomiserade och kontrollerade studier av personer med astma och med en varaktighet på minst tre månader. Vi krävde också att effekten av den studerade behandlingen skulle redovisas med mått som är viktiga för personen med astma såsom livskvalitet, symtom, försämringar i sjukdomen eller dödlighet. Kromoglikats effekt vid så kallad ansträngningsutlöst astma är beskriven i litteraturen, men ingår inte i gruppens ovannämnda effektmått. I den mån effekt finns specifikt vid ansträngning bör den väl fångas i mätningar av symtom, vid-behovsmedicinering och liknande.

Resultat

Behandling av barn

I tidiga undersökningar redovisades god effekt av kromoglikat hos barn, även vid svår astma. I en undersökning av barn med svår kronisk astma, varav många var kortisonbehandlade, redovisades gynnsam effekt på olika astmasymtom och på astmasjukdomens sammanlagda svårighetsgrad (Tabell 1) [1]. Barnens förbrukning av medicinering vid behov minskade. I en annan tidig studie jämfördes kombinationen av kromoglikat och isoprenalin med placebo och isoprenalin [24]. Barnen som ingick i undersökningen hade en svår kronisk astma, men hade dock aldrig tidigare behandlats med kromoglikat eller med kortison. Av de barn som behandlades med kromoglikat bedömdes 71 procent vara välkontrollerade mot endast 24 procent i kontrollgruppen där 76 procent avbröt behandlingen pga dålig effekt.

I en mindre undersökning fann författarna att kromoglikat, ensamt eller tillsammans med terbutalin, hade en gynnsam effekt på symtom och förbrukningen av vid-behovsmedicin hos barn med lindrig-måttlig astma [23]. En retrospektiv, men mycket välgjord undersökning redovisade astmasjukdomens förlopp hos 175 barn följda under lång tid, genomsnittligt 8,4 år [15]. Barnen hade strikt behandlats efter internationella riktlinjer som innebar att barn med måttlig astma fick kromoglikat och de med svår astma fick inhalationssteroid. Symtomfrekvens, oplanerade läkarbesök, sjukhusvård och missade skoldagar minskade signifikant hos dem som fick antiinflammatorisk behandling (kromoglikat eller in-

halationssteroid). Kromoglikat hade en gynnsam effekt på astmasymtom och på behovet av sjukhusvård jämfört med enbart luftrörsvidgande medicin.

Hos späda och små barn har kromoglikat inte visat lika bra effekt. Sålunda fann man att kromoglikat inte hade bättre effekt än placebo på symtom och lungfunktion hos spädbarn med ”persistent wheezing” (astmatisk luftrörskatarr) [12]. Det fanns ingen skillnad mellan barn under och över åtta månaders ålder. En aktuell undersökning, med en observationstid på ett år, visade att kromoglikat inte minskade antalet astmaattacker hos barn under två års ålder som sjukhusvårdats för astmatisk bronkit [19]. I en stor multicenterstudie rapporterades att kromoglikat inte hade bättre effekt än placebo på astmasymtom och behov av luftrörsvidgande medicin hos barn 1–4 år gamla med måttlig astma [26].

Kromoglikat verkar inte heller kunna förebygga astma vid akuta luftvägsinfektioner hos barn. Preparatet hade visserligen gynnsam effekt på astmasymtom, antal symtomfria dagar och på astmans totala svårighetsgrad hos förskolebarn, men förhindrade inte astma vid övre luftvägsinfektioner [7]. Fyndet stämmer väl med kromoglikats brist på effekt hos spädbarn och småbarn vars astma oftast är infektionsutlöst.

Kromoglikat har jämförts med andra läkemedel i olika undersökningar och kromoglikat gav bättre symtomkontroll än terbutalin [23] och ketotifen (ett läkemedel som inte används i Sverige) även om skillnaden inte var så stor [8]. Påpekas bör att barnen i denna undersökning också tilläts fortsätta med inhalationskortison och att den använda kromoglikatdosen var relativt låg.

Kromoglikatets effekt har som regel varit underlägsen inhalationssteroiders även om den varit signifikant bättre än placebo. Till exempel var betametason i inhalationsform effektivare än kromoglikat, som i sin tur var klart bättre än placebo [14]. Det bör dock påpekas att barnen, som valdes ut till denna undersökning primärt hade uppfattats svara dåligt på kromoglikatbehandling. En jämförelse med flutikason gav likartat resultat [18]. Beklometason i inhalationsform var överlägset kromoglikat för

att förhindra virusutlösta astmaepisoder hos förskolebarn [9], vilket stämmer med tidigare nämnda iakttagelser att kromoglikat inte förhindrar infektionsutlöst astma.

I en undersökning av barn med lindrig–måttlig astma fann man dock att kombinationen av kromoglikat och terbutalin effektivt kunde ersätta inhalationskortison i låg dos, 200 µm per dygn [16]. I denna undersökning hade kromoglikat en bättre effekt än placebo på astmans svårighetsgrad och medicinering vid behov.

Den använda doseringen av kromoglikat liksom sättet att inhalera detta läkemedel har varierat i olika studier. I en undersökning hos barn och vuxna [3], liksom i en delstudie hos barn [22], fann forskarna att patienter som var välkontrollerade under behandling med kromoglikat i högre dos, inhalerat med pulverinhalator, också svarade på lägre dos som togs med hjälp av dosaerosol.

Behandling av vuxna

Flertalet studier på vuxna med astma har utförts tidigt på 70-talet. I en av de första undersöktes effekter av ett års behandling av 100 patienter med svår icke-allergisk och allergisk astma (Tabell 2) [5]. Behandlingssvikt var mindre vanlig hos dem som behandlades med kromoglikat än med isoprenalin eller placebo. Det fanns ingen skillnad i svar på behandling mellan de med allergisk och icke-allergisk astma.

Barn och vuxna med både allergisk, icke-allergisk och så kallad blandastma behandlades i en fyra veckors cross-overstudie där 77 procent av patienterna förbättrades under kromoglikatperioden mot 38 procent med placebo [2]. Effekten var bättre hos patienterna med tidig astmadebut vilket kan tolkas som en effekt på den allergiska astmakomponenten då allergisk astma är vanligare hos yngre. I en annan studie omfattande patienter med underbehandlad astma och kraftigt nedsatt lungfunktion inkluderades sannolikt många ex-rökare [17], dock uteslöts patienter med emfysem. Tre månaders behandling med kromoglikat gav klara förbättringar av symtom, hosta och mindre användning av vid-behovsmedicinering jämfört med placebo.

Olika beredningsformer av kromoglikat har också jämförts. I en undersökning inkluderades patienter som var välkontrollerade på kromoglikat i pulverform [3]. Efter byte till placebo inväntade man under fyra veckor tecken på försämring. De patienter som försämrades i sin astma inkluderades i en tio veckor lång behandling där kromoglikat i dosaerosol 2 mg x 4 jämfördes med placebo. Även dosaerosolen gav en förbättring av de variabler som studerades.

Den största multicenterstudien omfattar 397 patienter med otillräckligt kontrollerad astma och behandlade endast med bronkdilaterande läkemedel [10]. Tillägg av kromoglikatpulver 20 mg x 4 eller aerosol 2 mg x 4 under 10–12 månaders behandling förbättrade symtomen och ledde till mindre försämring samt störningar i daglig aktivitet än placebo.

En studie jämförde kromoglikat med inhalationssteroid i form av beklometason hos 37 vuxna personer med lindrig till medelsvår astma [11]. Den kliniska förbättringen var signifikant hos båda behandlingsgrupperna, liksom minskningen i medicinering vid behov. Inte heller den generella bedömningen av astmakontroll och astmans svårighetsgrad visade någon skillnad mellan de båda behandlingarna. Tyvärr är detta den enda jämförande studien hos vuxna där kliniska resultatmått har studerats, dock är patientantalet lågt och behandlingstiden kort. I en annan undersökning där man studerade lungfunktion och bronkiell hyperreaktivitet som effektmått fann man att 400 µg beklometason var överlägset kromoglikat i låg dos, 2 mg x 4 [25].

Kromoglikat har också jämförts med salmeterol, en långverkande beta-2-agonist, under åtta veckor hos 134 vuxna patienter med astma [4]. Båda behandlingarna resulterade i mindre symtom samt minskad användning av bronkvidgande medel. Användningen av salbutamol vid behov var signifikant större hos personer behandlade med kromoglikat än hos dem som fick salmeterol. En bättre effekt av salmeterol på lungfunktionen noterades som inte är överraskande eftersom kromoglikat saknar bronkvidgande effekt. Dock uppfyller inte denna studie våra krav pga den korta studietiden. Att studien rapporteras beror på att det är den enda undersökning som jämfört kromoglikat med långtidsverkande beta-2-agonist.

Sammanfattning

Kromoglikat har i ett flertal undersökningar visat sig ha en gynnsam effekt, främst vid lindrig-måttlig astma hos såväl barn som vuxna. Effekten är i vissa studier bättre hos personer med astmadebut tidigt i livet. Ett undantag är astma hos späda och små barn där flera undersökningar visat dålig effekt. Kromoglikat tycks inte heller förebygga de infektionsutlösta astmaattacker som hos de minsta barnen är den vanligaste astmatypen. Det finns inga belägg för att kromoglikat skulle ha en mer gynnsam effekt vid allergisk astma jämfört med astma där allergi inte kan påvisas.

Inhalationssteroider har i de flesta studier en bättre effekt än kromoglikat, vilket har lett till att kromoglikat på senare tid använts allt mindre i förebyggande behandling. Några studier hos barn och vuxna med lindrigare astma talar dock för att kromoglikat kan ersätta låga doser av kortison för inhalation.

Även hos patienter med lindrig astma där kromoglikat kunde vara ett behandlingsalternativ har denna behandling alltmer kommit att ersättas av låga doser av inhalationssteroid. En av orsakerna till detta kan vara bekvämlighet då inhalationskortison kan doseras en gång om dagen medan kromoglikat behöver ges 3–4 gånger dagligen. Vidare har många patienter upplevt visst obehag av att inhalera den stora mängd pulver respektive sprayvätska som kromoglikatbehandling innebär. Slutligen har risken för biverkningar vid låga doser av kortikosteroider för inhalation ansetts vara liten.

Behov av forskning

Kombinerad behandling med kromoglikat och leukotrienantagonister har ännu inte studerats men en sådan behandling vore intressant att jämföra med inhalationskortison.

Tabell 1 Behandling med kromoglikat vid astma hos barn.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Berman, 1975	1	RCT, DB cross-over, multicenter	276 barn 5–17 år, några >17. 2/3 pojkar. Svår perenn astma. Steroidbeh barn inkluderades om stabil steroiddos. 83 klara inte detta, exkluderades 4 föll bort av andra skäl. 189 barn återstod varav 48 steroidbeh	DSCG eller placebo som tillägg till annan behandling inkl steroid i konstant dos. 12 v försöksperiod, 2 v baseline, 4 v aktiv beh/placebo, 2 v wash-out, 4 v aktiv beh/placebo. DSCG-dos 20 mg x 4
Blumenthal, 1988	3	RCT, DB, multicenter	Barn och vuxna, 8–58 år. Pat som var välkontrollerade under DSCG-beh. valdes ut. Av 155 utvalda kvalificerade 93, 83 fullföljde	Initialt aktiv DSCG-beh x 4 i minst 2 v. Därefter placebo i 4 v. Pat, som försämrades sign under placebo valdes ut och randomiserades för jämförelse DSCG 2 mg x 4 med dosaerosol eller placebo i 10 v
Cogswell, 1985	7	RCT, DB, cross-over	27 förskolebarn, 14 pojkar, 13 flickor. Bortfall 6 barn men resultat från 24 anv för statistik. Medelålder vid start 2 år 9 mån. Majoriteten atopiker med astma som föranlett sjhård	DSCG med nebulisator 20 mg x 4 eller placebo 1 mån baseline, sedan behandl 6 + 6 mån
Croce, 1995	8	RCT, DB, multicenter	126 pat måttl astma 6–25 år, medel 11,5. Bortfall 12, 114 randomiserade. Pat tilläts fortsätta med inhalationssteroider i oförändrad dos	Jämförelse mellan ketotifen och DSCG. Efter 1 mån run in randomisering till 3 behgrp, I 1: DSCG dosaerosol 10 mg x 4 första veckan sedan 5 mg x 4 (n=39), I 2: Ketotifen (n=39) eller K: placebo (n = 36), 3 mån

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtomscore Rescue Patient- eller föräldra- evaluering av beh. period	DSCG bättre än placebo för hosta, wheeze, andfåddhet, totalscore, rescuebehov och preferenser	
Symtomscore Vb medicin	DSCG bättre för hosta, andfåddhet, totalscore och behov av rescue	Urval tveksamt! Barn och vuxna. Kort beh.tid. Syftet med undersökn var att visa att responders kunde ta DSCG med dosaerosol
Anfallsfrekv Symtomscore Rescuemed Vårdtid sjukhus Akutbesök	DSCG bättre än placebo för natthosta, dagl aktivitet, antal symptomfria dagar och totalscore. Ingen skillnad vårddagar eller wheeze score efter ÖLI	Relativt få barn men lång observationstid. DSCG förebygger inte astma vid ÖLI
Symtomscore Vb medicin	DSCG bättre än ketotifen och placebo men rätt små skillnader. Mån 2 sign för nattsymtom och morgontäthet, mån 3 lägre astmascore dagtid och mindre rescued	Pat tilläts forts. inhal steroid, fler i DSCG-grp (11) och placebogrp (12) än ketotifengrp (5). Rel liten DSCG-dos. Stor åldersspridning

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
De Baets, 1998	9	RCT, DB, cross-over	15 förskolebarn 43–66 mån median 56 mån. Alla neg allergiutredning, wheezingepisoder endast virusutlösta, men frekventa. 5 barn hade förhöjt IgE	DSCG 10 mg x 3 eller BDB inhal 100 µg x 3 i 2 mån. Efter wash-out 2 v byte av läkemedel
Furfaro, 1994	12	RCT, DB	Spädbarn, 4–12 mån med "persistant wheezing". 37 barn randomiserade, 6 föll bort. Två grupper, ingen skillnad i baseline mellan dessa	I: DSCG 40 mg x 3 (n=16) K: placebo med nebulisator (n=15). Behtid 6 v. Inkludering efter 3 v obs med rescuemedicin
Hiller, 1975	14	RCT, DB, cross-over	11 barn, medel 11 år, 9 pojkar, 2 flickor. Svår perenn astma, 7 tid system steroidbeh. Dålig effekt av tidigare DSCG-beh	Betametason i inhal 200 µg x 4 eller DSCG 20 mg x 4. 1 mån placebo 4 mån beh med byte varje mån
König, 1996	15	Retro-spektiv	175 barn, medelålder vid start 6,5 år. Följda 2,2–16,8 år, medel 8,4 år. Barnen indelade i lindrig, måttlig och svår astma. End-of-study-enkät + spirometri vid obs.tidens slut	Barnen behandlade strikt efter international guidelines, de med lindrig astma fick endast bronkdilaterare vid behov, måttl astma fick DSCG och svår astma inhalationssteroider

Effektmått	Resultat	Kommentar
Anfallsfrekvens	BDP-beh resulterade i färre wheezingepisoder än under DSCG-behandl ($p < 0,005$)	Små grupper, låg power. Regelbunden beh med adrenerga läkemedel kan ha gett upphov till inklusion av barn med symtom mellan episoderna
Symtomscore Lungfunktion	Ingen skillnad i symtomscore eller lungfunktion. Efter stratifiering ingen skillnad mellan barn under eller över 8 mån. DSCG inte bättre än placebo	Diagnos wheezing. Ingen allergiutredning, i övr väl utredda barn
Symtomscore	DSCG bättre än placebo men sämre än beta. Astmascore placebo 3,93, DSCG 2,91, beta-metason 1,45	Endast 11 barn varav 2 inte klarade run-in. Urval barn som inte svarat på DSCG Trots detta sign effekt av DSCG jmf placebo, $p < 0,005$
Anfallsfrekvens Symtomscore Akutbesök Frånvaro skola/dagis	Symtomfrekvens, oplan läkarbesök, sjuvård och missade skoldagar minskade sign för dem som fick antiinfl beh (DSCG eller steroid) jmf med enbart bronkdil. DSCG bättre än bronkdil för symtom och vård dagar	Unik långtidsstudie med relevanta resultatmått. Dock retrospektiv och stor risk för bias avseende selektion och utvärdering

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Petersen, 1996	16	RCT, DB, multicenter	68 barn 5–15 år, mild–måttlig astma, beh. med inh. steroid, bud eller BDB 200 µg/dygn. 63 randomiserades efter baseline, ett föll bort	Under 2 v baseline fortsatt beh med inhal steroid. Sedan I: DSCG 10 mg x 3 tills med terb 0,5 mg x 3 (n = 30), alternativt K: placebo + terb (n = 32). Den dagliga steroiddosen reducerades med 50 µg/vecka under 4 veckor. Beh tid 12 v
Price, 1995	18	RCT, multicenter	225 barn 4–12 år, medel 8. 37 föll bort under behandl. perioden. Tidigare inte beh med inhal. steroider eller DSCG	Öppen jämförelse mellan I 1: DSCG 20 mg x 4 (n = 115) och I 2: FP 50 µg x 2 (n = 110). Efter baseline 2 v behandl 8 v
Reijonen, 1998	19	RCT	100 barn <24 mån, (1–23 mån, median 10 mån), sjukhusvård för wheezing (akut bronkiolit) = "index-episod". 88 barn deltog i 1-årsuppföljningen	Randomiserade till I 1: DSCG (n = 34), 20 mg x 4 första 8 v, 20 mg x 3 följande 8 v, I 2: BUD (n = 34), 500 µg x 2 första 8 v, 250 µg x 2 följande 8 v eller K: ingen beh (n = 32). Efter de första 16 v gavs astmabehandl v.b. Kontroller skedde 1,5, 4, 8 och 12 mån efter indexepisoden (inte blindade)

Effektmått	Resultat	Kommentar
Bortfall pga behandl. svikt Anfallsfrekvens Symtomscore Vb medicin	1 pat föll bort i DSCG-grupp pga astma mot 11 i placebogrp. Sign skilln astmascore och vb medicin	DSCG + terbutalin substituerade effektivt beh med inhal steroid
Anfallsfrekvens Symtomscore Vb medicin	Båda grp förbättrade jmf med baseline. Under baseline medianvärde för symtomfria dagar 15%, nätter 45%. Under beh m FP 84% symtomfria dagar, d.o nätter 95%. Under DSCG-beh 62% symtomfria dagar, nätter 84% FP sign bättre än DSCG vissa perioder vad gäller symtomfrihet. 37 barn avbröt behperioden, 11 FP, 26 DSCG	Ingen placebokontroll. Kort behtid. Man noterar fortsatt förbättring under sista obsperioden. FP bättre än DSCG som dock hade sign effekt
Anfallsfrekvens	45% av barnen i DSCG-gruppen, 42% i BUD-gruppen och 61% i kontrollgruppen fick astmadiagnos (ytterligare 2 wheezingperioder under uppföljntid). Skilln inte statistiskt signifikant	Tidig antiinflamm behandl (DSCG eller BUD) efter wheezingepisod minskar inte signifikant förekomsten av astma under en 1-årsperiod efteråt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Selcow, 1989	22	RCT, multicenter	Barn 8–20 år, väl-kontrollerade under DSCG-beh. 40 valdes ut, 32 randomiserades, 23 pojkar, 9 flickor. 31 fullföljde	Se Blumenthal 1988
Shapiro, 1988	23	RCT, DB, cross-over	27 barn, 6–12 år, 15 pojkar, 12 flickor med mild–måttl astma. Från början 31 barn, bortfall 4	DSCG 20 mg x 3, terb 0,1 mg/kg (max 4 mg) x 3 eller komb av dessa. 3 behandl.omgångar á 8 v i randomiserad ordning
Silverman, 1972	24	RCT, DB	62 barn, medel 8 år, med perenn astma, inte tidigare behandlade med DSCG eller steroid valdes ut. 9 barn föll bort, återstod 53	I: DSCG 20 mg x 4 + isoprenalin 0., mg x 4 (24) K: (29) fick placebo + isoprenalin i samma dos. Efter randomisering och 2 v run in gavs beh under 1 år
Tasche, 1997	26	RCT, multicenter	218 barn 1–4 år måttlig astma. Måttl astma fördefinierat. 151 all-mänläk. sände ut 2 855 frågeformulär till kända astmabarn. 553 måttl astma, 449 in bjöds delta, 232 startade, 218 randomiserades i block om 6, stratifierade för ålder. 167 fullföljde	Efter 1 mån baseline 5 mån beh, I: DSCG 10 mg x 3 (109), K: placebo x 3 (109). Beh gavs m dosaerosol, spacer (aerochamber) och ansiktsmask. Vb medicin under baseline och beh

BDP = beklometason, BUD = budesonid, DSCG = kromoglikat, FP = flutikason,

I = interventionsgrupp, K = kontrollgrupp, Rescue = vid-behovs-medicinering,

Terb = terbutalin

Effektmått	Resultat	Kommentar
Se Blumenthal 1988	DSCG bättre för andfåddhet, totalscore och behov av vb med	Delstudie barn av Blumenthal. Oklarheter vad gäller urval och behandlingstid
Symtomscore Vb medicin	Bäst symtomkontroll m DSCG, ensamt eller tillsammans m terb. Sign mindre hosta med DSCG än terb	Liten studie. Randomisering inte beskriven
Symtomscore Bortfallsfrekvens efter "criteria for failure"	71% i behgrp välkontrollerade mot 24% i placebogrp där 76% föll bort pga dålig astmakontroll ($p < 0,0001$)	Barnen uppfattades ha "svår" astma, dock aldrig steroid eller DSCG-beh. Primärt effektmått terapi-svikt. Därför svårt att jämföra övr effektmått
Symtomfria dagar Astmascore Vb medicin	Ingen skillnad mellan DSCG och placebo	Mycket stort bortfall fram till randomisering. Därefter likvärdiga grupper. Inga uppgifter om atopi. Dosering med använd spacer?

Tabell 2 Behandling med kromoglikat vid astma hos vuxna.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientmaterial	Intervention
Bernstein, 1972	2	RCT, DB, cross-over	252 pat. 5–73 år, krav symtom i 2 mån	20 mg DSCG x 4 1 v baseline 8 v
Blumenthal, 1988	3	RCT, DB, multicenter	155 startade, 10 exl från analys, 84 avslutade studien ålder 8–60 astma-kontroll med kaps och beta-2 vb	DSCG 20 mg x 4 åtföljd av placebo 4v. Om FEV ₁ >15%, 25% PEF eller score >14, då till 10 v beh DSCG MDI eller placebo dubbelblint 10 v
Brompton Hospital/ Medical Research Council Collaborative Trial, 1972	5	RCT, DB	103 pat, >15 år, pip de flesta nätter, symt 80 fullföljde	DSCG enbart, DSCG + isopr isopr enbart, placebo 8 v. samma dos, därefter minskning med bib kontrol. Analys efter ett år
Chan-Yeung, 1971	6	RCT, DB, cross-over	31 inkl, 22 fullföljde	4 v run-in, 4 v placebo eller 4 v DSCG 20 mg x 4
Eigen, 1987	10	RCT, DB, multitcenter	397 pat med astma, 5–63 år, 208 män	a) Beta-2 b) Metylxantin med eller utan beta-2. Därfter randomiserade till DSCG utan pulver 20 mg x 4, DSCG MDI 2 mg x 4 eller placebo. 2 mån baseline, 10–12 mån beh

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtompöäng och läkarbedömning i behandlingsgrupp	Alla symtompöäng + läkarbedömning bättre	Relativt kort. Inte definierad
Astmasvårighetsgrad symtom: hosta, pip, andfåddhet, sömnproblem, aktivitet extra medicin	Svårighetsgrad, andfåddhet och beta-2 minskade	Bra studie
Terapisvikt akuta attack inadek. kontroll, Ingen förbättring reducerad dos efter 8 v hos hälften, FEV ₁	Efter 4 v sig diff mellan DSCG och DSCG + isopr och placebo i symtom	Astma inte definierad svår design, små grupper Långtidsstudie
Symtompöäng, – hosta dag och natt	Förbättring för symtom dag och natt, hosta	Liten grupp, bra effektmått
Dagbok med astma-svårighetsgrad, sömnstörning, påverkan på daglig aktivitet, vb medicin	Förbättring av astma-svårighetsgrad, dagar med störd aktivitet samt pat. bedömning Färre dagar med exacerbationer	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 fortsättning

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patientmaterial	Intervention
Gebbie, 1972	13	RCT, cross-over 8 center	117 astma, 6 m pip, obstr beh. 20% rev, 58 steroidbeh. Också pat med KB	3 v DSCG och 3 v plac. 20 mg x 4
Petty, 1989	17	RCT, DB	68 astma, 18–76 år 40–70% FEV ₁ % predik. revers 15%, rök ex >1 år Beh med bronkdil, inte ster	12 v DSCG neb 2ml 1% lösning eller DSCG-pulver 20 mg eller pulver placebo 16 v
Rubin, 1983	20	RCT, DB	31 astma 12–53 år FEV ₁ 15% rev, ATS diagn 25 teof, 19 salb, 9 BDP	6 v DSCG 1 mg x 4 eller placebo
Schwartz, 1996	21	RCT, DB 12 center	306 astma, 18–70år, 85% allergiker, bara teof och beta-2 Inkl 15% revers, dag och nattsymt i 7/14 d	2 v run-in efter detta bara beta-2-ag tillåtet, 2 v baseline, 8 v beh och 2 v wash out. 14 v NS 4 mg x 4 (103) eller DSCG 2 mg x 4 (104) eller placebo (99)

BDP = beklometason, DSCG = kromogklikat, KB = Kronisk bronkit,

NS = Nedocromil Sodium, Salm = salmeterol

Effektmått	Resultat	Kommentar
9 besök med detal diary card	Symtompoäng för dag och natt pip, dyspne, hosta akut attack förbättrades	Kort studie
Svårighetsgrad 0–4 dyspne. Trånghet, pip, hosta. Pat bed. av effektivitet	Astmasvårgrad och hosta bättre dag och natt Minskad DSCG-beh. beta-2	Bortfall redovisat
Symtompoäng dyspné, sömn anv beta-2, pat bed	Dyspné i vila och anstr.sömn anv av beta-2, pat bed DSCG bättre än placebo	Ngt kort studie, få patienter
Symt morgon och kväll, hosta, natt-astma samt beta-2 Efter 8 v effektivbed av pat	Borttagning av baseline gav mer symt ökad beta-2- Båda aktiva beh gav sign förb Bortvaro skola/ jobb DSCG bättre än placebo bed pat effekt. DSCG bättre än placebo	Välbeskrivet bortfall. 13 pat, 10 i plac grupp Biverkningar beskrivna

Referenser

1. Berman BA, Fenton MM, Girsh LS, Haddad ZH, Sellars WA, Strem EL et al. Cromolyn sodium in the treatment of children with severe, perennial asthma. *Pediatrics* 1975;55:621-29.
2. Bernstein IL, Siegel SC, Brandon ML, Brown EB, Evans RR, Feinberg AR et al. A controlled study of cromolyn sodium sponsored by the Drug Committee of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1972;50:235-45.
3. Blumenthal MN, Selcow J, Spector S, Zeiger RS, Mellon M. A multicenter evaluation of the clinical benefits of cromolyn sodium aerosol by metered dose inhaler in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:681-87.
4. Bousquet J, Aubert B, Bons J in association with French study group. Comparison of salmeterol with sodium cromoglycate in the treatment of adult asthma. *Ann Allergy Asthma Immunology* 1996; 76:180-94.
5. Brompton Hospital-Medical Research Council Collaborative Trial. Long-term study of disodium cromoglycate in treatment of severe extrinsic and intrinsic bronchial asthma. *BMJ* 1972;4:383-88.
6. Chan-Yeung M, Morton J, Grzybowski S. A double-blind trial of disodium cromoglycate (Intal) in the treatment of bronchial asthma. *Can Med Assoc J* 1971;105: 827-31.
7. Cogswell JJ, Simpkins MJ. Nebulised sodium cromoglycate in recurrently wheezy preschool children. *Arch Dis Child* 1985; 60:736-38.
8. Croce J, Negreiros EB, Mazzei JA, Isturiz G. A double-blind, placebo-controlled comparison of sodium cromoglycate and ketotifen in the treatment of childhood asthma. *Allergy* 1995;50:524-27.
9. De Baets F, Van Daele S, Franckx H, Vinaimont F. Inhaled steroids compared with sodium cromoglycate in preschool children with episodic viral wheeze. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:361-66.
10. Eigen H, Reich JJ, Dahl R, Del Bufal C, Fasano L, Gunella G et al. Evaluation of the addition of cromolyn sodium to bronchodilator maintenance management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:612-21.
11. Faurschou P, Bing J, Edman G, Engel AM. Comparison between sodium cromoglycate (MDI: metered-dose inhaler) and beclomethasone dipropionate (MDI) in treatment of adult patients with mild to moderate bronchial asthma. A double-blind, double-dummy randomised, parallel-group study. *Allergy* 1994;49:659-63.
12. Furfaro S, Spier S, Drblik SP, Turgeon JP, Robert M. Efficacy of cromoglycate in persistently wheezing infants. *Arch Dis Child* 1994;71:331-34.
13. Gebbie T, Harris EA, O'Donnell TV, Spears GF. Multicentre, short-term therapeutic trial of sodium cromoglycate, with and without prednisone, in adults with asthma. *BMJ* 1972;4:576-80.
14. Hiller EJ, Miller AA. Betamethasone 17 valerate aerosol and disodium cromoglycate in severe childhood asthma. *Br J Dis Chest* 1975;69:103-06.

15. König P, Shaffer J. The effect of drug therapy on long-term outcome of childhood asthma: a possible preview of the international guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1103-11.
16. Petersen W, Karup-Pedersen F, Friis B, Howitz P, Nielsen F, Stromquist LH. Sodium cromoglycate as a replacement for inhaled corticosteroids in mild-to-moderate childhood asthma. *Allergy* 1996;51:870-75.
17. Petty TL, Rollins DR, Christopher K, Good JT, Oakley R. Cromolyn sodium is effective in adult chronic asthmatics *Am Rev Respir Dis* 1989;139:694-701.
18. Price JF, Weller PH. Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglycate for the treatment of childhood asthma (an open parallel group study). *Respir Med* 1995;89:363-68.
19. Reijonen TM, Korppi M. One-year follow-up of young children hospitalized for wheezing: the influence of early anti-inflammatory therapy and risk factors for subsequent wheezing and asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:113-19.
20. Rubin AE, Alroy G, Spitzer S. The treatment of asthma in adults using sodium cromoglycate pressurized aerosol: a double-blind controlled trial *Curr Med Res Opin* 1983;8:553-58.
21. Schwartz HJ, Blumenthal M, Brady R, Braun S, Lockey R, Myers D et al. A comparative study of the clinical efficacy of nedocromil sodium and placebo. How does cromolyn sodium compare as an active control treatment? *Chest* 1996;109:945-52.
22. Selcow JE, Mendelson MD, Rosen JP. Clinical benefits of cromolyn sodium aerosol (MDI) in the treatment of asthma in children. *Ann Allergy* 1989;62:195-99.
23. Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE, Sharpe MJ, Menendez R, Bierman CW. Double-blind evaluation of nebulized cromolyn, terbutaline, and the combination for childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:449-54.
24. Silverman M, Connolly NM, Balfour-Lynn L, Godfrey S. Long-term trial of disodium cromoglycate and isoprenaline in children with asthma. *BMJ* 1972;3:378-81.
25. Svendsen UG, Frølund L, Madsen F, Nielsen NH, Holstein-Rathlou NH, Weeke B. A comparison of the effect of sodium cromoglycate and beclamethasone dipropionate on pulmonary function and bronchial hyperreactivity in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:68-74.
26. Tasche MJ, van der Wouden JC, Uijen JH, Ponsioen BP, Bernsen RM, van Suijlekom-Smit LW, de Jongste JC. Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1-4-year-old children with moderate asthma. *Lancet* 1997;350:1060-64.

2.14 Antileukotriener

Slutsatser

- Antileukotriener minskar anfallsfrekvens och användning av beta-2-agonister och förbättrar hälsorelaterad livskvalitet vid lindrig och medelsvår astma (1).
- Behandling med antileukotriener har mindre effekt än behandling med inhalationssteroider vid astma hos vuxna (2).
- Antileukotriener har en liten, men additiv effekt vid tillägg till inhalationssteroider vid behandling av astma hos vuxna (1).
- Underlaget är bristfälligt för behandling av astma hos yngre barn (4) och underlag saknas för patienter med KOL (4).

Bakgrund

Antileukotriener är en grupp mediatorer, biologiskt verksamma substanser, vars effekter upptäcktes under 60-talet. En forskargrupp vid Karolinska Institutet beskrev under slutet av 70-talet deras kemiska uppbyggnad och metabolism i detalj, vilket belönades med Nobelpriset.

Leukotriener förmedlar flera effekter av den allergiska astmatiska inflammationen; sammandragning av glatt muskulatur, ökad kärlgenomsläpplighet, ökad slemhinnesvullnad, slemsekretion, ansamling av inflammatoriska celler och tillväxt av glatt muskulatur. Flera av dessa utgör karakteristiska drag i astmasjukdomen, varför leukotriener föreslagits som viktiga mediatorsubstanser vid astma. Det är fortfarande oklart hur stor roll leukotriener spelar hos den enskilde patienten, men den är sannolikt individuellt och genetiskt betingad. Syntesen av substanser som hämmar leukotrienernas effekt har ökat insikten om deras roll vid olika typer av astma.

Två typer av substanser med antileukotrieneffekt har utvecklats baserade på kunskaper om leukotrienernas metabolism. Den första gruppen är 5-

lipoxigenashämmare som leder till minskad produktion av leukotriener. Den andra är receptorantagonister som förhindrar bindning av leukotriener till receptorer (mottagare) i vävnader. Två leukotrienreceptorer, cysLT-1 och 2, är beskrivna. De antagonister som har utvecklats binder sig till cysLT-1 receptor. I begreppet antileukotriener inkluderar vi både hämmare och receptorantagonister.

Leukotrienreceptorantagonister finns i tablettform och utgör de första nya läkemedlen mot astma på över 20 år. Antileukotriener har undersökts i flera modeller av astma. De kan förebygga luftrörssammandragning orsakad av ansträngning, allergener, kall luft, acetylsalicylsyra och svaveldioxid. Hos patienter med acetylsalicylsyrekänslig astma har antileukotriener visat sig ha gynnsam effekt. Den skyddande effekten vid astma orsakad av andra stimuli t ex allergen är mycket varierande från nästan komplett skydd hos vissa personer till inget alls hos andra [11].

Antileukotriener vidgar luftrören hos patienter med luftrörssammandragning, dock inte lika effektivt som de traditionella bronkvidgande preparaten, beta-2-agonister. Den bronkvidgande effekten är visad i långtidsstudier på patienter med lindrig och måttlig astma. Ett antal studier som har undersökt den eventuella inflammationshämmande effekten av antileukotriener, har funnit en minskning av antalet eosinofila celler (vita blodkroppar, vars ansamling är karakteristisk för astma) i perifert blod och upphostningsprover från astmatiska luftrör [9,10].

Fyra preparat är registrerade i olika delar av världen; leukotriensynteshämmaren zileuton finns endast i USA; leukotrienreceptorantagonisterna pranlukast endast i Japan, zafirlukast i USA och flera andra länder inklusive Finland. Montelukast är det enda preparatet som är godkänt i Sverige (sedan 1998). I följande översikt diskuteras endast montelukast.

Kliniska studier med dessa preparat har initialt genomförts på den nordamerikanska kontinenten under 90-talet. Patienter med astma som ingick i dessa studier skiljer sig ofta från dem som är behandlade enligt europeisk-svensk behandlingstradition. Detta i den bemärkelse att den svårighetsgrad av astma skulle, enligt europeiska riktlinjer, föranleda behandling med inhalationssteroider. Dock är undersökningarna stora

och moderna multicenterstudier som oftast uppfyller de kvalitetskrav som vi har ställt.

Metod

Vi har sökt i Medline med sökord ”explode, lung diseases, or asthma” mot leukotriener samt RCT fram till 1 dec 1999 och även för hand sökt efter artiklar publicerade under 1999. I den slutliga granskningen eftersträvade vi att inkludera endast randomiserade och kontrollerade studier av personer med astma eller KOL och som varade minst tre månader. Vi krävde också att effekten av den studerade behandlingen skulle redovisas med mått som är viktiga för personen med astma eller KOL såsom livskvalitet, symtom, försämringar i sjukdomen eller dödlighet.

Resultat

Antileukotriener jämfört med placebo

I en stor 12-veckors multicenterstudie har behandling med montelukast 10 mg dagligen visat bättre effekt på symtom, medicinering vid behov, nattuppvaknanden, hälsorelaterad livskvalitet, antal astmaförsämringar och antal dagar med god astmakontroll än behandling med placebo (Tabell 1) [10]. Studien inkluderade även yngre patienter, mellan 15 och 18 år.

Jämförelse med inhalationssteroider

Tre studier har publicerats som inkluderade behandling med inhalationssteroider. I en jämförande 12-veckors studie fann författarna förbättring hos både montelukast- och inhalationsteroidbehandlade patienter avseende symtom dagtid, livskvalitet i fyra domäner (aktivitet, symtom, känslor och miljö) jämfört med placebo (Tabell 1) [8]. Färre nattliga uppvaknanden och astmaattacker, samt ökat antal dagar med god astmakontroll och mindre astmaförsämringar noterades i båda behandlingsgrupperna jämfört med placebo. Dock var förändringarna i genomsnitt större hos de patienter som behandlades med inhalationssteroider än hos de montelukastbehandlade. Antalet dagar med astmaförsämringar var signifikant färre och dagar med god kontroll fler hos de som fick inhalationssteroid jämfört med de som behandlades med montelukast. I denna

studie undersökte man också fördelning av kliniskt svar på behandlingen och fann liknande fördelningar i båda behandlingsgrupperna.

I ytterligare en aktuell studie rapporteras att montelukast 10 mg har additiv effekt som tillägg till inhalationssteroid hos otillräckligt symptomkontrollerade patienter [5]. Tillägg av montelukast till inhalationssteroiden minskade astmasymtom dagtid och nattuppvaknanden jämfört med dem som fick endast inhalationssteroid. Dessutom var antal dagar med astmaförsämring och antalet astmaattacker färre. Tilläggs effekten var inte särskild stor men inte heller oväntad då man tidigare visat att orala steroider inte har effekt på leukotrienproduktion [2].

Den steroidsparande effekten har bekräftats i en studie där man avsåg att minska inhalationssteroiderna [7]. Redan optimering av behandlingen före randomiseringen tillät en minskning av dosen av inhalationssteroid med 37 procent med bibehållen klinisk stabilitet. Under behandlingsperioden minskades dosen av inhalationssteroid med ytterligare 47 procent i gruppen som fick tillägg av montelukast mot 30 procent i gruppen som fick placebo.

Antileukotriener och NSAID-utlöst astma

Vuxna patienter med astma och överkänslighet mot acetylsalicylsyra och andra antiinflammatoriska preparat med samma verkningsmekanism (NSAID – non steroid antiinflammatory drug) utgör en speciell grupp bland patienter med astma. Dessa patienter frisätter mer leukotriener jämfört med andra personer med astma och provokation med acetylsalicylsyra ger högre produktion av dessa mediatorer. Det är därför logiskt att pröva att behandla deras astma med antileukotriener. Hos patienter med acetylsalicylsyrakänslig astma behandlade med inhalationssteroider leder tillägg av antileukotriener till förbättrad lungfunktion [1]. Det saknas dock data avseende symptom, livskvalitet eller försämringsgrad för denna patientgrupp.

Antileukotriener för ansträngningsutlöst bronkobstruktion

Flera studier hos barn och vuxna visar att antileukotriener skyddar mot ansträngningsutlöst bronkobstruktion. I en 12-veckors studie på 110

patienter med lindrig astma och ansträngningsutlöst bronkobstruktion gav montelukast 10 mg signifikant bättre skydd än placebo [6]. Fynden har bekräftats hos barn 6–14 år behandlade med 5 mg x 1 montelukast i två dagar och ansträngningsprovokation 20–24 timmar efter sista tabletten [3]. Montelukast har också visat bättre skyddseffekt än långtidsverkande beta-2-stimuleraren salmeterol [13]. Initialt är effekten likvärdig men en tolerans för salmeterol utvecklar sig efter 4–8 veckor, i likhet med andra studier.

Behandling av barn med astma

Det finns endast en studie som är utförd på renodlad grupp av barn med astma. Denna studie uppfyller inte våra uppställda kriterier och är därför inte inkluderad i evidenstabellen [4]. Förutom den korta behandlingstiden på åtta veckor används lungfunktion som effektmått, dock har astmasymtom på dagtid och användning av beta-2-stimulerare studerats. De två tidigare nämnda studierna inkluderade dock äldre barn, mer än 12 respektive 15 år gamla, och resultat och slutsatser gäller även denna population (proportion av ungdomar i dessa studier är dock oklar) [5,8,10].

Biverkningar

Montelukast har uppvisat endast få och ofarliga biverkningar, främst i form av huvudvärk och magvärk. Alla i evidenstabeller redovisade studier undersökte biverkningar, inklusive leverprover. Biverkningarna var lika till typ och antal i både montelukast- och placebogrupperna.

Efter introduktion av antileukotriener på marknaden har flera fall av Churg-Strauss' syndrom rapporterats. Detta är en generellt spridd eosinfil inflammation i kärlväggarna som ofta omfattar medelsvår till svår astma. Problemet med Churg-Strauss' syndrom uppstod när preparaten började användas på patienter med svår, oral steroidkrävande astma. Cirka 30 fall har rapporterats. Uppkomsten av Churg-Strauss' är inte preparat- eller klassspecifik. Det anses att syndromet synliggörs genom försök att minska behandling med orala steroider [12]. Förekomsten av detta syndrom i befolkningen är extremt låg men dock vanligare hos personer med astma. På grund av den höga förekomsten av syndromet hos steroidbehandlade patienter med astma bör försiktighet med behandlingen råda vid svårt sjuka patienter.

Sammanfattning

Antileukotriener utgör en ny grupp av läkemedel för behandling av astma. Stora och välgjorda studier visar gynnsam effekt vid behandling av lindrig och medelsvår astma. I kombination med inhalationssteroider finns en additiv effekt som också tillåter minskning av dosen av inhalationssteroid. Placeringen i astmaterapin gentemot långtidsverkande beta-2-agonister är inte undersökt. Läkemedlen har visat god effekt som skydd mot ansträngningsutlöst och acetylsalicylsyreutlöst bronkobstruktion och förefaller ha effekt på patienter med astma och NSAID-intolerans.

Framtida forskning

Identifiering av patienter som svarar på denna behandling skulle få stor praktisk betydelse (farmakogenetiska studier). Studier som förtydligar antileukotrienernas plats i behandlingstrappan måste också göras.

Tabell 1 Behandling med antileukotriener vid astma.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Laviolette, 1999	5	RCT, DB, multicenter 18 länder 70 centra	642 pat astma ålder >15 år, astma beh BDP 400 µg dag och beta-2-ag vid behov	Period 1–4 v run-in Period 2–14 v behandl 1. Montel 10 mg + BDP 2. Montel plac + BDP 3. Montel + BDP plac 4. Montel plac + BDP plac BDP 200 x 2 dagl hos alla patienter
Löfdahl, 1999	7	RCT, DB, multicenter, 23 centra	226 pat med astma beh med hög dos inh ster. Icke rökare FEV ₁ >70% av beräknad 15% rev på beta-2-ag, stabil dos av inh ster 3 v, ålder genomsnitt 40 61% kv	Prestudie period 7 v justering av inh ster med bibeh stab random till 12 v montel 10 mg x 1 eller plac vid 2 v besök inh ster dos justerades m hjälp av stand klin poäng
Malmström, 1999	8	RCT, DB, multicenter 36 centra	Astma >1 år inklusionskriterier 1. FEV ₁ 50–85% beräknad 2. 15 % FEV ₁ revers med beta-2 vid 2/3 besök 3. Astmapoäng >64/336 4. Minst 1 dos av salb dagl	Period 1: run in plac Period 2: 12 v 10 mg montel och BDP 2 x 100 µg salb vid behov Period 3: 3 v DB plac. washout därefter random beh. i 3 grupp montel, BDP och plac 895 ingick i period 1 783 avslutade

Effektmått	Resultat	Kommentar
Dagtid astmapoäng Nattuppvaknandet Pat och dr bedömn Anv beta-2-ag och QoL (AQLQ)	Sign förbättring i alla variabler för montel + BDP jämfört med bara BDP, också mindre försämringar och astmaattacker. Lika pat och dr bedömning	
Sista tolererad dos av inh ster och antal pat med behandlings- svikt	37% reduktion av inh ster före randomisering. Montel sign lägre sista tolererad dos inh ster. 47 vs 30% Beh.svikt 16 vs 30% p=0,01	
Dagtid symtom Beta-2 anv Nattuppvaknanden	Montel och BDP bättre än placebo som ovan p<0,001 Montel sign bättre än placebo	
Astmaförsämring QoL (AQLQ)	% dagar med astma- försämring och astmakontroll sign bättre för BDP jämfört med montel Fyra QoL domäner bättre för båda beh än placebo	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Reiss, 1998	10	RCT, DB, 50 center	Stabil astma FEV ₁ 67% of pred. Beta-2 vb 25% inh ster, ålder 15–79, n = 681	2 v run-in, 12 v 10 mg Montelukast 3 v washout efter avslutad beh

AQLQ = Astma Quality of Life Questionnaire (Juniper), BDP = beklometason,
Inh ster = inhalationssteroid, Mont = monteleukast, Qol = livskvalitet, Plac = placebo,
Salb = salbutamol, Zafir = zafirlukast

Effektmått	Resultat	Kommentar
Astmasymtom Beta-2 AQLQ, global bed % dagar av försämr % pat anv oral ster	Mindre dagtid symtom, mindre anv beta-2 AQLQ och astmakontroll (dagar) bättre Mindre försämringar, alla mått till fördel för montel beh mot plac	Obeh pat med montel som förstahands- medel

Referenser

1. Dahlen B, Margolskee DJ, Zetterström O, Dahlen SE. Effect of the leukotriene receptor antagonist MK-0679 on baseline pulmonary function in aspirin sensitive asthmatic subjects. *Thorax* 1993;48: 1205-10.
2. Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheller JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:953-59.
3. Fish JE, Kemp JP, Lockey RF, Glass M, Hanby LA, Bonuccelli CM et al. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13-week multicenter study. The Zafirlukast Trialists Group. *Clin Ther* 1997; 19:675-90.
4. Kemp JP, Minkwitz MC, Bonuccelli CM, Warren MS. Therapeutic effect of zafirlukast as monotherapy in steroid-naïve patients with severe persistent asthma. *Chest* 1999;115:336-42.
5. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year old children: a randomised, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA* 1998;279:1181-86.
6. Laviolette M, Malmström K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1862-68.
7. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339:147-52.
8. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319:87-90.
9. Malmström K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pineiro A, Wei LX et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomised controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:487-95.
10. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Boulet LP, Wei LX et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 1999;14:12-18.
11. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomised, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-20.
12. Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Fuller RW, Dollery CT. Effect of cysteinyl-leuko-triene receptor antagonist, ICI 204.219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. *Lancet* 1991;337: 690-94.

13. Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, van Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast/Salmeterol Exercise Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:547-53.

2.15 Antihistaminer

Slutsats

- Underlaget är bristfälligt för att bedöma antihistaminers effekt vid såväl året runt (perenn) astma som pollenutlöst astma (4).

Bakgrund

Histamin är en välkänd mediator (förmedlare) av ett flertal biologiska effekter i luftvägarna som bronkkonstriktion, ökad slemsekretion och ökad kärlgenomsläpplighet. Dessa effekter medieras huvudsakligen genom histaminreceptor 1, H_1 , medan effekter medierade genom H_2 -receptor i mänsklig lunga är osäkra. Lungvävnad är mycket histaminrik och histaminet är lokaliserat i mastceller i vävnaden samt basofiler i cirkulationen. Vid allergenprovokation frisätts histamin genom IgE-förmedlade mekanismer och ökade nivåer har uppmätts i plasma vid provokation med allergen och vid akuta astmaanfall. Upptäckten av läkemedel som motverkar histamineffekten genom bindning till H_1 -receptor (antihistaminer) ledde till kliniska försök vid astma. Effekterna på astma av dessa tidiga och starkt sederande antihistaminer med bristande specificitet har varit ringa [12].

Upptäckten att antihistaminer har viss bronkdilaterande effekt både vid intravenös injektion och speciellt vid inhalation ledde till ett förnyat intresse för dessa läkemedel. Inhalerade H_1 -antagonister gav visst skydd mot bronkobstruktion utlöst av histamin, allergen och ansträngning. Senare studier har visat att den bronkdilaterande effekten är liten, mellan 3–9 procent och utan betydelse för de flesta patienter med astma.

Ett flertal nya antihistaminer har introducerats världen över under 80-talet. Dessa nya så kallade icke-sederande antihistaminerna är selektiva, mer effektiva och kan användas i högre doser med minimala bieffekter. Förutom den rena antihistamineffekten har man in vitro påvisat vissa

antiinflammatoriska egenskaper t ex hämning av mediatorfrisättning, effekt på eosinofilvandring och cellernas förmåga att fästa på underlaget i slemhinnan från näsa och luftvägar.

I kliniska modeller av astma (provokation) har terfenadin och cetirizin i tablettform visat skydd mot histaminutlöst bronkobstruktion [14,16]. De flesta studier som undersökt effekten av antihistaminer på allergen-inducerade snabba och sena astmatiska reaktioner fann ingen förbättring [2,4,10,17]. Oralt terfenadin och inhalerat cetirizin gav visst skydd mot ansträngningsutlöst bronkobstruktion hos barn [9,13].

Metod

Vi sökte i Medline med ”explode, obstructive lung diseases, or asthma” mot antihistaminer samt RCT, vidare begränsades sökningen till de i Sverige godkända preparaten cetirizin, loratadin och terfenadin (terfenadin drogs in från marknaden 1998, se förklaring under biverkningar). I den slutliga granskningen eftersträvade vi att inkludera endast randomiserade och kontrollerade studier av personer med astma och med en varaktighet av minst tre månader. Vi krävde också att effekten av den studerade behandlingen skulle redovisas med mått som är viktiga för personer med astma såsom livskvalitet, symtom, försämringar i sjukdomen eller dödlighet. Först när vi inte kunnat identifiera sådana vetenskapliga rapporter har vi valt att granska studier med kortare behandlingstid eller som redovisar mindre patientrelaterade effekter såsom lungfunktion. Vad gäller allergisk pollenastma har kortare behandlingstider ansetts acceptabelt med tanke på den tidsbegränsade användningen.

En metaanalys publicerades 1997 [8]. Vid en sökning på arbeten publicerade mellan 1980 och fram till 31 december 1998 fann vi nio randomiserade studier. Ytterligare en har identifierats efter genomgång av metaanalysens litteraturreferenser. Sökning fram till december 1999 gav inga nya artiklar. Totalt har tio studier inkluderats i denna genomgång som endast redovisar effekter av antihistaminer registrerade i Sverige.

Resultat

En metaanalys täcker studier av orala antihistaminer vid astma publicerade efter 1980 och innehåller flera antihistaminer än de i Sverige godkända [8]. Man inkluderade artiklar där fler än hälften av patienterna var över 15 års ålder, publicerade på engelska, och behandlingstid mer än två veckor. Analysen använder morgon-PEF som primärt effektmått. PEF-värden på kvällen, FEV₁, daglig användning av bronkvidgande medel utgjorde sekundära effektmått. I översikten ingår 19 studier varav sex redovisas i vår rapport. Man fann det omöjligt att undersöka effekten av behandling med hjälp av symtomskalor beroende på bristande standardisering av poängsystemet.

Effekt på lungfunktionen var liten och de behandlade patienterna minskade sitt bruk av beta-2-agonister med endast 0,4 doser/dag (95 procent konfidensintervall 0–0,8) jämfört med de placebobehandlade. I de sex studier vi rapporterar noterades minskning i förbrukning av beta-2-stimulerare i tre, ingen förändring i två och inga data i en studie. Det är svårt att i en metaanalys använda beta-2-stimulerarbruk som mått på skillnaden mellan olika behandlingar då förutsättningen är att patienter i de olika studierna har samma grad av astmakontroll vid inklusion.

Ingen av följande nio studier motsvarar helt de uppställda kraven. De flesta är mycket korta och gäller ofta säsongsbunden astma där behandlingsperioden sällan överstiger sex veckor. De som har genomförts under längre tid innehåller mycket små patientgrupper.

Kronisk året runt (perenn) astma

Fem studier inkluderade patienter med kronisk astma, allergisk och icke allergisk med lindrig, medelsvår och svår sjukdom (Tabell 1). Övriga fyra studier utfördes på pollenallergiska patienter där astma oftast är del i en säsongssjukdom. Patienter i dessa studier är yngre och astman generellt lindrigare.

Den längsta studien är 26 veckor och berör patienter med året runt (perenn) allergisk rinit och lindrig till medelsvår astma behandlad med cetirizin 20 mg x 2. Studien visade signifikant minskade astmasymtom (trångt i bröstet, pip i bröstet, andfåddhet) i den behandlade gruppen

jämfört med placebo. Inga skillnader i lungfunktionsmätningar eller användning av beta-2-agonister noterades mellan grupperna [1].

I två studier användes loratadin i doser av 10 mg respektive 20 mg dagligen [6,7]. I den förstnämnda fullföljde endast 13 patienter de åtta behandlingsveckorna [6]. Man fann ingen effekt på symtom eller förbrukningen av beta-2-stimulerare. I den andra studien undersöktes 35 patienter med medelsvår–svår astma. Efter fyra veckors behandling sågs ingen förändring i symtom [7].

I en studie har 42 patienter med kronisk svår astma undersökts under tio veckors behandling med terfenadin [18]. Endast patienter med dåligt kontrollerad astma inkluderades. Både behov av tilläggsmedicinering och sömnstörningar minskade signifikant jämfört med placebo. Konklusionen i denna studie är att antihistamintillägg till astmabehandling hos patienter med svår astma inte har någon effekt. Då terfenadin inte längre är godkänt i Sverige redovisas inte studier med detta läkemedel i evidensstabeller. Jämförande studier av andra antihistaminer med terfenadin finns i evidensstabeller men ingår inte i slutsatser då placebogrupper saknas i dessa studier.

Pollenutlöst astma

Fyra studier vid pollenastma har utförts varav en med terfenadin, en med cetirizin mot placebo och två med olika cetirizindoser och terfenadin som kontroll utan placebo [3,5,11,15].

Arton gräspollenkänsliga vuxna med astma behandlades med terfenadin eller placebo i nio veckor. Trots det låga patientantalet blev hosta och pip signifikant bättre hos de terfenadinbehandlade [15]. I en annan säsongstudie jämfördes effekten av cetirizin med terfenadin under sex veckor. Behandling med cetirizin gav både mindre andfåddhet och bruk av beta-2-stimulerare [5].

I en multicenterstudie på 97 patienter jämfördes effekten av cetirizin i två doser med terfenadin under sex veckors pollensäsong. Författarna fann signifikant mindre symtom (pip, andfåddhet, hosta) i gruppen som behandlats med cetirizin i dosen 15 mg x 2 jämfört med 10 mg x 2 res-

pektive terfenadiningruppen [3]. När 186 allergiska patienter med lindrig och medelsvår astma deltog i en sex veckors säsongsstudie med ceterizin 10 mg fann man signifikant förbättring av andtäppa, pip i bröstet, andfåddhet och hosta jämfört med placebo [11].

Biverkningar

De nya antihistaminerna anses mycket säkra i rekommenderade doser. De främsta biverkningarna är trötthet och viss sedation dagtid, ibland muntorrhet och någon enstaka gång illamående. Terfenadin omsätts genom P-450 enzysystemet vilket kan leda till interaktion vid samtidig användning av medel mot svampinfektioner och makrolidantibiotika. Interaktion kan ge ackumulering av terfenadin och påverkan på EKG som är förknippat med uppkomst av hjärtrytmrubbningar. Dödsfall till följd av användning av terfenadin har beskrivits. Preparatet har därför dragits in.

Sammanfattning

Antihistaminer har ingen effekt vid behandling av kronisk astma oberoende av svårighetsgraden. Något mer effektiva är antihistaminer vid behandling av säsongsutlösta astmatiska symtom. Huruvida detta beror på ålder och samtidig effekt på rinit är oklart. Det kan delvis bero på den profylaktiska effekten av att behandling initieras före symtomdebut. Det är däremot svårt att helt skilja effekten på astma från den fördelaktiga effekten på samtidig rinit. En gynnsam effekt på hosta antyds i vissa studier och det är angeläget med fler placebokontrollerade studier för att avgöra om nya antihistaminer kan förbättra behandlingen av patienter med allergisk astma.

Tabell 1 Antihistaminer.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation
Aaronson, 1995	1	RCT, DB	29 pat, hälften män ålder 13–59 Astma >50%, FEV ₁ , 15% revers med beta-2
Bousquet, 1990	3	RCT, DB, multicenter	97 pat, anamnes på säsongssastma–gräs ålder 12–73, beta-2 vb
Dijkman, 1990	5	RCT, DB	Grässpollenastma, 43 pat 19 kv, 24 män Genomsnittsålder 32 år
Dirksen, 1989	6	RCT, DB, cross-over	17 pat 12 kv, 5 män, ålder 19–56, medelsvår stabil astma på BDP 200 µg x 2 FEV ₁ > 65% av beräknad PEF variation 20% revers, beta-2 15%
Grant, 1995	11	RCT, DB, multicenter	Säsongssastma, 186 pat 82 kv, 104 män, ålder 12–70

BDP = beklometason, Cet = cetirizin, Terf terfenadin, Vb = vid behov

Intervention	Effektmått	Resultat	Kommentar
Cetirizin 20 mg x 2 eller placebo 26 v	Bedömning var 2 v astmasymt 10-grad skala	Sign bättre symt andtäppa, pip andfåddhet, mindre beta-2 med cetirizin	Mycket liten studie, men den enda tillräckligt lång 18 fullföljde
1. Cet 10 mg x 2 2. Cet 15 mg x 2 3. Terf 60 mg x 2	Astmasymt, hosta andfåddhet	Högdos cet bättre än lågdos och terf för andfåddhet, hosta, andra resp symt	bra studie, placebo saknas, 68 fullföljde, hög kvalitet
Cetirizin 10 mg x 2 terfenadin 60 mg X 2 beh i 6 v	Astmaindex (komb symt + vb medicin andfåddhet, beta-2)	Cet bättre än terf för andfåddhet och beta-2	Bra men få pat Placebo saknas
Loratadin 10 mg dagl eller placebo 2 v run-in, 8 v behandling	Nattastma, hosta sputum, salb vb	Trend, men inte sign bättre på symt, bäst hosta	Bra studie, men mycket få pat, 13 fullföljde. För kort Låg kvalitet
Cetirizin 10 mg (84) Placebo (69) 6 v	Astmasymt, andtäppa, pip, andfåddhet	Sign bättre de flesta v i säsongen för cetirizin vs plac	Mycket bra säsongsstudie Hög kvalitet

Referenser

1. Aaronson DW. Evaluation of cetirizine in patients with allergic rhinitis and perennial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:440-46.
2. Bentley AM, Walker S, Hanotte F, De Vos C, Durham SR. A comparison of the effects of oral cetirizine and inhaled beclomethasone on early and late asthmatic responses to allergen and the associated increase in airways hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 1996;26:909-17.
3. Bousquet J, Emonot A, Germouty J, Molina C, Montane F, Perrin-Fayolle M et al. Double-blind multicenter study of cetirizine in grass-pollen-induced asthma. *Ann Allergy* 1990;65:504-08.
4. de Bruin-Weller MS, Rijssenbeek-Nouwens LH, de Monchy JG. Lack of effect of cetirizine on early and late asthmatic response after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:231-39.
5. Dijkman JH, Hekking PRM, Molkenboer JF, Nierop G, Vanderschueren R, Bernheim J, Van Ganse EH. Prophylactic treatment of grass-pollen induced asthma with ceterizine. *Clin Exp Allergy* 1990;20:483-90.
6. Dirksen A, Engel T, Frölund L, Heinig JH, Svendsen UG, Weeke B et al. Effect of non-sedative antihistaminic (loratadine) in moderate asthma. A double-blind controlled clinical crossover-trial. *Allergy* 1989;44:566-71.
7. Ekström T, Österman K, Zetterström O. Lack of effect of loratadine on moderate to severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:287-89.
8. van Ganse E, Kaufman L, Derde MP, Vernault JC, Delaunois L, Vincken W et al. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J* 1997;10:2216-24.
9. Ghosh SK, De Vos C, McIlroy I, Patel KR. Effect of cetirizine on exercise induced asthma. *Thorax* 1991;46:242-44.
10. Gong H Jr, Tashkin DP, Dauphinee B, Djahed B, Wu TC. Effects of oral cetirizine, a selective H1 antagonist, on allergen- and exercise-induced bronchoconstriction in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:632-41.
11. Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR, Glovsky MM, Grossman J, Kaiser H et al. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:923-32.
12. Karlin JM. The use of antihistamines in asthma. *Ann Allergy* 1972;30:342-47.
13. MacFarlane PI, Heaf DP. Selective histamine blockade in childhood asthma; the effect of terfenadine on resting bronchial tone and exercise induced bronchoconstriction. *Respir Med* 1989;83:19-24.
14. Rafferty P, Holagate ST. Terfenadine (Seldane) is a potent and selective histamine H1 receptor antagonist in asthmatic airways. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:181-84.
15. Rafferty P, Jackson L, Smith R, Holgate ST. Terfenadine, a potent histamine H1-receptor antagonist in the treatment of grass pollen sensitive asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:229-35.

16. Spector SL, Nicodemus CF, Corren J, Schanker HM, Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Comparison of the bronchodilatory effects of cetirizine, albuterol, and both together versus placebo in patients with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:174-81.
17. Twentyman OP, Ollier S, Holgate ST. The effect of H1-receptor blockade on the development of early- and late-phase bronchoconstriction and increased bronchial responsiveness in allergen-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1169-78.
18. Wood-Baker R, Smith R, Holgate ST. A double-blind, placebo controlled study of the effect of the specific histamine H1-receptor antagonist, terfadine, in chronic severe asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:671-75.

2.16 Hostmedel vid kronisk bronkit

Slutsatser

- Underlag saknas för bedömning av effekter på hosta och upphostningar vid långtidsbehandling vid astma och KOL med acetylcystein och andra hostmedel (4).
- Långtidsbehandling med acetylcystein ger en liten minskning av antalet exacerbationer hos patienter med kronisk bronkit med olika grad av KOL (1).
- Långtidsbehandling med acetylcystein ger en liten minskning av antalet sjukdagar pga exacerbation hos dessa patienter (2).

Bakgrund

I luftrörsträdet bildas normalt 10–100 ml sekret per dygn. Detta slem transporteras hos friska, genom flimmerhårens aktivitet, upp från luftstrupen och bronker och ger inte upphov till hosta. Först när slembildningen ökar, flimmerhårens aktivitet störs eller irritantreceptorerna i bronkerna stimuleras uppstår hosta. Hosta och upphostningar är vanliga, viktiga och ofta störande symtom vid både astma och KOL, men förekommer även vid många andra sjukdomar i luftrör och lungor. Vi har alla erfarenhet av den vanliga ”förkylningshostan”. Många rökare klagar över ”rökhosta” med upphostningar på morgonen.

Kronisk bronkit (kronisk luftrörskatarr) är ett sjukdomstillstånd som definieras som hosta med upphostning under minst tre månader per år under de två senaste åren [6]. Hostan får inte bero på annan sjukdom, t ex cystisk fibros. Kronisk bronkit är ofta, men inte alltid, förenad med KOL. Tobaksrökning är den dominerande orsaken till kronisk bronkit.

Oavsett hostans orsak bör behandlingen om möjligt riktas mot grundorsaken och inte mot symtomet. Vid rökhosta är rökstopp den bästa behandlingen (se Kapitel 2.2). Hosta vid astma, särskilt nattlig hosta, svarar ofta bra på bronkvidgande behandling. Traditionellt har en stor mängd olika dekokter och mixturer använts för att dämpa hostan (hosthämmande medel) eller för att underlätta upphostandet (expektorantia) vilket fortfarande avspeglar sig i apotekens och hälsokostbutikernas sortiment av hostmedel. Dessa hostmedel saknar alla modern dokumentation. Hosthämmande medel med central verkan såsom noskapin har dokumenterad effekt i akutförsök men har inte kunnat tas med i denna översikt eftersom långtidsstudier saknas. Traditionella metoder för att påvisa effekt av hostmedel såsom mätning av antalet hostattacker eller upphostningarnas mängd och seghet har tveksam klinisk relevans. Även för de flesta expektorantia saknas modern dokumentation [11].

Trots den bristfälliga dokumentationen, som även lett till att många hostmedel inte är rabattberättigade, är försäljningen av hostmedel fortfarande mycket stor i Sverige. År 1999 uppgick den totala försäljningen av hostmedel till 152 miljoner kronor, varav 34 miljoner utgjordes av egenvård och endast 2 procent levererades till sjukhus [12].

Syfte

Denna analys syftar till att värdera effekterna av långtidsbehandling med hostmedel hos personer med kronisk bronkit med eller utan KOL eller astma.

Metod

Vi sökte i Medline till mars 1999 med söktermerna lung diseases obstructive, chronic med undergrupper kombinerade med antitussive agents, expectorants, morphine derivatives, deoxyribonucleases, acetylcysteine och mucolytics. Sökningen resulterade i drygt 100 abstracts. Dessutom gjordes viss manuell sökning. Vi exkluderade studier rörande substanser som inte är registrerade i Sverige liksom studier med kortare behandlingstid än cirka tre månader. Kraven för att inkluderas i vår slutliga granskning var att interventionen var randomiserad och att

studien redovisade minst ett av gruppens primära effektmått: dödlighet, symtom, exacerbationsfrekvens eller livskvalitet.

Resultat

Med ovanstående krav fann vi inte någon studie av långtidseffekter av hostmedel vid astma. Inte heller fann vi någon acceptabel studie av bromhexins effekter vid kronisk bronkit eller KOL där det traditionellt har en betydande användning. För en grupp av expektorantia, mukolytika, som anses verka genom att minska upphostningarnas seghet, finns åtta långtidsstudier som fyller gruppens kriterier. Dessa studier är alla utförda på patienter med kronisk bronkit, definierad enligt Medical Research Council [6], och med varierande grad av KOL. I en av studierna inkluderades endast patienter med kronisk bronkit och grav KOL [3]. Flertalet studiepatienter var rökare eller ex-rökare. I de flesta av studierna exkluderades patienter med astma eller påvisad luftrörsreversibilitet.

En forskargrupp inom Cochranesamarbetet har publicerat en systematisk genomgång av mukolytikas effekt vid kronisk bronkit som nyligen uppdaterats [9]. Cochranegruppen inkluderade sammanlagt 15 studier av olika mukolytika, varav vi redovisar de åtta som berör acetylcystein (Tabell 1). Övriga rör substanser som inte är registrerade i Sverige. Vår grupp har inte kunnat identifiera någon ytterligare studie som bör inkluderas. Vi har liksom Cochranegruppen uteslutit studier av inhaled acetylcystein liksom kombinationer med antibiotika eller bronkdilatorer.

Sammanlagt har drygt 1 000 patienter fått minst tre månaders behandling med acetylcystein i dygnsdoser från 400 till 1 200 mg och jämförts med lika många som fått placebo. Majoriteten var män och medelåldern varierade mellan 43 och 64 år med få patienter över 70 år. Alla de inkluderade studierna har analyserat antalet exacerbationer under behandlingen. Den sammanvägda effekten var en minskning av antalet exacerbationer med i medeltal 0,09 exacerbationer per behandlingsmånad, vilket är statistiskt säkerställt. Eftersom exacerbationer är vanligare vintertid då huvuddelen av studierna utfördes kan man inte utan vidare

räkna om minskningen till helårseffekter. Minskningen var likartad oavsett dygnsdosen av acetylcystein. Den enda studien som hade KOL som inklusionskriterium [3] fann en liknande minskning av antalet exacerbationer som övriga studier.

Antal sjukdagar pga exacerbation studerades i tre av studierna med en minskning med 0,2–0,5 dagar per behandlingsmånad, vilket kan betyda att behandlingen gjorde exacerbationerna lindrigare. Inläggningar på sjukhus pga exacerbation rapporterades inte i någon studie. Flertalet studier mätte också patienternas symtom av hosta och upphostningar under behandlingen vilka i några, men inte alla, studier var mindre med acetylcystein än med placebo. Symtomskalorna är dock av svårbedömd kvalitet och tillåter inte någon meningsfull jämförelse mellan olika studier.

Den enda studien som använde godtagbara livskvalitetsformulär hade stor skillnad mellan grupperna vid behandlingsstart, varför den signifikanta förbättringen efter 10 och 26 veckors behandling med acetylcystein är svårvärderad [5]. Biverkningsfrekvensen var likartad för acetylcystein och placebo.

Behov av forskning

Fler studier behövs av behandling med acetylcystein och eventuellt andra mukolytika vid KOL, särskilt hos kvinnor och hos patienter över 70 år, för att bekräfta effekten på exacerbationer och påvisa eventuell effekt på sjukhusinläggningar.

Tabell 1 Effekt av acetylcystein vid kronisk bronkit (KB).

Författare, år	Ref. nr	Design/kvalitet	Patientpopulation
Boman, 1983	1	RCT, DB, multicenter 1980–81	Medelålder 53 år, max 70 Män 60% rökare + ex-rökare KB enl MRC med exacerb sista året Exkluderade: FEV <50%, astma
Borgia, 1981	2	RCT, DB, multicenter	Medelålder 43 år (17–68) Män 73% Rökvanor inte angivna KB enl MRC med exacerb sista året Exkluderade: FEV <40%
BTSRC, 1985	3	RCT, DB, multicenter 1983–84	Medelålder 64 år Män 88% Rökare 28% Ex-rökare 72% KB enl MRC + KOL FEV 29% (medel) Exklusion: FEV >50%
Grassi, 1976	4	RCT, DB, multicenter	Medelålder 60 år (40–78) Män 74% KB enl ATS Rökvanor inte angivna Exklusion inte angiven

BTSRC = British Thoracic Society Research Committee, I = interventionsgrupp,
K = kontrollgrupp, KB = kronisk bronkit, KI = 95-procentigt konfidensintervall,
MRC = Medical Research Council, MSG = Multicentre Study Group,
Ns = inga signifikanta skillnader

Intervention	Effektmått	Resultat	Kommentar
I: n-acetylcystein 200 mg x 2 (127) K: placebo x 2 (132) 6 mån + 1 mån run-in	a) Totalt antal exacerb b) Antal pat med exacerb c) Sjukdagar d) Biverkningar	a) I: 120 K: 180 b) I: 59 (60%) K: 85 (81%) c) I: 363 K: 545 d) I: 22/127 (17%) K: 31/132 (23%)	Bortfall: I: 23% K: 20% a) $p < 0,001$ c) $p < 0,05$ d) Ns
I: n-acetylcystein 200 mg x 2 (11) 6 mån K: placebo (10)	a) Totalt antal exacerb b) Antal pat med exacerb	a) I: 3 (0,05/mån) K: 8 (0,15/mån) b) I: 3 (30%) K: 5 (56%)	Bortfall: I: 9% K: 10% b) $p = 0,20$
I: n-acetylcystein 200 mg x 3 (85) K: placebo (96) 5 mån + 1 mån run-in	a) Totalt antal exacerb b) Medeltal exacerb per patient c) Antal pat med exacerb	a) I: 138 K: 169 b) I: 2,1 K: 2,6 c) I: 61 (85%) K: 68 (89%)	Bortfall: I: 15% K: 21% b) $p = 0,08$ KI: -0,05–+1,20
I: n-acetylcystein 300 mg x 2 (40) 3 dagar per vecka K: placebo x 2 (40) 6 mån	a) Totalt antal exacerb b) Biverkningar	a) I: 17 K: 23 b) Inga rapporterade	Bortfall: I: 13% K: 15% a) $p < 0,01$

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design/kvalitet	Patientpopulation
Hansen, 1994	5	RCT, DB, multicenter	Medelålder 51 år (25–69) Män 40% Rökare 95% KB enl MRC + 2 exacerb sista året FEV >50% Reversibilitet <20%
MSG, 1980	7	RCT, DB, multicenter 1977–78	Medelålder 43% ≤50 år 45% 51–70 11% 71+ Män 77% KB enl MRC Exkluderade: FEV <40% Rökare, ex-rökare 69%
Parr, 1987	8	RCT, DB, multicenter 1983–84	Medelålder 63 år Män 67% Rökare 43% Ex-rökare 43% KB enl MRC
Rasmussen, 1988	10	RCT, DB, multicenter	Medelålder 59 år Män 52% Alla rökare eller ex-rökare KB enl MRC + minst 1 exacerbation sista året. Endast KB 66%, övriga KB + KOL
Poole (Cochrane), 2000	9	Metaanalys	Ovanstående 8 studier

BTSRC = British Thoracic Society Research Committee, I = interventionsgrupp,
K = kontrollgrupp, KI = 95-procentigt konfidensintervall, MRC = Medical Research Council,
MSG = Multicentre Study Group, Ns = inga signifikanta skillnader

Intervention	Effektmått	Resultat	Kommentar
I: n-acetylcystein 600 mg (slow release) x 2 (75) K: placebo x 2 (78) 22 v	a) Totalt antal exacerb b) Antal pat med exacerb c) General Health Questionnaire d) VAS-skalar för symtom	a) I: 31 K: 57 b) I: 39% K: 51% c) I och K olika baslinjer d) I bättre vid 6 v men inte vid 22 v	Bortfall: I: 21% K: 10% a) Ns b) Ns
I: n-acetylcystein 200 mg x 2 (371) K: placebo x 2 (373) 6 mån	a) Totalt antal exacerb b) Antal pat med exacerb c) Biverkningar som föranlett avslut	a) I: 204 K: 491 b) I: 120 (47%) K: 183 (76%) c) I: 6 K: 13	Bortfall: I: 32% K: 35% a) Lifetable analys I vs K: p<0,001 b) p<0,001 c) Ns
I: n-acetylcystein 200 mg x 3 (258) K: placebo x 3 (268) 6 mån	a) Totalt antal exacerb b) Medeltal exacerb per patientår	a) I: 215 K: 265 b) I: 2,2 K: 2,5	Bortfall: I: 31% K: 28% a) Ns b) Ns
I: n-acetylcystein 300 mg (slow release) x 2 (59) K: placebo x 2 (57) 6 mån	a) Totalt antal exacerb b) Medeltal exacerb per patient c) Exacerbationsdagar per patient d) Sjukdagar per pat	a) I: 34 K: 40 b) I: 0,77 K: 0,85 c) I: 8,59 K: 11,85 d) I: 6,4 K: 16,3	Bortfall: I: 25% K: 18% a) Ns b) Ns c) p=0,14 d) p=0,09
I: n-acetylcystein cystein 400–1 200 mg/d (1026) K: (1054) 3–6 mån	a) Antal exacerb per behandlings- månad	I: reduktion med 0,09	KI: -0,09, -0,08

Referenser

1. Boman G, Bäckér U, Larsson S, Melander B, Wåhlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983;64:405-15.
2. Borgia M, Sepe N, Ori-Belometti M, Borgia R. Confronto tra acetilcisteina e placebo nel trattamento a lungo termine della bronchite cronica. *Gaz Med It* 1981; 140:467-72.
3. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985;40:832-35.
4. Grassi C, Morandini GC. A controlled trial of intermittent oral acetylcysteine in the long-term treatment of chronic bronchitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1976;9:393-96.
5. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Maltbaek N et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88: 531-35.
6. Medical Research Council. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775-79.
7. Multicentre study group. Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double-blind controlled study. *Eur J Respir Dis* 1980;61;Suppl 111:93-108.
8. Parr GD, Huitson A. Oral Fabrol (oral N-acetylcysteine) in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1987;81:341-48.
9. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
10. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988;1:351-55.
11. Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation 1979;4:II. Läkemedel vid astma och hosta. Sammanfattning, preparatöversikt med kommentar.
12. Svensk läkemedelsstatistik 1999. Apoteket AB, Stockholm 2000.

2.17 Immunsuppression

Slutsatser

- Underlag saknas för bedömning av effekt av immunsupprimerande behandling på astmakontrollen (4).
- Metotrexat kan ge en reduktion av peroral steroidbehandling vid mycket svår astma, men med risk för svåra biverkningar (2).
- Ciklosporin kan sannolikt ge viss reduktion av perorala steroidbehandlingar av mycket svår astma (3). Noteras bör även för ciklosporin en svår biverkningsproblematik (2).
- Underlag saknas för bedömning av immunsupprimerande behandling vid KOL (4).

Bakgrund

Patienter med mycket svår astma kan ibland inte kontrolleras tillfredsställande med höga doser inhalationssteroider samt tillägg av t ex långverkande inhalerad beta-2-agonist. Detta leder ofta till upprepade perorala kortisonkuror. Om dessa inte återställer patienten i acceptabel astmakontroll kan det leda till att patienterna måste ställas på långtids, ibland många års, kontinuerlig behandling med orala steroider. Flertalet patienter uppnår därvid en tillfredsställande kontroll.

Patienter med mycket svår steroidberoende astma, vars astma trots denna behandling inte är under kontroll, behandlas inte sällan med kompletterande immunsuppressiv behandling. Med immunsuppression menas här medel som dämpar immunologiska processer. Bland preparat som beskrivs i litteraturen finns bl a metotrexat, ciklosporin, cyklofosfamid, guldsalt och immunglobuliner.

Bilden fördunklas av det faktum att det i gruppen steroidresistent astma sannolikt finns patienter med olika typer av astmatisk eller astmaliknande svårreversibel och variabel obstruktivitet som kan ha varierande genes

och patofysiologi. Immunologiskt kan noteras att dessa patienter i bronkslemhinnebiopsier inte befunnits ha någon eosinofil eller mastcellsdominerad inflammation under pågående peroral steroidbehandling. Istället återfinns ett ökat antal aktiverade CD25-positiva T-celler såsom varande det tydligaste patofysiologiska tecknet [6,7]. Fyndet är anmärkningsvärt så tillvida att dessa celler i normaltillståndet är extremt känsliga just för effekter av steroider.

Orsakerna till steroidresistens är i dag fortfarande oklara, men otvetydigt är att patienter med mycket svår och okontrollerad astma ofta utvecklar livshotande astmasituationer. För att försöka hitta någon utväg för den enskilda patienten har därför en mängd olika terapier provats. Dessa försök har tidigare ofta genomförts på ett föga vetenskapligt sätt och i den mån kontrollerade studier genomförts har de sällan varit randomiserade eller blindade vad gäller behandling.

Metod

Vi sökte i Medline med bassöktermerna och "immune suppression", "immuno suppression", "cyclophosphamide", "methotrexate", "gold", "cyclosporin" och "immunoglobulin". Vi kunde inte begränsa inklusionen till randomiserade, kontrollerade studier utan samtliga studier granskades antingen som abstract eller som fullständig artikel. Litteraturen omfattar i huvudsak ett mindre antal studier per preparat, vanligtvis med lågt patientantal, ofta ofullständig patientkaraktistik och inte placebokontrollerade. Mycket få studier uppfyllde erforderliga kvalitetskriterier, vilket gör området svårgreppbart. Endast för metotrexat och ciclosporin föreligger något fastare underlag.

Resultat

Metotrexat är det immunsupprimerande preparat som är någorlunda väldokumenterat. Det är ett cytostatikum (cellhämmande preparat) som kan ge allvarliga biverkningar bl a på blodbild, lever och ökad infektionskänslighet. Två metaanalyser finns redovisade (Tabell 1) [1,4]. Den senare undersökningen inbegriper 250 oralt steroidbehandlade personer med astma och täcker även innehållet i den förra metaanalysen. Meto-

trexat gav en signifikant större reduktion av perorala steroider än placebo, även om den totala skillnaden i reduktion på 18 procent får betecknas som en måttlig effektskillnad. Den speglar dock en stor variabilitet i effekten hos olika patienter. Notabelt är just den allvarliga biverkningsproblematiken med metotrexat samt att preparatet ger en blygsam till måttligt fördelaktig effekt vilka måste balanseras mot varandra. Läkemedlet är att beteckna som specialistpreparat.

Även ciklosporin har utvärderats som immunsuppressiv terapi vid svår peroralt steroidberoende astma. Endast tre något större studier uppfyller kraven på en måttligt god kvalitet, uppföljning minst tre månader och ett rimligt antal patienter (Tabell 1) [2,3,5]. Två studier visade på signifikant större reduktion av perorala steroider med ciklosporin än placebo. Den tredje visade ingen skillnad. En signifikant symtomreduktion kunde påvisas i en av studierna med samtidigt framgångsrik steroidreduktion, samt i en studie där steroidreduktionen var likartad för ciklosporin och placebo. Ciclosporin gav signifikant lägre exacerbationsfrekvens endast i en av studierna. Det bör noteras att en grundläggande hypotes för studierna har varit möjligheten att reducera den orala steroidbehandlingen och om möjligt bibehålla eller förbättra lungfunktionen hos de mycket svårt sjuka patienterna med astma som studerades. Sålunda inriktades inte designen primärt på att minska symtom, livskvalitet eller exacerbationer.

I samtliga studier noterades mer biverkningar för ciklosporin. Studierna indikerar en påtaglig variabilitet i svaret hos patienterna, vilket är betydelsefullt att observera. Sammantaget finns ett visst, om än svagt stöd för ciklosporin vad gäller att reducera peroral steroidbehandling vid svår astma. Underlaget är dock avsevärt mer bristfälligt än för metotrexat. Några studier som jämför dessa preparat föreligger inte.

Behov av forskning

Det vore önskvärt med randomiserade, kontrollerade långtidsstudier med tillräckliga patientunderlag för att utvärdera olika typer av läkemedel som skulle kunna bidra till att kontrollera underliggande patofysiologiska mekanismer vid svår och steroidresistent astma.

Tabell 1 Immunsuppression: Methotrexat och cyklosporin.

Författare, år	Ref. nr	Design/kvalitet	Patientpopulation	Intervention
Aaron, 1998	1	Metaanalys, 12 studier (inbegriper äldre meta-analys av Marin 1997)	250 oralt steroidberoende personer med astma	Metotrexat vs placebo
Alexander, 1992	2	RCT, DB	33 personer med astma (13 män). Medelålder 49 år (21–64 år). Orala steroider, medeltid för behandling 9 år (0,3–25 år). Prednisonlondos medel 8,5 mg (5–20). <5 pack years. REV över 20%. FEV ₁ medel 60% pred	Ciklosporin vs placebo 3 mån, följt av 2 v mellanperiod och därefter cross-over
Lock, 1996	3	RCT, DB	36 personer med astma (19 män). Medelålder 51 år (26–67 år). Orala steroider, medeltid för behandling 12 år (1–37 år). Prednisonlondos medel 11 mg (5–22). Ex-rökare 12 st, icke-rökare 24 st. REV över 20%. FEV ₁ medel 65% pred	Ciklosporin vs placebo 3 mån
Nizankowska, 1995	5	RCT, DB	34 steroidberoende personer med astma (27 män). Medelålder 42 år (27–58 år), FEV ₁ 2,0 medeldos steroider 60 mg/d Icke-rökare >15% rev av FEV ₁	Ciklosporin vs placebo 40 v + uppföljning 8 v

Effektmått	Resultat	Kommentar
FEV ₁ , reduktion av orala steroider	Metotrexat ökade FEV ₁ signifikant bättre än placebo + 6%. Oral steroidreduktion 18 bättre för metotrexat	Mer biverkningar på metotrexat, mage, tarm och lever. Allvarliga biverkningar såsom pneumonier och leverdysfunktion. Metotrexat ger ringa fördelaktig effekt vilket måste balanseras mot svårare biverkningar
Exacerbationer Lungfunktion Symtom	48% färre exacerbationer på ciklosporin vs placebo. Bättre symtomkontroll, FEV ₁ , FVC, PEF bättre på ciklosporin, men mer biverkningar	Cross-over studie med ciklosporin/ placebo som tilläggsbehandling. Oral steroidreduktion inte studerad
Oral steroid-reduktion Lungfunktion	Ciklosporin gav signifikant bättre reduktion, 62% (10–3,5 mg) av orala steroider för ciklosporin jämfört med på placebo 25% (10–7,5 mg) Signifikant bättre PEF på ciklosporin. Symtom finns angivna i metoder men inte redovisade i artikeln. Mer biverkningar på cyclosporin	Signifikant minskning av orala steroider och liten förbättring av PEF
Astmasymtom Övergripande astmautvärderingar men inte QoL Lungfunktion Oral steroid-reduktion	Ciklosporin minskade signifikant uppvaknande, dag- och nattsymtom, men inte övergripande astmautvärderingar	Ingen signifikant oral steroidreduktion med ciklosporin vs placebo, men mer biverkningar. Gynnsam effekt på vissa symtommått

Referenser

1. Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* 1998;92: 1059-65.
2. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992, 339, 324-28.
3. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153: 509-14.
4. Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest* 1997;112:29-33.
5. Nizankowska E, Soja J, Pinis G, Bochenek G, Sladek K, Domagala B et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporin. *Eur Respir J* 1995;8:1091-99.
6. Vrugt B, Djukanovic. Bron A, Aalbers R. New insights into the pathogenesis of severe corticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:S22-6;discussion 33-40.
7. Vrugt B, Wilson S, Underwood J, Bron A, de Bruyn R, Bradding P et al. Mucosal inflammation in severe glucocorticoid dependent asthma. *Eur Respir J* 1999;13: 1245-52.

2.18 Specifik immunterapi med allergenextrakt

Slutsatser

- Immunterapi har gynnsam effekt vid allergiutlösta astmasymtom (1).
- Effekten är bäst vid säsongallergi mot pollen (1) och vid kattallergi (1).
- Effekten är mindre säker vid kvalsterallergi (3).
- Underlaget avseende behandling mot hundallergi är bristfälligt (4).
- Underlaget avseende behandling med multipla extrakt är bristfälligt (4).
- Behandling med tidigare cladosporiumextrakt ger liten effekt och stor risk för biverkan (3). Studier saknas med mindre potenta mögelextrakt (4).

Bakgrund

Immunterapi eller som det tidigare benämndes hyposensibilisering har använts sedan början av 1900-talet till både barn och vuxna med allergisk höstnuva och astma. I slutet av 70-talet började extrakt med känt (= standardiserat) innehåll av allergent protein att användas och successivt kom studier av behandling med standardiserade extrakt att dokumenteras.

Redan innan dessa extrakt fanns tillgängliga gjordes kontrollerade studier av effekten av behandlingen både vid astma och höstnuva [13,22,26]. Effekt kunde påvisas i vissa, men inte i andra studier, och i efterhand kan man förmoda att en del av de negativa utfallen i studierna berodde på att extrakten innehöll för lite eller inget relevant allergen alls.

I de studier som senare gjorts med standardiserade allergen har man oftast kunnat visa effekt av behandlingen särskilt vid pollenallergi men också vid året runt-allergi (perenn allergi) såsom mot kvalster, möglet *Cladosporium Herbarium* och pälsdjur, särskilt katt. Effekten vid pollenallergi är väl dokumenterad vid rhinokonjunktivit (hösnuva) orsakad av björk- och gräspollenallergi [19,24]. Effekten har i en jämförande studie varit lika för barn och vuxna [11].

Verkningsmekanismerna är i dag delvis kända. Genom tillförseln av allergent protein i stigande mängd påverkas immunsystemet så att den allergiska reaktionen mildras successivt. Antal och funktion av effektorceller förändras till följd av ändrad cytokinprofil; mastcellerna blir färre liksom de eosinofila leukocyterna, som också påverkas i sin funktion.

I denna genomgång har frågan gällt om subkutant given immunterapi har effekt vid allergisk astma hos barn och vuxna. Frågan om immunterapi kan förebygga utvecklandet av astma ingår inte gruppens åtagande då det rör primär prevention. Vid subkutan injektionsbehandling ges allergenextraktet i form av regelbundna injektioner under tre år eller längre. Allteftersom den farmakologiska behandlingen blivit effektivare har behovet av immunterapi ifrågasatts, särskilt vid astma. En fråga har gällt om behandlingen åstadkommer något som inte kan uppnås med farmakoterapi och om effekten kan uppnås utan risk. Det föranledde Cochranesamarbetet att genomföra en systematisk granskning av publicerade immunterapistudier [1], senast uppdaterad 1999 [2].

Metod

Som bas för vår genomgång har det urval som gjorts i Cochranerapporten från 1998 och 1999 använts. Sökstrategin omfattade genomgång av Cochrane airways groups databas där alla publikationer med nyckelord "immunotherapy", "hyposensitization or desensitization" identifierats. Till detta gjordes en sökning från Medline, Embase och Cinahls databaser t o m utgången av 1999. I den slutliga granskningen eftersträvade vi att inkludera endast randomiserade och kontrollerade studier av personer med astma och med en varaktighet på minst tre månader. Vi

krävde också att effekten av den studerade behandlingen skulle redovisas med mått som är viktiga för personen med astma såsom livskvalitet, symtom, medicinförbrukning, försämringar i sjukdomen eller dödlighet. Först när vi inte kunnat identifiera sådana vetenskapliga rapporter har vi valt att granska studier med kortare behandlingstid eller som redovisar mindre patientrelaterade effekter såsom lungfunktion.

I dessa sökningar har 140 studier identifierats varav 56 studier har varit randomiserade med placebobebehandlad eller öppen kontrollgrupp. Ytterligare sex studier inkluderades i en uppdatering publicerad 1999 [2]. Urvalet har endast gällt subkutant given behandling och inte studier av lokal immunterapi.

Ett flertal studier har inte använt klinisk effekt, dvs symtom, medicinförbrukning och exacerbationer, som resultatmått utan använt bronkial, nasal eller konjunktival provokation, hudtestkänslighet och *in vitro* analyser som mått på effekt. Flera andra studier är gjorda med icke standardiserade extrakt eller saknar beskrivning av extraktens allergen-innehåll mätt som mängd ”major” allergen. Major allergen är det allergen som minst 50 procent av de med allergi har antikroppar mot. I vissa studier är behandlingstiden kort, grupperna små och blandade. Vissa patienter har rhinokonjunktivit och astma medan andra bara har en av diagnoserna. I redovisningen har vi valt att endast inkludera de studier som haft:

- kliniska effektmått
- dubbelblind design med placebokontroll
- använt standardiserade extrakt
- inkluderat mer än tio patienter med astma per grupp
- längre än fyra månaders behandlingstid

När grupperna innehållit både patienter med astma och rhinokonjunktivit har separat redovisning av effekt på astma krävts. Ett undantag har gjorts, vilket redovisas i evidenstabellen. Sjutton studier uppfyller alla krav utom behandlingstidens längd och antal patienter, 12 studier upp-

fyller alla krav. En av studierna med öppen obehandlad kontrollgrupp har inkluderats och en med små behandlingsgrupper, för att upplägget i övrigt motsvarat våra inklusionskrav.

Tretton av de femton studierna i evidenstabellen har inkluderat ett behandlingsextrakt per patient och två studier två eller flera allergen per patient. I flera studier har placeboextrakten innehållit varierande koncentrationer histamin, när så inte varit fallet är placebokontrollen av tveksamt värde.

Resultat

Immunterapi med mer än ett extrakt

Två studier har inkluderat behandling med mer än ett allergenextrakt (Tabell 1) [3,12]. I båda studierna inkluderades endast barn med välkontrollerad astma och optimal farmakoterapi vid studiestart. I den amerikanska studien innehöll varje injektion två till sex olika extrakt i blandning inkluderande pollen, kvalster och mögel. Efter två års behandling fanns inga tecken på tilläggs effekt av behandlingen mätt med symtomregistrering, medicinbehov eller grad av bronkiell hyperreaktivitet [3]. I den svenska studien fick barnen ett pollenextrakt öppet och kattextraktet eller placebo i tre år. De kattextraktbehandlade barnen rapporterade få eller inga symtom vid kattexponering. Ingen skillnad mellan grupperna sågs i behov av budesonid för symtomkontroll eller i besvär av ansträngningsastma och liknade symtom på hyperreaktiva luftvägar. En förbättring i histamin- och allergenkänsligheten i luftvägarna sågs i båda grupperna, men den var signifikant större i kattgruppen [12].

Immunterapi med pollenextrakt

Två studier med ragweed (malörtsambrosia) [7,8] och en med gräsextrakt [6] mot astma visade signifikant effekt på symtom och medicinering. Grässtudien inkluderade patienter med rhinokonjunktivit varav hälften hade astma. Det finns många fler studier av immunterapi för gräspollenallergi, men de inkluderar huvudsakligen patienter med rhinokonjunktivit och/eller jämför olika gräsextrakt och ingår därför inte i denna redovisning. Den bästa studien är den amerikanska med ragweedextrakt [8]. Alla tre inkluderade endast vuxna patienter.

Immunterapi med kvalsterextrakt

De flesta studier av immunterapi mot kvalsterallergi är inte placebo-kontrollerade och/eller är från tiden innan de standardiserade extrakten började testas. Tre studier med standardiserade extrakt har inkluderats varav de som använt placebokontroll hade kort behandlingstid eller få patienter. Den första omfattade 18 veckors behandling av barn [20]. Trots det visade studien gynnsam effekt på medicinbehov och astmans svårighetsgrad. I den andra studien fullföljde 21 av 31 behandlingen varav endast sex patienter i placebogruppen. Resultatet visade effekt på symtom [17]. Den tredje studien hade tre grupper varav en randomiserad men öppen kontrollgrupp och pågick i två år [16]. Efter ett års behandling visades effekt av behandlingen i form av mindre symtom, men vid avslutning fanns stor spridning i behandlingseffekt i alla tre grupperna. Man kunde inte längre påvisa någon signifikant skillnad avseende klinisk effekt mellan grupperna. I en fjärde studie hade endast 18 patienter astma, men studien var placebokontrollerad i 12 månader och visade signifikant bättre effekt på astmasymtom av kvalsterterapi [18]. Effekt av kvalsterbehandlingen har visats när bronkprovokation med allergen använts som mått på behandlingseffekt, ett mått som vår grupp inte använt [5].

Immunterapi med cladosporiumextrakt

Två studier med mögelextrakt finns publicerade. I barnstudien sågs behandlingseffekt vid allergenprovokation, men inte mätt som klinisk effekt på symtom och medicinbehov [9]. Resultatet var likartat i en dansk vuxenstudie där man dock beräknade ett så kallat "totalscore" som inkluderade resultat av provokationer och symtomregistrering. "Total-score" var signifikant lägre i immunterapigruppen [15]. I båda studierna förekom ofta biverkningar av injektionerna i form av allergiska symtom såsom astma, urtikaria eller liknande. Det extrakt som användes var mer potent än det som är tillgängligt i dag.

Immunterapi med hund- och kattextrakt

Den tidigare nämnda studien med kattimmunterapi kombinerad med pollenimmunterapi kan inkluderas också här som exempel på effekt av behandling mot kattallergi [12]. Ytterligare studier av barn med kattallergi [4] respektive vuxna med kattallergi [25] har visat gynnsam effekt

av immunterapi, i den senare användes symtom vid kattexponering som effektmått. En svensk studie av både barn och vuxna med katt eller hundallergi publicerades 1986 [21]. I immunterapigruppen rapporterade 14 av 23 patienter förbättring av astmasvårighetsgrad men ingen patient i placebogruppen. Effekten redovisades för övrigt som resultat av provokationer, hudtest och in vitro tester. Resultatet av hundprovokationerna med extrakt visade ingen signifikant effekt efter ett års behandling. Studien har följts av ytterligare två års öppen behandling. Efter tre års behandling sågs effekt på bronkial histaminkänslighet i kattgruppen men inte i hundgruppen och på katt- respektive hundkänslighet i båda grupperna [10]. Den femte studien är en finsk studie av hundimmunterapi av barn, med i de flesta fall kombinerad astma och rhinokonjunktivit [23]. I studien sågs effekt på näs- och ögonsymtom men ingen lindring av astmasymtom och ingen effekt på allergenkänslighet i bronkerna. Sålunda är effekten av immunterapi mot katt väldokumenterad medan effekten av immunterapi mot hund är liten eller tveksam.

Uppföljningsstudier

Det finns några uppföljningsstudier av hur länge effekten kvarstår efter det att injektionsbehandlingen avslutats. Ingen av studierna är dock kontrollerad varför betydelsen av andra faktorer än den avslutade immunterapibehandlingen inte kan värderas.

Risk för biverkningar och säkerhetsåtgärder

I samband med injektionerna kan en allergisk reaktion framkallas. Risken för sådan ökar om patienten har utsatts för en större mängd allergen på annat sätt samma dag, om en infektion pågår eller är under uppsegling och framför allt om symtom redan finns. Kontrollen av behandlingsdosen måste vara rigorös, då fel dos kan vara livsfarlig. Det finns därför anledning att omge behandlingen med säkerhetsåtgärder såsom standardiserade procedurer, observationstid efter injektion och beredskap att snabbt behandla en eventuellt uppseglande reaktion. Om säkerhetsåtgärder vidtas och kunskap om behandlingen finns är risken för biverkningar liten [14].

Behov av forskning

Studier av behandlingseffekt av immunterapi jämfört med farmakologisk behandling, särskilt vid säsongallergi.

Studier av långtidseffekter av behandlingen

Fortsatt utveckling och utvärdering av lokal immunterapi, användning av rekombinanta allergen och nya adjuvans som ger ökad effekt med minskad risk för systemeffekt.

Tabell 1 Specifik immunterapi med allergenextrakt.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Behandling
Adkinson, 1997	3	RCT Standardiserade allergenextrakt	121 61 SIT/60 placebo, 53/57 fullföljde 5,4–14 år 95 pojkar	2–7 extrakt, Dp, ragweed, gräsmix, Alternaria, Bermuda gräs, English Plantain, Cladosporium, Aspergillus. >18 mån
Alvarez-Cuesta, 1994	4	RCT Standardiserat allergenextrakt	28 randomiserades, 14 SIT/14 placebo 15–28 år 6 män	Extrakt med katt 13,2 µg Fel d I /ml 1 år
Bousquet, 1990	6	RCT Halv-standardiserade allergenextrakt	57 (30 astma) 20 (9) och 19 (10) SIT 20 (9) placebo 11–45 år	Två allergoid-extrakt med gräsmix placebo med histamin 1 år
Bruce, 1977	7	RCT Halv-standardiserat allergenextrakt	39 15 SIT 18 placebo	Extrakt med halvstand allergen, AgE mätt. Placebo med histamin 6 mån
Creticos, 1996	8	RCT Standardiserat allergenextrakt	90 randomiserades 77 start, 37 SIT/40 placebo 64 deltog 1 år, 53 deltog 2 år medelålder 35,5 år 50% män	Extrakt med ragweed, placeboinnehåll inte dekl 1–2 år

Effektmått	Resultat	Kommentar
Dagliga medicinförbruknings- poäng Symtomskala PEF, MBT	Ingen skillnad mellan grupperna, barn <8,5 år och de med mild astma hade bästa effekt	Multiallergiska barn med tung medicinering, möjligen svårbemästrad miljö
Symtommedicin- skala (SMS) SPT, CPT, BPT, MBT	Sign skillnad i SMS mellan grupperna	Klinisk effekt visad för allergenkänslighet mot katt och medicinbehov
Symtomskala Medicinanvändning SPT och NPT	Signifikant effekt på symtom och medicinanvändning	Cirka hälften hade astma i varje grupp, dvs små grupper
Symtomskala Medicinanvändning NPT	Signifikant effekt på symtom och medicinanvändnings- poäng	"Gammal" studie
Symtomskala Medicinanvändning PEF BPT, SPT Medicinkostnader	Signifikant effekt på symtom och medicinanvändning	Kostnadsanalys ingick stort bortfall efter 1 år

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Behandling
Dreborg, 1986	9	RCT Standardiserat allergenextrakt	30 16 SIT/14 placebo 5–17 år 14 pojkar	Extrakt av Cladosporium, placeboinnehåll inte deklarerat 10 mån
Hedlin, 1999	12	RCT Standardiserade allergenextrakt	32 randomiserade alla pollenallergiska 28 katt, 4 Dp 29 fullföljde 15 SIT/14 placebo 7–16 år 17 pojkar	Extrakt med katt eller Dp och björk eller timotej, placebo med histamin 3 år
Malling, 1986	15	RCT Standardiserat allergenextrakt	22 11SIT/11 placebo 16–54 år 16 män	Extrakt av Cladosporium, placebo = koksakt + histamin 1 år
Mosbech, 1989	16	Öppen studie, randomiserad med 2 standardiserade Dp extrakt	55 randomiserade 46 startade 15 i öppen kontrollgrupp 18–56 år, 26 män	Extrakt med kvalster (Dp), ett PEG modifierat 2 år
Olsen, 1997	17	RCT Standardiserat allergenextrakt	31 randomiserades 18–56 år 21 fullföljde	Extrakt med kvalster (21) (Dp-Df-mix) Placebo (10) 1 år

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtomskala Medicinanvändning PEF CPT, BPT, SPT	Inte skillnad i symtom och medicinanvändning Effekt på CPT BPT	Liten klinisk effekt och frekventa systemreaktioner
Global värdering Symtom vid exponering för katt Behov av farmako- terapi BPT med allergen och histamin SPT och in vitro tester	Symtom vid exponering för katt mindre i beh gr. Medicinbehov lika i grupperna. Allmän astma- värdering lika	Effekt på kattkänslighet och kattastma, tveksam effekt av IT på allmän astma- svårighetsgrad Ingen effekt på behov inhal steroider
Symtomskala Medicinanvändning BPT SPT	Inte skillnad i symtom och medicinanvändning "total score" sign lägre i SITgruppen	Liten klinisk effekt, stor risk för systemeffekt
Symtomskala Medicinanvändning PEF, BPT med allergen och histamin, SPT	Symtomförbättring efter 1 år med SIT utjämnning efter 2 år mot kontrollerna	Öppen kontrollgrupp Tveksam effekt av behandlingen efter 2 år
Symtomskala Global skattning Medicinanvändning	Mindre symtom i beh gruppen Fler skattade god effekt i beh gruppen	Små grupper efter bortfall Ingen minskning av steroidbehov i någon av grupperna

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Författare, Ref. år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Behandling
Pilcher, 1997	18	RCT Standardiserat allergenextrakt	30 randomiserades 16 SIT/14 placebo 20–46 år	Extrakt med kvalster (Dp-Df-mix) placebo inte dekl 1 år
Sabbah, 1991	20	RCT Standardiserat allergenextrakt	52 randomiserades 26 SIT/26 placebo 35 män ålder okänd	Extrakt med kvalster (Dp) placebo innehåll inte deklarerat 18 veckor
Sundin, 1986	21	RCT Standardiserade allergenextrakt	41 randomiserades, 15 katt-SIT, 7 hund-SIT, 17 placebo 8–47 år 18 män	Extrakt med katt eller hund, placebo med histamin 1 år
Valovirta, 1984	23	RCT Standardiserat allergenextrakt	27 15 SIT/12 placebo 5–18 år	Extrakt med hund, placebo med histamin 1 år
Varney, 1997	25	RCT Standardiserat allergenextrakt	28 13 SIT/15 placebo 10 män 19–50 år	Extrakt med katt placebo med histamin i olika koncentration. Behandlingstid oklar

AgE = antigen E i ragweedextrakt, BPT = bronkial provokation,
 CPT = konjunktival provokation, Dp = kvalster, MBT = metakolinprovokation,
 NCT = nasal provokation, SIT = specifik immunterapi med allergenextrakt,
 SPT = pricktest

Effektmått	Resultat	Kommentar
Symtomskala Medicinförbrukning CPT, MBT	Symtomförbättring efter 1 år med SIT, ingen skillnad i medicinanvändning	Endast 18 patienter med astmadiagnos, 26 med ökad känslighet för metakolin
Global värdering av symtom och medicinbehov	Sign effekt på astma allmänt och medicin- behov, ssk hos barn under 5 år.	Kort behandlingstid
Global värdering BHR, BPT, SPT, och in vitro tester	14/23 bättre i SIT- gruppen 0/17 i placebogruppen	Effekt på symtom inte statistiskt utvärderat
Antal dagar med symtom, global värdering CPT, BPT, SPT in vitro tester	Ingen sign skillnad för symtom	Ingen säker effekt på astmasymtom eller bronk- känslighet för allergen
Symtomskala vid kattexponering CPT SPT	Symtom och PEF- sänkning vid exponering för katt mindre i SIT- gruppen	Bra resultatmätning med kattexponering, kort studie med små grupper

Referenser

1. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen specific immunotherapy for asthma (Cochrane Review) In: The Cochrane Library Issue 3, 1998. Oxford:Update.
2. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma. *Allergy* 1999;54:1022-44.
3. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997;336:324-31.
4. Alvarez-Cuesta E, Cuesta-Herranz J, Puyana- Ruiz J, Cuesta- Herranz C, Blanco- Quiros A. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: risk-benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:556-66.
5. Bousquet J, Cavayrac P, Guerin B, Hejjaoui D, Dhivert H, Hewitt B, Michel FB. Immunotherapy with a standardised Dermatophagoides pteronyssinus extract. I. In vivo and in vitro parameters after a short course of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:734-44.
6. Bousquet J, Hejjaoui A, Soussana M, Michel F-B. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. IV. Comparison of the safety and efficacy of two dosages of a high-molecular-weight allergoid. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:490-7.
7. Bruce CA, Norman PS, Rosenthal RR, Lichtenstein LM. The role of ragweed pollen in autumnal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:449-59.
8. Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury J, Adkinson NF Jr, Buncher CR et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996;334:501-06.
9. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, Nilsson S. A double-blind multicentre immunotherapy trial in children using a purified and standardized Cladosporium herbarum preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986;41:131-40.
10. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow K et al. Immunotherapy with cat and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:955-64.
11. Hedlin G, Silber G, Naclerio R, Proud D, Lamas AM, Eggleston P, Adkinson NF Jr. Comparison of the in-vivo and in-vitro response to ragweed immunotherapy in children and adults with ragweed-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1990;20:491-500.
12. Hedlin G, Wille S, Browaldh L, Hildebrand H, Holgren D, Lindfors A et al. Immunotherapy in children with allergic asthma: effects on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:609-14.
13. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children - a 14-years study. *Pediatrics* 1968;42:793-802.
14. Joint Task Force on Practice Parameters. Practice parameters for allergen immunotherapy. Joint Task Force on Practice Parameters, representing American Academy of Allergy, Asthma and Immunology,

- the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1001-11.
15. Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986;41:507-19.
 16. Mosbech H, Dreborg S, Frolund L, Ljungstedt-Pahlman I, Svendsen UG, Soborg M et al. Hyposensitization in asthmatics with mPEG-modified and unmodified house dust mite extract. I and II. *Allergy* 1989;44:487-98 and 499-509.
 17. Olsen OT, Larsen KR, Jacobsen L, Svendsen UG. A 1-year, placebo controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. *Allergy* 1997;52:853-59.
 18. Pilcher CE, Marquardsen A, Sparholt S et al. Specific immunotherapy with *Derma-tofagoides pteronyssinus* and *D farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997;52:274-83.
 19. Rak S, Lowhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:470-80.
 20. Sabbah A, Bonnaud F, Sonnevile A, Bonneau JC, Pinon H. Immunotherapie Specifique par l'alpha-fraction-retard-*D. pteronyssinus*. etude en double aveugle dans l'asthme. *Allergie et Immunologie* 1991;23:58-60.
 21. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:478-87.
 22. Taylor B, Sanders SS, Norman AP. A double-blind controlled trial of house mite fortified house dust vaccine in childhood asthma. *Clin Allergy* 1974;4:35-40.
 23. Valovirta E, Koivikko A, Vanto T, Viander M, Ingeman L. Immunotherapy in allergy to dog: a double-blind clinical study. *Ann Allergy* 1984;53:85-87.
 24. Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by anti-allergic drugs. *BMJ* 1991;302:265-69.
 25. Varney VA, Edwards J, Tabbah K, Brewster H, Mavroleon G, Frew AJ. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1997;27:860-67.
 26. Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitisation to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978;2:912-15.

2.19 Antibiotika vid kronisk bronkit

Slutsats

- Antibiotikabehandling av patienter med exacerbation av kronisk bronkit – med eller utan KOL – förkortar exacerbationen och minskar symtomen (2).

Bakgrund

Patienter med kronisk bronkit och KOL har ett dåligt mukociliärt försvar (den rensning av luftvägarna som slem och flimmerhår utför). Skador i slemhinna och flimmerhår gör att främmande ämnen inte transporteras bort på vanligt sätt. Man räknar med att 25–50 procent av patienter med KOL är koloniserade med bakterier nedanför larynx (struphuvudet), även när sjukdomen är stabil. De vanligaste bakterierna är *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* och *Moraxella catarrhalis*. Det har nyligen påvisats att hos patienter med mycket nedsatt lungfunktion (FEV_1 under 35 procent) spelar gramnegativa bakterier, speciellt Enterobacteriaceae och *Pseudomonas*, en viktig roll för utveckling av en akut exacerbation [3].

Dessa förhållanden gör att antibiotikabehandling vid kronisk bronkit och KOL är omtvistad. Frågan är om behandling ska ges mot en bakterie som kan finnas i luftvägarna även när symtom på sjukdom saknas.

Metod

Vi sökte i Medline till mars 1999 med söktermerna ”lung diseases”, ”obstructive”, ”antibiotics” vilket resulterade i 178 studier. Endast randomiserade studier som jämför antibiotika med placebo och inte studier som jämför olika antibiotika utan en placebogrupp inkluderades i granskningen. Effekten av behandlingen skulle vara beskriven med

symtom, utläkningstid eller tid till recidiv, men vi har också fått acceptera att komplettera dessa med surrogatvariabler såsom läkarbedömning och lungfunktion. Till skillnad från övriga avsnitt accepterade vi kort uppföljning då behandlingen rör ett akut tillstånd. Det slutliga resultatet blev nio studier, samma utfall som i nedanstående metaanalys. Bara en av de nio studierna innehöll enbart patienter med KOL. De övriga inkluderade patienter med kronisk bronkit. Andelen patienter med KOL bland dessa är okänd.

Resultat

En metaanalys av effekten av antibiotika vid exacerbation av kronisk bronkit publicerades 1995 [11]. Författarna inkluderade randomiserade placebokontrollerade studier av patienter med kronisk bronkit eller KOL. Uppföljningsperioden var minst fem dagar och tillräckligt med data skulle presenteras för att kalkylera en effektstorlek. Gruppen identifierade nio studier men det fanns inget gemensamt effektmått för de nio studierna. Därför omvandlade man effektmåtten i varje enskild studie till en jämförbar effektstorlek (Se Appendix II).

Man noterade en effektstorlek på 0,22, en magnitud som brukar kallas liten men tolkade denna trots allt som kliniskt relevant, speciellt hos patienter med svår sjukdom. Förbättring av PEF var blygsam (11 l/min). Då metaanalysen redovisar transformerade data har vi valt att redovisa utfallet av originalarbetena var för sig (Tabell 1).

I tidiga studier fann man ingen skillnad mellan antibiotika och placebo i antal sjukdomsdagar [4] eller uttryckt i duration av exacerbation [6]. Detta gäller även antalet vård dagar och sjukfrånvaro [5].

I en studie fann man att patienter som behandlats med tetracyklin återhämtade sig snabbare och mindre ofta återföll än kontrollgruppen [2].

En annan studie valde att använda symtom på exacerbation som gått över före 21 dagar som effektmått [1]. Sådan utläkning skedde i 68 procent av antibiotikagruppen mot 55 procent i placebogruppen. Den absoluta skillnaden på 15 procentenheter innebär att man får behandla

sju patienter för att en ska få bättre läkning ("numbers needed to treat"). Den största studien inkluderade 278 patienter och visade att amoxicillin-behandlade patienter snabbare blev fria från symtom [7].

Läkarens kliniska bedömning av sjukdomsförloppet har använts i flera studier. En sådan bedömning är tveksam ur ett patientperspektiv och inkluderas inte i gruppens primära effektmått. Vi har dock fått använda detta surrogateffektmått då solida data angående symtom eller livskvalitet saknas. I en studie utföll läkarbedömning till förmån för antibiotikabehandling [10] medan flera andra studier inte fann någon sådan effekt [5,7,8].

Flera forskare har valt förändringar i PEF som effektmått och på samma grunder som ovan tvingas vi komplettera med lungfysiologiska studier [1,5,7,8,9,10]. Endast en studie kunde visa signifikant förbättring i PEF vid antibiotikabehandling [1]. I övriga studier förelåg ingen förbättring i PEF eller andra lungfunktionsmått [7,8,9].

Sammanfattning

Ett mindre antal randomiserade och placebokontrollerade studier av antibiotikabehandling vid kronisk bronkit är publicerade. Studierna använder olika effektmått vilket försvårar jämförelser. Ingen studie mäter förändring i livskvalitet och endast få registrerar symtom. Den meta-analys vi återger beskrivs ofta som om den handlade uteslutande om patienter med KOL. I själva verket är endast en av de nio studier som ingår grundad på väldefinierade patienter med KOL.

Sammantaget finner vi små förbättringar avseende utläkningstid och symtom, mest påtagligt hos patienter med svåra exacerbationer.

Tabell 1 Antibiotikabehandling.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Anthonisen, 1987	1	RCT, DB, cross-over	≥ 35 år FEV ₁ <70% 173 patienter	Trimсульfa (160/800 mg) 1 x 2 eller amoxicillin 0,25 g x 4 eller doxycylin 200 mg x 1 första dosen sedan 100 mg x 1 i tre veckor
Berry, 1960	2	RCT, DB	Alla åldrar Oklara gränser 58 patienter 3 svårighetsgrader på infektionen A, B och C 5 svårighetsgrader på bronkiten	A fick alltid antibiotika och deltog inte i studien. B och C fick 250 mg tetracyklin eller placebo i 5 dagar
Elmes, 1957	4	RCT, DB	<65 år, arbetande >3 år med prod hosta och minst 2 sjukdoms- perioder med purulent sputa och som orsakat sjukskrivning 88 patienter	Tetracyklin eller placebo x 4 vid tecken på infektion
Elmes, 1965	5	RCT, DB, matchad	56 patienter som togs emot på sjukhus pga akut exacerbation av kronisk bronkit	Ampicillin 1 g x 4 i 3 dagar; herefter 0,5 g x 4 i 4 dagar eller placebo

Effektmått	Resultat	Kommentar
"Lyckat utfall" = Symtomen på exacerbationen har gått över inom 21 dagar. PEF	55% med placebo 68% med antibiotika $p < 0,01$ Snabbare förbättring till fördel för antibiotikagruppen $p < 0,02$	Patienter med KOL Polikliniska patienter
Exacerbationernas svårighetsgrad	Behandlade patienter med moderat svår exacerbation återhämtade sig snabbare och återföll mer sällan än kontrollgruppen $p > 0,05$	Kronisk bronkit Inte endast patienter med KOL Polikliniska patienter
Sjukdomsdagar Dagar borta från arbetet	Antibiotikagruppen var sjuk 2/3 så lång tid och hade hälften så stor frånvaro från arbetet som kontrollerna (ns)	Kronisk bronkit Inte endast patienter med KOL Polikliniska patienter
Antal vård dagar Klinisk bedömning	Ingen skillnad Ingen skillnad	Kronisk bronkit Inte endast patienter med KOL Inneliggande patienter Sputum utseende

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Fear, 1962	6	RCT	Ålder 20–65 132 patienter	7 behandlingdgrupper: A = Placebo tetracyklin, placebo trippelsulfa och placebo prednisolon B = 0,5 g tetracyklin, 0,5 g trippelsulfa och placebo prednisolon C = 0,5 g V-Pc, 0,5 g trippelsulfa och placebo prednisolon D = 0,5 g tetracyklin, 250 mg oleandomycin och placebo prednisolon E = 0,5 g erytromycin, 0,5 g trippelsulfa och placebo prednisolon F = 0,5 g V-Pc, 0,5 g trippelsulfa och 2,5 mg prednisolon G = 0,5 g tetracyklin, 0,5 g sulfa samt 2,5 mg prednisolon Tetracyklin 500 mg x 2 eller placebo i en vecka
Del 2		RCT, DB	62 patienter	

Effektmått	Resultat	Kommentar
Sputum – volymer – purulens Dyspné Pip "Lättare förkylningar" – frekvens – duration "Svårare förkylningar" – frekvens – duration Borta från arbetet	Behandlingsgrupperna bättre än placebogruppen $p < 0,01$ vid slutet av de 6 vintermånaderna studien pågick	Kronisk bronkit Inte endast patienter med KOL Polikliniska patienter Således 7 behandlingsgrupper
Durationen av exacerbationen	Durationen av återfallen i den behandlade gruppen halverades (ns)	Kronisk bronkit Inte endast patienter med KOL

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Jørgensen, 1992	7	RCT, DB	278 patienter	Amoxicillin 750 mg x 2 eller placebo x 2 i 7 dagar
Nicotra, 1982	8	RCT, DB	40 patienter	Tetracyclin 500 mg x 4 eller placebo x 4 i 7 dagar
Petersen, 1967	9	RCT	38 patienter 19 av dessa ingick i antibiotika kontra placebodelen (se kommentar)	Kloramfenikol eller placebo i 10 dagar

Effektmått	Resultat	Kommentar
Doktors övergripande värdering	Ingen skillnad	Kronisk bronkit Inte endast patienter med KOL
Fri från symtom	p=0,03 till antibiotika-gruppens fördel	Polikliniska patienter
Symtomskattning av patienten Frågeformulär för doktorn	Ingen signifikant skillnad kunde upptäckas mellan grupperna	Kronisk bronkit Inte endast patienter med KOL Inneliggande patienter Från början bestämdes att det viktigaste utfallskriteriet skulle vara en skillnad mellan grupperna på >10 mm Hg i PaO ₂ och en skillnad på 20% i FEV ₁
Lungvolym PEF Ventilation Distribution Ventilation Perfusion	Ingen skillnad	Kronisk bronkit Inte endast patienter med KOL Inneliggande patienter Studien innehöll en arm med fysioterapi och en med expectorantia

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Pines, 1972	10	RCT, DB	1) >60 år 2) Bedömd som måttligt sjuk av inremitterande 3) Minst en tidigare behandling med antibiotika ska ha misslyckats För att kunna matcha patienterna så nära som möjligt skulle patienten vara man, ha anamnes på bronkit i minst fem år, ha en säker anamnes på en exacerbation under de senaste 6 veckorna, hosta purulent sputa, PEF ≤ 200 l/min Totalt 259 patienter	Tetracyklin 500 mg x 4 eller kloramfenikol 500 mg x 4 eller placebo 2 x 4 i 12 dagar

Ns = ingen statistiskt säkerställd skillnad

Effektmått	Resultat	Kommentar
Klinisk bedömning	Antibiotikagruppen förbättrades mer än placebogruppen dag 7 och 12 ($p < 0,05$) Placebogruppen försämrades mer än antibiotikagruppen ($p < 0,05$)	Kronisk bronkit Inte endast patienter med KOL Inneliggande patienter En vecka efter studien hade 50% i vardera gruppen åter purulent sputum. Sputumodling

Referenser

1. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
2. Berry DG, Fry J, Hindley CP, et al. Exacerbations of chronic bronchitis treatment with oxytetracycline. *Lancet* 1960;1:137-39.
3. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113:1542-48.
4. Elmes PC, Fletcher CM, Dutton AAC. Prophylactic use of oxytetracycline for exacerbations of chronic bronchitis. *BMJ* 1957;2:1272-75.
5. Elmes PC, King TK, Langlands JH et al. Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *BMJ* 1965;2:904-08.
6. Fear EC, Edwards G. Antibiotic regimes in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1962; 56:153-62.
7. Jörgensen AF, Coolidge J, Pedersen PA, Petersen KP, Waldorff S, Widding E. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:7-11.
8. Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis. A controlled study using tetracycline. *Ann Intern Med* 1982;97: 18-21.
9. Petersen ES, Esmann V, Honcke P, Munkner C. A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis. An evaluation using pulmonary function tests. *Acta Med Scand* 1967;182:293-305.
10. Pines A, Raafat H, Greenfield JS, Linsell WD, Solari ME. Antibiotic regimens moderately ill patients with purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1972;66:107-15.
11. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-60.

2.20 Oxygenbehandling och annan hemsjukvård

Slutsatser

Oxygenbehandling vid KOL

Effekt på överlevnad

- Långtidsoxygenterapi förlänger överlevnaden vid KOL med svår kronisk hypoxi (syrebrist) i vila dagtid ($\text{PaO}_2 < 7,3 \text{ kPa}$) (1).
- Långtidsoxygenterapi har ingen effekt på överlevnaden vid KOL med medelsvår och lätt hypoxi i vila dagtid ($\text{PaO}_2 > 7,4 \text{ kPa}$) (2).
- Kontinuerlig långtidsoxygenterapi har bättre effekt på överlevnaden än nattlig långtidsoxygenterapi vid KOL med svår kronisk hypoxi i vila dagtid (2).
- Långtidsoxygenterapi har ingen effekt vid nattlig hypoxi utan svår hypoxi i vila dagtid (1).

Effekt på livskvalitet och symtom

- Underlaget är bristfälligt för bedömning av effekten av långtidsoxygenterapi på hälsorelaterad livskvalitet vid KOL med svår hypoxi i vila dagtid ($\text{PaO}_2 < 7,4 \text{ kPa}$) liksom av oxygenutrustningens betydelse för livskvalitetsutvecklingen (4).
- Långtidsoxygenterapi har ingen effekt på hälsorelaterad livskvalitet vid KOL med medelsvår och lätt hypoxi i vila dagtid ($\text{PaO}_2 > 7,4 \text{ kPa}$) (3).
- Oxygenbehandling vid ansträngning har ingen effekt på hälsorelaterad livskvalitet eller symtom (1).

Vård i hemmet

- Vårdprogram med hembesök av sjuksköterska har ingen påvisad effekt på överlevnad, hälsorelaterad livskvalitet eller sjukhusinläggningar vid svår KOL (2).

- Underlaget är bristfälligt för att bedöma ifall hembesök av sjuksköterska och läkare minskar sjukhusinläggningar eller symtom vid långtidsbehandling med oxygen (4).

Bakgrund

Tillfällig eller situationsbetingad hypoxi

Vid KOL kan hypoxi (syrebrist) komplicera sjukdomsförloppet. Svår hypoxi är ett livshotande tillstånd och därför ges i sådana fall oxygen (syrgas). Hypoxin kan debutera vid akuta försämringstillstånd, exacerbationer, och då vara övergående [22]. Ibland kompliceras hypoxin av samtidig koldioxidretention (oförmåga att vädra ut koldioxid). Då både hypoxi och koldioxidretention föreligger ställs stora krav på att oxygentillförseln är noga kontrollerad med upprepade artärblodgaskontroller för att inte livshotande underventilering och andningsstillestånd ska tillstå [3,18]. Förbättringen av hypoxin efter en KOL-exacerbation kan fortsätta under flera månaders tid [22]. Hypoxi kan också förekomma vid ansträngning eller under sömn utan att hypoxi i vila dagtid föreligger.

Kronisk hypoxi i vila

Då kronisk hypoxi i vila tillstöter vid KOL försämras överlevnaden påtagligt [31]. Att hypoxin är kronisk verifieras med artärblodgasbestämning med 3–4 veckors intervall. FEV_1 är den i särklass viktigaste prognosfaktorn för överlevnad vid KOL [2]. Kronisk hypoxi i vila innebär en sämre prognos vad gäller överlevnaden än vad som förklaras av det låga värdet på FEV_1 .

Den kroniska hypoxin kan vara förenad med symtom och tecken på organpåverkan som ödem (vätskeansamling) och intellektuell avmattning och med tecken som pulmonell hypertension (förhöjt blodtryck i lungkretsloppet) eller polycytemi (sjuklig ökning av de röda blodkropparna) [6,15]. Det symtom som oftast besvärar patienten mest är dyspnén (andfåddheten) vid ansträngning, som dock är mycket dåligt korrelerad till graden av hypoxi. Vid KOL försämras livskvaliteten med tilltagande dyspné vid ansträngning och särskilt nedsatt är den då även kronisk hypoxi föreligger [21,28]. För den enskilda patienten innebär detta en nedsatt förmåga att uppfylla dagliga livets krav i form av nedsatt ork

och inskränkt rörelseförmåga som kan leda till social isolering. Förutom de fysiska aspekterna av sjukdomsprocessen finns även de känslomässiga aspekterna. Dessa innebär för patienten en ständigt pågående process där känslor av ångest inför andnöden, sorgen avseende kroppens förändring samt skuld och skam av självförvållande av sjukdomen bearbetas.

Oxygenutrustning

Oxygenbehandling i hemmet kan ges med tre olika typer av utrustning. Oxygen kan ges med oxygenanrikad luft från oxygenkoncentrator, en apparat som är praktiskt användbar endast för stationärt bruk. Då är det den säkraste, enklaste och billigaste behandlingsformen. Nackdelen är att den binder patienten till hemmet. Oxygen kan också levereras från gasflaska med komprimerad gas och från behållare med flytande oxygen, som vid avdunstning avger oxygen i gasform. Dessa båda behandlingsformer kräver regelbundna transporter och är därför dyra vid långtidsbehandling men de enda som passar för mobilt bruk. Kostnaden ökar parallellt med oxygenförbrukningen. Den traditionella gasflaskan för mobilt bruk är tung och klumpig och är knappast bärbar och dras i stället på en liten kärra. Utrustningen för flytande oxygen är lätt bärbar och estetiskt tilltalande.

En besparare, en ventil som släpper fram oxygen endast vid inandningen, sparar oxygen och kan av en del patienter användas i kombination med alla tre typerna av oxygenutrustning. Med besparare räcker en liten oxygenflaska längre och den mobila utrustningen kan göras lättare. Ett annat sätt att minska oxygenförbrukningen är att tillföra oxygen via en transtracheal kateter i stället för via en näsgrimpa. Transtracheal oxygentillförsel är kosmetiskt tilltalande, men ställer stora krav på patient och behandlande klinik eftersom den transtracheala katetern kan orsaka allvarliga komplikationer.

Det är vanligt att rörliga patienter inte använder sitt oxygen under så stor del av dygnets timmar som ordinerats när den mobila utrustningen är den traditionella gasflaskan [30,36]. För att bedöma effekten av långtidsbehandling med oxygen räcker alltså inte upplysningen om ordinerad behandlingstid, även den verkliga oxygenförbrukningen, dvs patientmedverkan, måste också mätas. De olika administrationsformerna för

oxygen kan tänkas ha olika effekt på överlevnad och livskvalitet därför att patienterna använder dem olika lång tid på dygnet.

Faktaruta 1

Oxygenbehandling i hemmet i Sverige 1998

Uppgifter från Oxygenregistret, ett nationellt kvalitetsregister. Cirka 85 procent av patienter med långtidsbehandling med oxygen i hemmet ingår i registret. Därtill kommer ett antal patienter med cancer i lungorna som har hemoxygenbehandling som led i behandling i livets slutskede.

nya patienter 1998, antal	730
alla patienter, antal	2 811
ålder, år	72±10
andel män, %	48

Nya patienter 1998:

Orsak till kronisk hypoxi	%
KOL	78
lungfibros	14
utläkt lungtuberkulos	5
toraxdeformitet	4

Oxygenutrustning	%
oxygenkoncentrator	95
flytande oxygen	2

Antalet patienter ökar kontinuerligt sedan registrets start 1987. Ökningen är störst bland de äldre patienterna, vilket leder till att medelåldern ökat fem år sedan 1987. Andelen kvinnor ökar och de är nu fler än männen. Kvinnorna är i medeltal ett par år yngre vid behandlingsstarten och lever längre. De regionala skillnaderna i användning av behandling har minskat sedan 1987. Patienter med KOL och lungfibros ökar medan patienter med resttillstånd efter utläkt lungtuberkulos och toraxdeformitet minskar. Den genomsnittliga behandlingstiden är 28 månader. Medelantalet vård dagar på sjukhus under första behandlingsåret har minskat från 33 till 11 sedan 1987.

Metod

Sökning skedde i Medline med generell sökterm "exp lung diseases", "obstructive or asthma" samt "oxygen inhalation therapy". Vidare be-

gränsades granskningen till randomiserade, kontrollerade studier med minst ett primärt effektmått (dödlighet, livskvalitet, symptom eller anfallsfrekvens) och till studier med minst sex veckors behandlingsduration. Cochranerapporten "Domiciliary oxygen in chronic obstructive pulmonary disease" granskades men gav ingen ytterligare artikel [11]. Sammanlagt har 118 abstracts och 48 artiklar granskats. Från dessa har 10 studier valts ut som uppfyllt alla de överenskomna granskningskriterierna.

Inom området hemsjukvård vid KOL har en Cochranerapport [34] och en aktuell SBU-rapport [33] granskats. Dessutom har två kontrollerade studier av omvårdnad/hemsjukvård vid långtidsbehandling med oxygen i hemmet granskats. Eftersom det finns få kontrollerade studier inom detta område har en randomiserad studie endast presenterad i abstract-form och en fallserie om hemsjukvård vid KOL-exacerbation tagits upp i texten.

Resultat

Oxygenbehandling vid astma

Hypoxi kan uppstå vid akuta astmaanfall och denna hypoxi behandlas med oxygen. Detta är en viktig del av behandlingen vid akut astma eftersom djup hypoxi är livshotande och hypoxi framkallar konstriktion av bronkmuskulaturen med försämring av anfallet som följd. Oxygenbehandling vid astma är akutbehandling och berörs inte vidare i denna översikt.

Oxygenbehandling vid KOL

Fyra kontrollerade studier belyser effekten av långtidsoxygenbehandling i hemmet på överlevnad och/eller livskvalitet vid KOL med kronisk hypoxi i vila. Ett något större antal kontrollerade korttidsstudier och två längre studier belyser effekten av oxygenbehandling vid ansträngning och då på dyspné och/eller ansträngningsförmågan. Två randomiserade kontrollerade studier undersöker effekten av nattlig oxygenbehandling vid isolerad nattlig hypoxi. Endast en treårig studie av nattlig oxygenbehandling [13], korttidsstudierna och en sexveckors studie av effekten av oxygen vid ansträngning [24] var dubbelblinda pga svårigheterna och

kostnaderna förknippade med att ge långtidsbehandling med luft i hemmet. Studierna redovisas i detalj i Tabell 2 och en samlad översikt ges i Tabell 1.

Oxygenbehandling vid kronisk hypoxi i vila – effekt på överlevnad

Två kontrollerade studier undersökte effekten av långtidsoxygenbehandling vid kronisk hypoxi i vila med ett oxygen-partialtryck i vila i artärblod (PaO_2) <8 kPa, den amerikanska Nocturnal Oxygen Therapy studien (NOT) [27] respektive den engelska Medical Research Council Working Party studien (MRC) [25]. En polsk studie undersökte effekten av oxygenbehandling vid medelsvår hypoxi (PaO_2 i intervallet 7,4–8,7 kPa) [14]. I samtliga studier har patienternas oxygenförbrukning uppmätts.

I den amerikanska studien jämförs effekten av oxygenbehandling nattetid, i genomsnitt 12 timmar/dygn, med effekten av ”kontinuerlig” oxygenbehandling, i genomsnitt 18 timmar/dygn på överlevnad och livskvalitet. Inklusionskriterier var $\text{PaO}_2 <7,3$ kPa (svår hypoxi) eller PaO_2 7,3–7,85 kPa (medelsvår hypoxi) och samtidigt minst ett av följande tecken på organpåverkan av hypoxin: vätskeretention, polycytemi eller tecken på hjärtpåverkan.

Oxygenbehandlingen gavs med koncentrator, gasflaskor eller som flytande oxygen i dosen 1–4 liter/minut med flödesökning med 1 liter/minut under natten samt vid ansträngning. PaO_2 i vila med oxygen låg på minst 8 kPa. Mortaliteten i den behandlingsgrupp som fick nattlig oxygenbehandling var 1,94 gånger högre än i gruppen som erhöll kontinuerlig behandling.

I den engelska studien inkluderades 87 patienter, som randomiserades till oxygenbehandling minst 15 timmar/dygn eller ingen oxygenbehandling alls. PaO_2 i vila låg i intervallet 5,3–8,0 kPa och patienterna hade alla haft minst en episod med vätskeretention. Oxygen gavs i flödet 2 liter/minut eller mer så att PaO_2 med oxygen låg över 8 kPa. Även i denna studie användes både koncentrator, gasflaskor och flytande oxygen. Patienterna

följdes i fem år. Överlevnaden var signifikant bättre i den oxygenbehandlade gruppen. I den lilla gruppen kvinnor (nio med oxygen, tolv kontroller) var risken för död approximativt 5,7 procent per år för de oxygenbehandlade gruppen och 36,5 procent per år för kontrollgruppen. Bland männen var det ingen skillnad i överlevnad under de första 500 dagarna och under denna tid avled cirka 30 procent av männen. Därefter var den årliga dödligheten 12 procent för den behandlade gruppen mot 29 procent för den obehandlade.

I den polska studien randomiserades 135 patienter med medelsvår hypoxi, PaO_2 i intervallet 7,4–8,7 kPa, till behandling med oxygenkoncentrator med en dygnsbehandlingstid på i medeltal 13,5 timmar respektive ingen oxygenbehandling alls [14]. Oxygenflödet doserades så att PaO_2 med oxygen låg över 8,7 kPa. Patienterna följdes i tre år och ingen skillnad i överlevnad mellan grupperna iaktogs. Inte heller sågs någon skillnad i överlevnad beroende på oxygenbehandling i gruppen med PaO_2 mindre än 8 kPa.

Sammanfattningsvis visar de tre studierna en fördubbling av överlevnaden med oxygenbehandling minst 18 timmar/dygn för patienter med svår kronisk hypoxi ($\text{PaO}_2 < 7,3$ kPa), men ingen effekt av behandlingen för patienter med medelsvår eller lätt hypoxi. Överlevnadskurvorna för både de oxygenbehandlade och obehandlade patientgrupperna i den polska studien följde väl kurvan för den behandlingsgrupp i den amerikanska studien, som fått kontinuerlig oxygenbehandling, vilket visar att oxygenbehandlingen inte gjort någon nytta för patienter med medelsvår hypoxi.

Cochranerapporten kommer till samma slutsats vad gäller värdet av långtidsoxygenbehandling till patienter med svår hypoxi, men inte vad gäller effekten hos patienter med medelsvår hypoxi [11]. I rapporten drar man i stället slutsatsen att patienter med medelsvår hypoxi med PaO_2 i intervaller 7,4–8 kPa hade nytta av oxygenbehandlingen eftersom sådana patienter ingick i den amerikanska och i den engelska studien tillsammans med patienter med svår hypoxi. Att döma av det låga medelvärdet för PaO_2 i dessa båda studier var andelarna patienter med bara medelsvår hypoxi emellertid små och sannolikt rör det sig om färre

patienter än de 74 patienter med PaO_2 i intervallet 7,4–8 kPa som ingick i den polska studien.

Oxygenbehandling vid kronisk hypoxi – effekt på livskvalitet och hälsoekonomi

Livskvaliteten utvärderades i den amerikanska studien vid studiestart samt efter sex (150 patienter) och tolv (37 patienter) månader med hjälp av Sickness Impact Profile samt Profile of Mood States [19]. Livskvaliteten förbättrades men någon signifikant skillnad i livskvalitet före och efter sex respektive tolv månaders oxygen behandling observerades inte i denna studie av god kvalitet.

I en svensk studie randomiserades 51 patienter, varav 45 med KOL, till behandling med flytande oxygen eller koncentrator med gasflaskor för mobilt bruk och livskvaliteten utvärderades med Sickness Impact Profile (SIP) och Euroqol före och efter sex månaders behandling [1]. Livskvaliteten förbättrades i gruppen som erhöll flytande oxygen och försämrades i gruppen som erhöll koncentrator och gasflaskor. Skillnaden i förändring av livskvaliteten mellan grupperna var signifikant mätt SIP. Euroqol visade ingen signifikant skillnad i livskvalitetsutveckling mellan grupperna. Den signifikanta skillnaden i livskvalitetsutveckling med SIP sågs bland patienter med KOL och svår hypoxi ($\text{PaO}_2 < 7,4$ kPa) men inte bland övriga patienter i studien. Den hälsoekonomiska analysen redovisas i Kapitel 3.

I en cross-overstudie jämfördes effekten av nattlig hemrespiratorbehandling och oxygenbehandling med effekten av enbart oxygenbehandling hos 14 patienter med kronisk hypoxi och koldioxidretention [26]. Alla patienter hade svår hypoxi ($\text{PaO}_2 < 7,3$ kPa), koldioxidretention och sedan tidigare långtidsoxygenbehandling. Patienterna erhöll 2 liter oxygen per minut och randomiserades vad gäller ordningsföljden till en tremånaders period med enbart oxygenbehandling och en tremånaders period med oxygen samt nattlig hemrespiratorbehandling. Ur artikeln framgår inte hur oxygenbehandlingen gavs, men medelbehandlingstiden var 16 timmar/dygn. Respiratorbehandlingen med tryckstyrd hemrespirator pågick i medeltal 7 timmar/dygn. Utvärderingen av livs-

kvaliteten med St Georges Respiratory Questionnaire visade en signifikant försämring av livskvaliteten under oxygenbehandlingsperioden och en signifikant förbättring av livskvaliteten under behandlingsperioden med respirator och oxygen. Anmärkningsvärt är att alla patienter behandlades med samma oxygendos. Det är svårt att dra generella slutsatser av denna studie, då patienturvalet var snävt begränsat till patienter med koldioxidretention och störd andning under sömn.

I en kontrollerad studie av 43 patienter med långtidsoxygenbehandling jämfördes effekten av sex månaders behandling via transtracheal oxygentillförsel och via sedvanlig näsgrimpa på fysisk, social och psykisk funktion (Philadelphia Geriatric Centre Morale Scale och Mental Health Depression Scale) [5]. Patienterna hade koncentrator hemma och gasflaskor för mobilt bruk. Man lyckades inte rekrytera det patientantal som behövdes för tillförlitlig statistisk styrka men fann att patienter som fick transtracheal kateter hade signifikant mindre hjälpbehov och hade använt mer oxygen under studietiden. Däremot fann man inga signifikanta skillnader i psykisk funktion eller sjukhusvård. Författarna drog slutsatsen att patientmaterialet var för litet för att kunna visa de förmodade vinsterna med transtracheal behandling.

Oxygenbehandling vid isolerad nattlig hypoxi

En placebokontrollerad studie jämförde effekten av nattlig behandling med oxygen respektive luft i dosen 3 liter/minut under tre år vid nattlig hypoxi utan hypoxi i vila dagtid [13]. Trettioåtta patienter med upprepade perioder med nattlig hypoxi under perioder längre än fem minuter och dagvärde på PaO_2 över 8 kPa randomiserades. Den nattliga oxygen- respektive luftbehandlingen gavs dubbelblindt med koncentrator. Sju av 19 patienter i den oxygenbehandlade gruppen avbröt studien, varav sex pga utveckling av hypoxi dagtid. Fyra av 19 patienter i den luftbehandlade gruppen avbröt studien, varav en för hypoxi dagtid. Patienter som utvecklade hypoxi dagtid erhöll kontinuerlig långtidsbehandling med oxygen. Ingen skillnad i överlevnad mellan de båda behandlingssgrupperna sågs. Det är oklart hur sömnapné syndrom definierades och uteslöts men det framgår att patienterna inte var hypoxiska av denna anledning.

Ytterligare en studie av nattlig oxygenbehandling vid nattlig hypoxi och lätt–medelsvår hypoxi dagtid (PaO_2 7,4–9,2 kPa) med 76 patienter bekräftar dessa fynd: ingen effekt på vare sig överlevnad eller utveckling av svår hypoxi dagtid av nattlig oxygenbehandling [7].

Oxygenbehandling vid hypoxi vid ansträngning

En dubbelblind studie av livskvaliteten vid behandling med oxygen vid ansträngning visade ingen effekt [24]. Patienter utan hypoxi i vila men med svår KOL och ansträngningsdyspné randomiserades vad gäller ordningsföljden för behandling under vardera sex veckor med 4 liter oxygen eller luft att använda vid ansträngning. Hälften av patienterna föredrog luft, hälften oxygen. Studien kan kritiseras för att observations-tiden, sex veckor, var för kort för utvärdering av livskvalitetseffekter. Man fann en förbättring av sex minuters gångsträcka med oxygen jämfört med luft vid akuttest men inte vid förnyad testning efter sex veckors behandling.

I en holländsk studie jämfördes effekten av fysisk träning med och utan oxygen hos patienter, som inte hade hypoxi i vila men däremot vid ansträngning [32]. Träningen genomfördes så att patienternas syremättnad inte sjönk under 90 procent under träningen. Man fann ingen skillnad i livskvalitet efter tio veckors träning med eller utan oxygen. Man fann inte heller någon skillnad i träningseffekt, trots att oxygentillförsel visade positiv akuteffekt både före och efter träningen i båda patientgrupperna.

Vård i hemmet

Patienter med svår KOL är starkt inskränkta i sin rörlighet och aktivitet pga uttalad lungfunktionsnedsättning och den svåra andfåddheten även vid obetydlig ansträngning. Dessutom drabbas många patienter av exacerbationer, (försämringstillstånd), ofta virusutlösta luftvägsinfektioner. Då krävs ofta sjukhusvård och ibland tillfällig oxygenbehandling pga syrebrist under försämringsperioden. Dessa försämringstillstånd är som mest frekventa under vintermånaderna med överbeläggningar på medicinkliniker, lungkliniker och infektionskliniker som följd. För att

förbättra tillståndet för patienter med svår KOL och minska risken för exacerbationer och behovet av sjukhusvård har man prövat olika modeller av hemsjukvård av sjuksköterska eller sjuksköterska och läkare. I andra fall har man prövat tätare kontroller hos sjuksköterska. I Sverige utgör patienter med lungsjukdomar 6 procent av de som får avancerad hemsjukvård [33]. I denna siffra ingår inte vård av lungcancerpatienter.

Hemsjukvård vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom

Cochranerapporten ”Home care by outreach nursing for chronic obstructive pulmonary disease” [34] fann fyra kontrollerade studier och utförde en metaanalys av dessa vad gäller mortaliteten [4,9,23,35]. Metaanalysen visade att mortaliteten inte påverkades av hemsjukvård av sjuksköterska, inte heller antalet sjukhusinläggningar. Mortaliteten minskade bland patienter med mindre svår sjukdom i en subgruppsanalys. Författarna till rapporten varnar att denna slutsats ska behandlas med försiktighet eftersom den baseras på en subgruppsanalys i efterhand. Bland patienter med mindre svår KOL sågs i en studie också en förbättring av hälsorelaterad livskvalitet [34].

SBU-rapporten Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering [33] inkluderade studier av mindre god vetenskaplig kvalitet och drog slutsatsen att hemsjukvårdsinsatser för patienter med lungsjukdom, med periodvis glesa och däremellan avancerade insatser, gav färre akutbesök, sjukhusinläggningar och vårddagar på sjukhus utan säker kostnadsminskning [4,8,12,17]. Liksom Cochrananalysen konstaterade rapporten att överlevnaden inte påverkades.

Uppföljning av oxygenbehandling i hemmet

En amerikansk randomiserad studie belyser effekten av uppföljande kontroll hos sjuksköterska varannan respektive var sjätte månad hos män med långtidsbehandling med oxygen sedan minst sex månader (Tabell 3) [10]. Alla hade hemoxygenbehandling sedan minst sex månader, använde flytande oxygen och befann sig i stabilt sjukdomsskede. Vid kontrollen hos sjuksköterskan kontrollerades syrgashalten i blodet i vila och vid ansträngning med den ordinerade syrgasdosen. De båda uppföljningsmodellerna utvärderades med hjälp av överlevnad, livskvalitet mätt med Sickness Impact Profile och kostnader för sjukvård. Överlevnaden påver-

kades inte, livskvaliteten förbättrades med tätare kontroll, men man fann ingen statistiskt säkerställd skillnad i sjukvårdskostnader. Kostnaden för sjuksköterskekontrollerna blev naturligtvis högre med tvåmånadersintervall men den totala sjukvårdskostnaden för denna patientgrupp blev lägre. Att skillnaden inte blev statistiskt säkerställd vad gäller den totala kostnaden skulle kunna bero på att patientantalet, 50 patienter totalt, var för litet.

Oxygensjuksköterska

En svensk kontrollerad studie belyser effekterna av olika uppföljning av patienter med långtidsoxygenbehandling [29]. Trettio patienter randomiserades till sedvanlig poliklinisk uppföljning på lungmottagning med inläggning på vårdavdelning vid lungklinik vid försämring eller till uppföljning i hemmet av specialutbildad sjuksköterska, ”oxygensjuksköterska” och vid behov av lungläkare med möjlighet till vård i hemmet. Av de 30 patienterna hade 12 KOL. Patienterna följdes 6,5 månad. Studien visade ingen skillnad i mortalitet mellan behandlingsgrupperna, men större patientuppskattning och signifikant färre antal vård dagar på sjukhus samt därmed minskade sjukvårdskostnader för patientgruppen som följdes i hemmet. Patienterna i hembesöksgruppen uppgav också mindre oro och allmän trötthet. Blandningen av diagnoser är en svaghet i studien, dock anges att samma reduktion av slutenvårdsbehovet sågs i de olika diagnosgrupperna.

Hemsjukvård vid exacerbation av KOL

En kontrollerad studie där patienter som uppfyller väldefinierade kriterier randomiseras till vård i hemmet med besök av och möjlighet till telefonkontakt dygnet runt med specialutbildad sjuksköterska respektive konventionell sjukhusvård vid akut KOL-exacerbation har presenterats [20]. Alla patienter läkarundersöktes initialt på sjukhus och i undersökningen ingick bl a lungröntgen och artärblodgasbestämning. Den patientgrupp, som fick hemsjukvård hade färre dödsfall och återfall. De krävde i genomsnitt 1,9 sjuksköterskebesök och 2,5 telefonsamtal medan de patienter som vårdades på sjukhus vårdades där i genomsnitt 6,5 dagar.

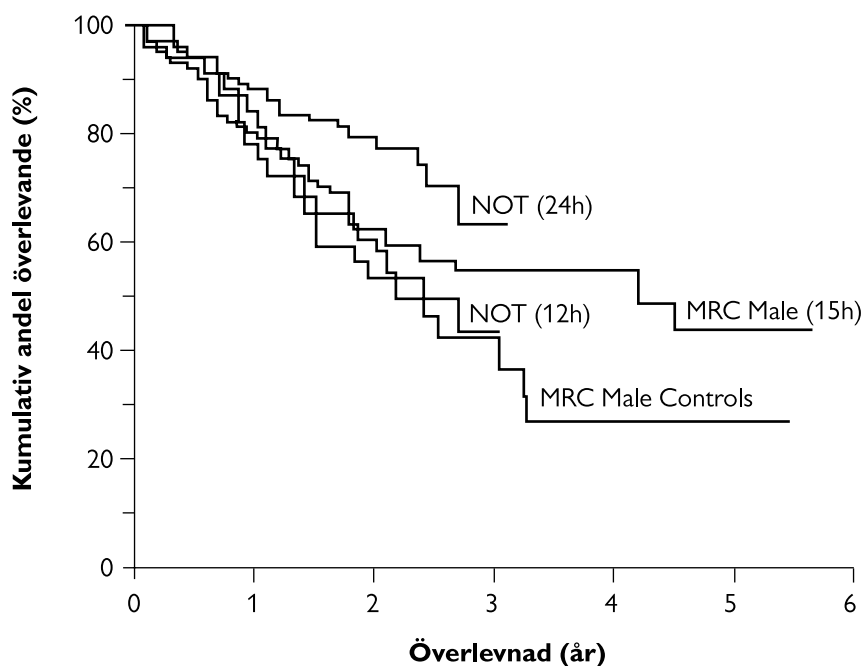
I en fallserie från Glasgow redovisas resultatet av hemsjukvård vid akut KOL-exacerbation med hjälp av dagliga besök av sjuksköterska efter

initial undersökning på sjukhus inkluderande läkarundersökning, artärblodgasanalys och lungröntgen [16]. Efter den initiala undersökningen bedömdes om hemsjukvård var lämplig och patienten erhöll då en standardiserad behandling samt oxygenkoncentrator i händelse av syrebrist. Patienternas distriktsläkare kunde besöka patienterna vid behov. Bland de 768 patienter som inkluderades i hemsjukvårdsprogrammet behövde 12 procent sjukhusvård under uppföljningstiden och en patient dog hemma, sannolikt till följd av hjärtinfarkt.

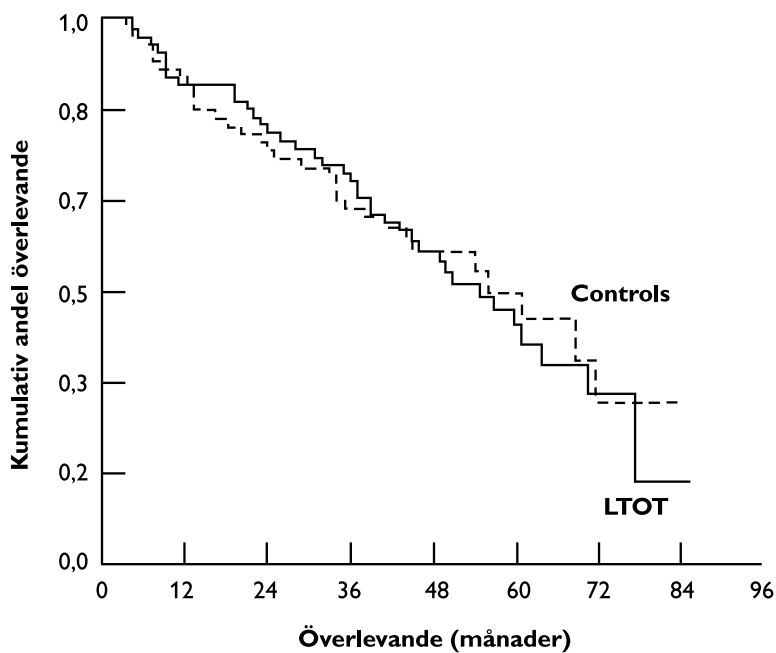
Dessa båda studier antyder att hemsjukvård vid KOL-exacerbation skulle kunna erbjuda en säkrare och sannolikt mindre kostnadskrävande vård för väldefinierade patientgrupper och efter noggrann initial undersökning på sjukhus inkluderande läkarundersökning, lungröntgen och artärblodgaskontroll.

Behov av forskning

- studier kring dygnsbehandlingstiden för oxygen vid KOL med svår hypoxi.
- studier av livskvalitet och hälsoekonomi vid olika kombinationer av stationär och mobil oxygenutrustning, t ex koncentrator och lättviktsflaska med demandventil för mobilt bruk jämfört med flytande oxygen eller koncentrator och konventionell gasflaska med säkerhetsventil.
- studie av effekten av oxygenbehandling i hemmet vid tillfällig hypoxi vid KOL-exacerbation.
- studie av effekten av oxygenbehandling i hemmet jämfört med ingen oxygenbehandling på symtom, livskvalitet, sjukvårdsbehov vid symptomgivande måttlig hypoxi (PaO_2 7,4–8 kPa) (ex polycytemi, vätskeRetention, intellektuell nivåsänkning).
- studie av mortalitet, behov av sjukhusinläggning, recidivfrekvens och hälsorelaterad livskvalitet hos patient och närmaste anhörig vid hemsjukvård av KOL-exacerbation.



Figur 1 Data från Nocturnal Oxygen Therapy studien (NOT) och Medical Research Council studien (MRC) visar att överlevnaden förbättras med kontinuerlig oxygenbehandling, NOT (24h) och med behandling minst 15 timmar/dygn, MRC Male (15h) jämfört med nattlig behandling, NOT (12h) respektive utan oxygenbehandling, MRC Male Controls. Patientgruppen NOT (24h) hade också tillgång till mobil oxygenutrustning. Överlevnaden var bättre ju större del av dygnet oxygen gavs [25,27].



Figur 2 Överlevnaden med, LTOT respektive utan oxygenbehandling, Controls, för patienter med medelsvår hypoxi och PaO_2 i intervallet 7,4–8,7 kPa skiljer sig inte [14].

Tabell 1 Sammanfattning av effekterna av oxygenbehandling vid KOL.

	QoL	Symtom
Kronisk hypoxi PaO₂ <8 kPa		
Oxygen vs luft		
Oxygen 12 tim/d vs 18 tim/d	Heaton (NOTT) 0 [19]	
Oxygen flytande vs koncentrator/gasflaska	Andersson + [1]	
Oxygen + natt BiPAP vs oxygen	Meecham-Jones + [26]	
Kronisk hypoxi PaO₂ 7,3–8,7 kPa		
Oxygen vs luft		
Nattlig hypoxi		
Oxygen vs luft		
PaO₂ >8 kPa	McDonald 0 [24]	McDonald - [24]
Ansträngningsdyspné	Rooyackers 0 [32]	
+ = förbättring eller minskad mortalitet i interventionsgruppen (p<0,05) - = försämring i interventionsgruppen (p<0,05) 0 = ingen skillnad (p≥0,05)		

Sjukhusvård	Mortalitet
MRC 0 [25]	MRC + [25]
NOTT 0 [27]	NOTT + [27]
Andersson 0 [1]	
	Górecka 0 [14]
Fletcher 0 [13]	Fletcher 0 [13] Chaouat 0 [7]

Tabell 2 Oxygenbehandling vid KOL. Effekt på överlevnad vid hypoxi dagtid.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Gorécka, 1997	14	RCT, multicenter 1987–1994	Medelålder 61 år 76% män PaO ₂ 7,4–8,7 kPa	I. 13,5 t (68) K. Luft (67) koncentrator PaO ₂ (oxygen) >8,7 kPa ≥3 år
Medical Research Council Working Party, 1981	25	RCT, multicenter	Medelålder 57 år <70 år 76% män PaO ₂ <8 kPa ödem i anamnesen	I. >15 t (42) K. Luft (45) gas koncentrator flytande O ₂ ≥ 2 l/min 5 år
Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group, 1980 (NOTT)	27	RCT, multicenter	Medelålder 65 år 79% män PaO ₂ <7,3 kPa eller <7,8 kPa och ödem, polycytemi eller P pulmonale	I. Kontin 18 t (102) K. Nattlig 12 t (101) gas koncentrator flytande 19,3 mån PaO ₂ (oxygen) >8 kPa dosökning sömn, ansträngning ≥12 mån, medel 19,3 mån

I = interventionsgrupp, K = kontrollgrupp

Effektmått	Resultat OR (95% KI)	Kommentar
Mortalitet	56% vs 48% OR 1,09 (0,68–1,75)	Bortfall: 0
a) Mortalitet b) Sjukhusvård	a) 45% vs 67% OR 0,41 (0,17–0,98) b) Ns	Bortfall: 1 separat analys män/kvinnor överlevnadsvinst för män först efter 500 dgr
a) Mortalitet b) Sjukhusvård	a) 23% vs 40% OR 0,51 (0,31–0,85) b) Ns	Bortfall: 1 livskvalitetsanalys i delgrupp

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 Oxygenbehandling vid KOL. Effekt på överlevnad vid hypoxi enbart nattetid.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Chaouat, 1999	7	RCT, multicenter	Medelålder 63–64 år inte sömnapné syndrom PaO ₂ dag 7,4–9,2 kPa SaO ₂ natt <90% ≥30%	I. Oxygen till natt SaO ₂ >90% (41) K. Ingen oxygen (35) 2,5–60 mån, medel 35
Fletcher, 1992	13	RCT, DB	Medelålder 61 år inte sömnapné syndrom O ₂ -saturation ¹ dagtid och baseline natt ≥90% ² <90% under >5 min, inte endast REM-sömn ³ nadir natt-SaO ₂ <85%	I. Oxygen 3 l/min nattetid (19) K. Luft (19) koncentrator 3 år

I = interventionsgrupp, K = kontrollgrupp

Effektmått	Resultat OR	Kommentar
a) Mortalitet b) Daghypoxi	a) 22 vs 20% OR 1,10 ns b) 29 vs 29%	Bortfall: 0
a) Mortalitet b) Sjukhusvård	a) 26 vs 32% OR 0,86 ns b) Ns	Bortfall: 7 vs 4 I: 6 daghypoxi 1 apnéer >5/t K: 2 avbröt 1 daghypoxi 1 bristande medverkan

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 Oxygenbehandling vid KOL, effekt på livskvalitet.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Andersson, 1998	1	RCT, multicenter	PaO ₂ <7,5 kPa	I. Kontin flytande (27) K. Kontin konc/gasflaskor (20) 6 mån
Heaton, 1983 (NOTT)	19	RCT, multicenter	Medelålder 65 år 79% män PaO ₂ <7,3 kPa eller <7,8 kPa och ödem, polycytemi eller P pulmonale	I. Kontin 18 t (102) K. Natlig 12 t (101) gas koncentrator flytande 6 (n=150), 12 (n=37) mån, PaO ₂ (oxygen) >8 kPa dosökning sömn, ansträngning
Meecham Jones, 1995	26	RCT, cross-over	Medelålder 69 år PaO ₂ <7,3 kPa PaCO ₂ >6,0 kPa 83% män	I. Kontin O ₂ + nattlig BiPAP (18) K. Kontin O ₂ (18) 3 mån x 2 4 v run-in

I = interventionsgrupp, K = kontrollgrupp, SIP = Sickness Impact Profile;

POMS = Profile of Mood Status; MMPI = Minnesota Multiphasic Personality Inventory;

WAIS = Wechsler Adult Intelligence scale;

SGRQ = St Georges Respiratory Questionnaire, EuroQol

(+) = förbättring i interventionsgruppen (p<0,05)

(0) = ingen skillnad

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) QoL = 1. SIP 2. EuroQol b) Sjukhusvård	a) 1. (+) 4/12 delskalor (+) total, (0) fysisk (+) psykosocial 2. (0) b) (0)	Del av större studie, inkluderande patienter med annan diagnos
a) QoL = 1. SIP: 2. POMS b) MMPI personlighetstest WAIS, intelligenstagstest	a) 1. (0) 2. (0). b) (+)	b) (+) intellektuell kapacitet
a) QoL = SGRQ	a) (+) 2/3 delskalor, total (+) symtom (+) påverkan (+) aktivitet (0)	Bortfall 4 O ₂ -utrust anges inte

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 Oxygenbehandling vid KOL, effekt på symtom – ansträngningsdyspné.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
McDonald, 1995	24	RCT, DB, cross-over	Medelålder 76 år 24 män, 2 kvinnor medel FEV ₁ 0,9 l PaO ₂ >8 kPa	I. 4 l O ₂ vid ansträngning (26) K. 4 l luft vid ansträngning (26) gas, demandventil 6 v x 2
Rooyackers, 1997	32	RCT, DB	Medelålder 61år 12 män, 12 kvinnor medel FEV ₁ 1,1 l PaO ₂ ≥8,5 kPa SaO ₂ vid maximal ansträngning <90%	I. 4 l O ₂ vid fysisk träning (12) K. Luft vid fysisk träning (12) 10 v

CRQ = Chronic Respiratory Disease Questionnaire;

(+) = förbättring i interventionsgruppen (p<0,05)

(-) = försämring i interventionsgruppen (p<0,05)

(0) = ingen skillnad

Tabell 3 Uppföljning av patienter med långtidsbehandling med oxygen av sjuksköterska.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation	Intervention
Cottrell, 1995	10	RCT	Medelålder 65 år enbart män stabil sjukdomsskede FEV ₁ 1,1 l PaO ₂ <8 kPa flytande O ₂ O ₂ sedan >6 mån	I. Kontroll av sköt var 2 mån (24) K. Kontroll av sköt var 6 mån (26) 12 mån

(+) = förbättring i interventionsgruppen (p<0,05), (0) = ingen skillnad,

Brain age = Brain-Age Quotient, CRQ = Chronic Respiratory Disease Questionnaire,

HRB = Halstead-Reitan Battery, I = Interventionsgrupp, K = Kontrollgrupp,

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) QoL = CRQ b) Symtomskala c) 6 min gångsträcka	a) (0) 0/4 delskalor b) (-) c) (0) 363 vs 358 m (med 4 l O ₂) (+) 352 vs 338 m med 4 l luft	50% föredrog O ₂ , 50% föredrog luft b. sämre symtomscore med O ₂
a) QoL = CRQ b) Dyspnéskala c) Ansträngnings- förmåga	a) (0) 1/4 delskalor, 0 total b) (0) c) (0)	samma effekt av fysisk träning med och utan O ₂

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) Mortalitet b) QoL = SIP c) Sjukvårds- kostnad	a) 3/24 vs 5/26 ns b) (+) total, (0) fysisk, (+) psykosocial c) Ns	I. Bättre livskvalitet, högre kostnad för kontroll av O ₂ - behandlingen, lägre kostnad för all sjukvård, men inte signifikant – typ 2 fel?, dvs för få patienter

McMaster = Health Index Questionnaire, MMPI = Minnesota Multiphasic Personality Inventory, POMS = Profile of Mood States, SIP = Sickness Impact Profile, SGRQ = St George's Respiratory Questionnaire, WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale

Referenser

1. Andersson A, Ström K, Brodin H, Alton M, Boman G, Jakobsson P et al. Domiciliary liquid oxygen versus concentrator treatment in chronic hypoxaemia: a cost-utility analysis. *Eur Respir J* 1998;12:1284-89.
2. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
3. Barach A. In: Principles and practices of inhalation therapy. Lippincott. Philadelphia 1944.
4. Bergner M, Hudson LD, Conrad DA, Patmont CM, McDonald GJ, Perrin EB, Gilson BS. The cost and efficacy of home care for patients with chronic lung disease. *Med Care* 1988;26:566-79.
5. Bloom BS, Daniel JM, Wiseman M, Knorr RS, Cebul R, Kissick WL. Trans-tracheal oxygen delivery and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1989;83:281-88.
6. Boushy FS, Coates EO. The prognostic value of pulmonary function tests in emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1964;90:553-63.
7. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14:1002-08.
8. Clini E, Vitacca M, Foglio K, Simoni P, Ambrosini N. Long-term home care programmes may reduce hospital admissions in COPD with chronic hypercapnia. *Eur Respir J* 1996;9:1605-10.
9. Cockcroft A, Bagnall P, Heslop A, Andersson N, Heaton R, Batstone J et al. Controlled trial of respiratory health worker visiting patients with chronic respiratory disability. *BMJ* 1987;294:225-28.
10. Cottrell J, Openbrier D, Lave JR, Paul C, Garland JL. Home oxygen therapy. A comparison of 2- vs 6-month patient re-evaluation. *Chest* 1995;107:358-61.
11. Crockett AJ, Moss JR, Cranston JM, Alpers JH. Domiciliary oxygen in chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library 1999; Issue 3. Oxford: Update Software.
12. Dranove D. An empirical study of a hospital-based home care program. *Inquiry* 1985;22:59-66.
13. Fletcher E, Luckett R, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1070-76.
14. Górecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52:674-79.
15. Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, Adams KM, Timms RM. Neuropsychologic

- findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982; 142:1470-76.
16. Gravit JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanagan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998; 351:1853-55.
 17. Haggerty MC, Stockdale-Woolley R, Nair S. Respi-Care, an innovative home care program for the patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991; 100:607-12.
 18. Haldane JS, Priestley J. *Respiration*. Oxford University press. Oxford 1935.
 19. Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, Adams KM, Petty TL. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983;143: 1941-47.
 20. Hernández C, Celorrio N, Gavela E, Collvinent B, Farrero E, Fernandez I, et al. Efficacy of home hospitalization in COPD patients admitted in the emergency room for an acute exacerbation. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:3,2, A812 (suppl) (abstract).
 21. Jones PW, Bayestock CM, Littlejohns P. Relationships between general health measured with the sickness impact profile and respiratory symptoms, physiological measures and mood in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1538-43.
 22. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Pedinielli JL, Racineux JL, Duwoos H. Three month follow-up of arterial blood gas determinations in candidates for long-term oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:547-51.
 23. Littlejohns P, Baveystock CM, Parnell H, Jones PW. Randomised controlled trial of the effectiveness of a respiratory health worker in reducing impairment, disability and handicap due to chronic airflow limitation. *Thorax* 1991;46:559-64.
 24. McDonald CF, Blyth CM, Lazarus MD, Marschner I, Barter CE. Exertional oxygen of limited benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1616-19.
 25. Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-86.
 26. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:538-44.
 27. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980;93: 391-98.
 28. Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia. *Thorax* 1996;51:44-47.
 29. Pehrsson K, Fröström E, Larsson S, Skoogh BE. Förbättrad vårdkvalitet vid polikliniskt omhändertagande av patienter

som får långtids oxygenbehandling. Läkartidningen 1987;84:2578-80.

30. Pépin JL, Barjhoux CE, Deschaux C, Brambilla C. Long-term oxygen therapy at home. Compliance with medical prescription and effective use of therapy. ANTADIR Working Group on Oxygen Therapy. Association Nationale de Traitement a Domicile des Insuffisants Respiratoires. Chest 1996; 109:1144-50.

31. Renzetti AD Jr, McClement JH, Litt BD. The Veterans Administration cooperative study of pulmonary function. 3. Mortality in relation to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 1966;41:115-29.

32. Rooyackers JM, Dekhuijzen PN, Van Herwaarden CL, Folgering HT. Training with supplemental oxygen in patients with COPD and hypoxaemia at peak exercise. Eur Respir J 1997;10:1278-84.

33. SBU rapport 1999;146:1-193. Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering. Effekter och kostnader.

34. Smith B, Appleton S, Adams R, Southcott A, Ruffin R. Home care by outreach nursing for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.

35. Smith BJ, Appleton SL, Bennet PW, Roberts GC, Del Fante P, Adams R et al. The effect of respiratory home nurse intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Aust N Z J Med 1999;29:718-25.

36. Ström K, Boe J. Quality assessment and predictors of survival in long-term domiciliary oxygen therapy. The Swedish Society of Chest Medicine. Eur Respir J 1991;4:50-58.

2.21 Hjärt-kärlläkemedel vid KOL

Slutsatser

- Underlaget är otillräckligt för bedömning av effekten av digitalis och diuretika vid svår KOL (4).
- Kärilvidgande medel har ingen effekt på överlevnaden vid KOL (3).

Bakgrund

Vid KOL kan hypoxi (syrebrist) komplicera förloppet och detta gäller i synnerhet vid svår KOL. Hypoxi ger upphov till sammandragning av den glatta muskulaturen i artärerna i lungkretsloppet och njurar. Detta kan i sin tur leda till pulmonell hypertension (förhöjt blodtryck i lungkretsloppet) eller till vätskeansamling pga minskad vätskeutsöndring med ödemutveckling som följd.

Alla patienter som utvecklar kronisk hypoxi får inte pulmonell hypertension och när sådan utvecklas hos en patient med KOL är den oftast måttlig [5,8,10]. Tillförsel av oxygen (syrgas) minskar det förhöjda blodtrycket i lungkretsloppet men normaliserar inte trycket [5,8]. Långtidsbehandling med oxygen förhindrar däremot fortsatt stegring av trycket [5,8]. Oxygenbehandling redovisas i Kapitel 2.20.

Svår pulmonell hypertension är ett allvarligt tillstånd med kort överlevnad. Den måttliga pulmonella hypertension som många patienter med KOL och kronisk hypoxi utvecklar har antagits bidra till patientgruppens dåliga överlevnad. En sviktande funktion hos hjärtats högra kammare som pumpar blodet till lungkretsloppet, "cor pulmonale", leder i sin tur till leverpåverkan och ödem. Hjärtsvikt kan också drabba vänster kammare och då kan behandling med digitalis bli aktuell.

Ödem är vanligt hos patienter med KOL och kronisk hypoxi, särskilt om koldioxidretention (oförmåga att vädra ut koldioxid) också föreligger.

Hypoxins effekter på hjärta och njurgenomblödning samverkar till ödemutvecklingen. De flesta patienter med svår kronisk hypoxi pga KOL behandlas därför med diuretika (vätskedrivande medel) [7].

Eftersom man tidigare har ansett att den pulmonella hypertensionen genom att leda till hjärtsvikt skulle kunna bidra till den korta överlevnaden vid svår KOL har man studerat effekten av kärlvidgande medel. Betydelsen av den måttliga pulmonella hypertensionen vid KOL har senare omvärderats eftersom man funnit att högerkammarfunktionen vid KOL och pulmonell hypertension är tämligen normal utom vid försämringstillstånd med ödem [2].

Metod

Vi sökte i Medline med kombinationer av våra bassöktermer och "pulmonary heart disease", "pulmonary hypertension", "digitalis glykosides", "diuretics", "spironolactone", "amiloride", "angiotensin-converting-enzyme inhibitor" och "vasodilators".

I den slutliga granskningen eftersträvade vi att inkludera endast randomiserade och kontrollerade studier av patienter med astma eller KOL och med en varaktighet på minst tre månader. Vi krävde också att effekten av den studerade behandlingen skulle redovisas med mått som är viktiga för personen med astma eller KOL såsom livskvalitet, symtom, försämringar i sjukdomen eller dödlighet. Först när vi inte kunnat identifiera sådana vetenskapliga rapporter har vi valt att granska studier med kortare behandlingstid eller som redovisar mindre patientrelaterade effekter såsom lungfunktion. Från 219 abstracts har vi läst 85 artiklar varav fem studier inkluderade minst ett primärt effektmått.

Kärlvidgande medel

En studie jämförde effekten av metyldopa och placebo under ett år hos 25 patienter med svår KOL och ödem samt "cor pulmonale" (Tabell 1) [1]. Sexton patienter hade svår hypoxi med partialtryck av oxygen i artärblod, $P_aO_2 < 7,3$ kPa och nio patienter hade långtidsoxygenbehandling vid studiestarten. En av 11 patienter i behandlingsgruppen dog och

fem av 14 i kontrollgruppen, vilket inte är någon statistiskt säkerställd skillnad. Man kunde alltså inte påvisa någon effekt av metyldopa på överlevnaden vid KOL med pulmonell hypertension.

Två studier från samma klinik och kanske inkluderande samma patienter jämförde effekten av den kärlvidgande kalciumantagonisten nifedipin med placebo. Sextio patienter med pulmonell hypertension pga svår KOL randomiserades till nifedipin eller placebo under 12 månader. Tjugotre procent dog i behandlingsgruppen mot 27 procent i kontrollgruppen, vilket inte är statistiskt signifikant [6]. Sammanlagt 20 patienter, tio i var grupp, följdes i 18 månader och bland dessa patienter inträffade inget dödsfall [9]. Däremot sågs en säkerställd minskning av andfåddheten för den patientgrupp som behandlats med nifedipin.

Vi finner inte någon effekt på överlevnaden av kärlvidgande medel vid KOL med pulmonell hypertension. Studier har gjorts på mycket små patientgrupper. De har varit randomiserade, men det framgår inte om nifedipinstudierna var placebokontrollerade. Kärlvidgande medels eventuella inverkan på överlevnaden kan därför inte anses vara utesluten.

Digitalis

Effekten av digitalis vid svår KOL har undersökts i en mycket liten cross-overstudie. Femton patienter fick digitalis och placebo i vardera åtta veckor och effekten på ansträngningsförmågan och hjärt-lungfunktionen undersöktes liksom effekten på hälsan, det senare med ett hälsofrågeformulär [4]. Fyra patienter hade nedsatt funktion i vänster hjärtkammare. Man fann ingen effekt av digitalis på hälsan eller ansträngningsförmågan trots att vänster hjärtkammars funktion i vila förbättrades hos de fyra patienter som hade nedsatt vänsterkammarfunktion.

Diuretika

På liknande sätt undersöktes effekten av diuretika jämfört med placebo under vardera åtta veckor [3]. Behov av sjukhusvård och hälsan undersökt med hälsofrågeformulär utvärderades. Två patientgrupper undersöktes. En grupp på tio patienter, som hade pulmonell hypertension,

hade haft vätskeretention med ödem och var ordinerad diuretikum redan före studien. Hos dessa ledde placeboperioden utan diuretikum till att alla fem patienterna avbröt studien i förtid pga försämring varav tre då fick läggas in på sjukhus pga vätskeretention. Ingen av patienterna behövde läggas in på sjukhus under behandlingsperioden med diuretikum.

I gruppen på tio patienter, som inte hade pulmonell hypertension, inte hade haft vätskeretention med ödem och inte var ordinerad diuretikum sågs ingen skillnad i effekt på hälsa eller sjukhusvård mellan placebo och diuretika. Den enda kontrollerade undersökning av effekten av diuretika vid KOL som publicerats är alltså mycket liten, men visar att diuretika sannolikt är indicerad för patienter som tidigare haft vätskeretention.

Behov av fortsatt forskning

- Det finns ett behov av kontrollerade studier av underhållsbehandling med diuretika vid svår KOL.
- För det fåtal KOL-patienter som har svår pulmonell hypertension kan effekt av käravidgande medel på överlevnad och invalidiserande dyspné inte uteslutas. För denna patientgrupp skulle det vara värdefullt att utvärdera effekten av käravidgande farmaka.

Tabell 1 Effekten av kärlvidgande vid KOL.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation
Evans, 1988	1	RCT, DB	Medelålder 64 år 17 män, 8 kvinnor medel FEV ₁ 0,85 l ankelödem "cor pulmonale"
Saadjian, 1988	6	RCT, inte blind	Medelålder 64 år män FEV ₁ 20–40% f.n pulmonell hypertension: PAH >20 mm Hg PaO ₂ <10,64 kPa
Vestri, 1988	9	RCT, inte blind	Medelålder 64 år 56 män, 4 kvinnor FEV ₁ 35% f.n. (I) FEV ₁ 33% f.n. (K) pulmonell hypertension PAH >20 mm Hg

f.n. = förväntat normalvärde, I = intervention, K = kontrollgrupp,

PAH = medeltryck i arteria pulmonalis

Intervention	Effektmått	Resultat OR 95 % KI	Kommentar
I. Metyldopa 750 mg/d (11) K. Placebo (14) 12 mån	Mortalitet	9 vs 36% OR 0,18 (0,02–1,85)	Bortfall 1
I. 10 mg nife- dipin x 3 (10) K. (10) 18 mån	Mortalitet	0 vs 0%	Bortfall 0 Samma patientmaterial som Vestri?
I. 10 mg nifedipin x 3 (30) K. (30) 12 mån	a) Mortalitet b) Sjukhusvård c) Dyspnéskala 1–5	a) 23 vs 27% OR 0,83 (0,26–2,70) b) Ns c) Förändring 0,83 vs 0,29 p<0,05	Bortfall 4 något bättre dyspné- reduktion (I)

Tabell 2 Effekten av diuretika vid KOL.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation
Mathur 1984	3	RCT, DB, cross-over	Grupp 1 FEV ₁ 0,79 pulmonell hypertension haft perifer ödem diuretikamedicinering
Mathur 1984	3	RCT, DB, cross-over	Grupp 2: FEV ₁ 0,69 inte pulmonell hypertension inte haft perifer ödem inte diuretikamedicinering

MHIQ = McMaster general health index questionnaire

Tabell 3 Effekten av digitalis vid KOL.

Författare, år	Ref. nr	Design	Patientpopulation
Mathur 1985	4	RCT, DB, cross-over	10 män, 5 kvinnor medel 61 år FEV ₁ 0,76

MHIQ = McMaster general health index questionnaire

Intervention	Effektmått	Resultat	Kommentar
I. Diuretikum: + kalium (5) K. Placebo (5)	a) Sjukhusvård b) QoL= MHIQ	a) 0 vs 60%	100% avbröt pga försämring Mkt liten studie
I. Diuretikum + kalium (5) K. Placebo (5)	a) Sjukhusvård b) QoL= MHIQ	a) 0 vs 0 % b) (0) 0/3 delskalor	Mkt liten studie

Intervention	Effektmått	Resultat OR 95 % KI	Kommentar
I. 0,25 mg digoxin x 1 (15) K. Placebo (15) 8 v x 2	QoL= MHIQ	(0) 0/3 delskalor	Ingen effekt Mkt liten studie

Referenser

1. Evans TW, Waterhouse J, Finlay M, Suggett AJ, Howard P. The effects of long term methyl dopa in patients with hypoxic cor pulmonale. *Br J Dis Chest* 1988;82: 405-13.
2. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:833-52.
3. Mathur PN, Pugsley SO, Powles AC, McEwan MP, Campbell EJ. Effect of diuretics on cardiopulmonary performance in severe chronic airflow obstruction. A controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1984;144:2154-57.
4. Mathur PN, Powles AC, Pugsley SO, McEwan MP, Campbell EJ. Effect of long-term administration of digoxin on exercise performance in chronic airflow obstruction. *Eur J Respir Dis* 1985;66:273-83.
5. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-86.
6. Saadjian AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by Nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J* 1988;1:716-20.
7. Ström K, Boe J. A national register for long-term oxygen therapy in chronic hypoxia: preliminary results. *Eur Respir J* 1988; 1:952-58.
8. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985;102:29-36.
9. Vestri R, Philip-Joet F, Surpas P, Arnaud A, Saadjian A. One-year clinical study on nifedipine in the treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive lung disease. *Respiration* 1988;54:139-44.
10. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981;36:752-58.

2.22 Volymreducerande kirurgi vid emfysem

Slutsatser

- Volymreducerande kirurgi vid KOL med emfysem förbättrar hälso-relaterad livskvalitet, vilket kvarstår åtminstone 1–1,5 år efter operation, jämfört med kontroller som behandlats med träning utan operation (3).
- Det föreligger en icke obetydlig dödlighet vid operationen (1).
- Underlaget är bristfälligt för att kunna bedöma om dödligheten ett år efter operationen är större än bland de patienter som inte opererats (4).

Bakgrund

Volymreducerande kirurgi vid emfysem har under de senaste åren blivit en del av behandlingsarsenalen vid avancerad kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Metoden introducerades först på 1950-talet av Brantigan i USA och har sedan åter införts i kliniskt arbete under 1990-talet.

Denna operation kan utföras på ett flertal sätt, ensidigt eller dubbelsidigt, oftast med öppning av bröstkorgen vid bröstbenet. Det finns också möjlighet att göra operationen med torakoskopisk metod ("titthålskirurgi"). För att inte förorsaka läckage i den opererade lungan fordras att man har ett instrument för "stapling" av vävnaden, inkluderande vävnadsförstärkning i operationsytan. Operationsrisken är hög då lungfunktionen är kraftigt reducerad hos dessa patienter. För att optimera situationen inför operation fordras rehabilitering med fysisk träning före operation.

Metoden har fått stor massmedial uppmärksamhet och många fall med god initial effekt har presenterats. Det vetenskapliga underlaget för att använda metoden är emellertid knapphändigt. Nyligen har en systematisk översikt redovisat de patientserier som finns [3]. Författarna konsta-

terar att ingen studie hittills slutförts med en parallell kontrollgrupp. I Sverige pågår för närvarande en sådan studie och preliminära resultat från denna presenteras i rapporten tillsammans med information från den systematiska översikten.

Kriterierna för att välja patienter för denna operation är snäva (Tabell 1). Även om ingen systematisk översikt av kriterierna har utförts så rapporteras i fallserierna att endast cirka 10 procent av de patienter som remitterats för denna operation är lämpliga för åtgärden. Rekryteringstakten i den pågående svenska studien har också antytt att antalet patienter lämpliga för operation sannolikt är relativt litet.

Tabell 1 Exempel på vanliga inklusions- och exklusionskriterier i studier av volymreducerande kirurgi.

Inklusionskriterier	Exklusionskriterier
Välmotiverad patient, informerad om operationsrisk	Rökstopp <3 månader
FEV ₁ <35% av förväntat värde	Tecken på pulmonell hypertension
Residualvolym >200%	Grav hjärtsjukdom eller annan allvarlig sjukdom utanför lungan
Utbredda emfysemförändringar, som visar heterogenitet på datortomografi med högupplösning	Alltför låg lungfunktion, t ex diffusionskapacitet under 20% av förväntat värde

Resultat

Systematisk översikt

En systematisk översikt har nyligen publicerats där författarna sökt tillgängliga litteraturbaser med relevanta sökord, samt kontaktat experter för att i möjligaste mån få del av hittills opublicerade resultat [3]. Adekvata inklusions- och exklusionskriterier för studier har använts. Man fann initialt 198 referenser varav 123 exkluderades. Sjuttiofem arbeten

studerades sedan i full text och slutligen kunde man inkludera 19 studier. Alla dessa utgjorde presentationer av konsekutiva patientserier med sammanlagt 1 067 patienter i grupper som varierade mellan tre och 166 patienter.

De flesta studier har använt en kirurgisk metod med öppning av thorax via bröstbenet, men enstaka studier har använt andra operationsmetoder. Rehabiliteringsinsatser är sannolikt viktiga för resultatet men det är oftast oklart hur dessa genomförts i anslutning till operationen.

Resultat

Dödlighet

Dödligheten har följts upp hos 567 patienter och var under de första 30 dagarna och/eller under sjukhusvården 0–6 procent (interkvartilavstånd, dvs de mittersta 50 procenten), sena dödsfall (efter 30 dagar) och dödsfall i hemmet 0–8 procent (interkvartilavstånd).

Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitet har studerats hos 187 patienter före och efter operation. Man har emellertid använt olika frågeformulär, såväl sjukdomsspecifika som allmänna formulär. Med dessa instrument fann man i samtliga studier en signifikant förbättring av hälsorelaterad livskvalitet efter operation jämfört med före operation. Parallell kontrollgrupp saknas i samtliga studier.

Symtomvärdering

I sex studier med 403 patienter använde man en validerad symtomskala för dyspné (MRC). Alla studierna visade minskad dyspné efter operation och i tre av studierna var detta högregradigt signifikant. Tre studier har använt andra validerade dyspnéskalor och visade likaså signifikant förbättring.

Övriga effektmått

FEV₁-värden ökade hos 806 patienter med 9–13 procent (interkvartilavstånd) av förväntat normalvärde, från ett utgångsvärde av 24–28

procent av förväntat värde. Hos 486 patienter mättes sex minuters gångsträcka vilken ökade 32–96 meter från ett mycket lågt utgångsvärde 241–290 meter.

Flera av studierna beskriver också att antalet patienter som behövt långtidsbehandling med oxygen har minskat med 16–42 procent. Sjukhusvårdens längd i samband med operation har rapporterats i ett flertal serier (668 patienter) och interkvartilavståndet var 13–18 dagars sjukhusvård.

Pågående forskning

Preliminära data från randomiserad kontrollerad studie i Sverige

En kontrollerad randomiserad studie genomförs för närvarande i Sverige, där för operation lämpliga patienter tränas som för operation. Om de klarar att genomföra detta randomiseras de till fortsatt träning med sjukgymnast under ett år eller till operation och sedan fortsatt träning under ett år. Patienter randomiserade till enbart träning kommer efter ett år att kunna bli föremål för operation. Effektmåttarna är dödlighet, livskvalitet och lungfunktionsvariabler. Data insamlas också för en hälsoekonomisk värdering av metoden. Efter att 22 patienter som randomiserats till enbart träning följts under minst ett år och 16 patienter följts ett år efter operation utfördes en preliminär värdering [2].

Dödligheten i det postoperativa förloppet har varit relativt hög, med sju dödsfall bland 42 opererade patienter. Under samma tid har fyra patienter avlidit i träningsgruppen. Denna skillnad mellan grupperna är inte statistiskt signifikant.

Hälsorelaterad livskvalitet, värderad med St Georges Respiratory Questionnaire, visar i totalscore en försämring i träningsgruppen från 61 till 65. I operationsgruppen var värden före och ett år efter operation 60 och 39. Skillnaden mellan behandlingarna är höggradigt signifikant även med så få värderade patienter.

Lungfunktionen visar i operationsgruppen förbättringar som mycket liknar det som beskrivits i okontrollerade studier. Denna studie har nyligen avslutat inklusion av totalt 107 patienter och inom ett år kommer de slutliga ettårsresultaten att föreligga.

Preliminära data från pågående brittisk studie

Det föreligger också preliminära resultat från en brittisk randomiserad och kontrollerad studie med en uppläggning som är mycket lik den ovan citerade svenska studien [1]. Man har efter att ha undersökt 174 patienter kunnat inkludera 48 patienter som randomiserats till operation eller enbart träning. Dödligheten i operationsgruppen var 5/23 medan den i träningsgruppen var 3/23. Dödsfallen i operationsgruppen var relaterade till låg lungfunktion mätt som diffusionskapacitet. Man har därför infört en nedre gräns för diffusionskapacitet (<30 procent av förväntat värde) som exklusionskriterium tillsammans med mycket låg fysisk prestationsförmåga. Förändringarna i livskvalitet (mätt med SF-36) efter sex månader visar samma positiva utfall som i den svenska studien. I USA har också en kontrollerad randomiserad studie (NET-studien) startat där inklusionen fortsätter ytterligare något år. Slutliga resultat beräknas föreligga år 2003.

Ytterligare resultat behövs för en definitiv bedömning av metoden, men preliminära data talar för att behandlingsmetoden kan vara viktig hos de relativt få patienter som uppfyller kriterierna för operation.

Referenser

1. Davies MG, Koyama H, Hansell DM et al. Lung volume reduction surgery in pulmonary emphysema; results of a randomised, controlled trial. Am J Respir Crit Care Medicine 2000;161:A585 (Abstract).
2. Löfdahl CG, Hillerdal G, Ström K. Randomized controlled trial of volume reduction surgery – preliminary results up to 12 months. Am J Respir Crit Care Medicine 2000;161:A585 (Abstract).
3. Young J, Fry-Smith A, Hyde C. Lung volume reduction surgery (LVRS) for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with underlying severe emphysema. Thorax 1999;54:779-89.

2.23 Refluxbehandling

Slutsats

- Behandling av reflux vid astma som är kombinerad med gastroesophageal reflux har ingen effekt på astmasymtom (2).

Bakgrund

Reflux av magsäcksinnehåll kan ge besvär med sura uppstötningar, smärta bakom bröstbenet, och vid avancerad sjukdom, framför allt under sömn, ge upphov till aspiration av magingnehåll. Sådan aspiration har också rapporterats ge besvär från luftvägarna med hosta, pipande andning och försämrade astmasjukdom. Astma och refluxbesvär tycks samvariera, och i en studie av 104 patienter med astma fann man att 80 procent hade onormal gastroesofageal reflux med pH <4 under mer än 1 timme och 12 minuter under en 24 timmars mätning [1]. Man fann också slemhinneförändringar i matstrupen.

Vid reflux från magsäcken kan sjukvården erbjuda ett flertal behandlingsmöjligheter varav de vanligaste är att minska pH på magsaften genom att ge histamin-2-blockad eller protonpumpblockerare. Kirurgiska ingrepp för att minska återflödet från magsäcken till matstrupen kan i vissa fall bli aktuella.

Systematisk översikt

Bedömningen vilar på en systematisk översikt, som genomförts av Cochranesamarbetet [3]. Studierna har inkluderat huvudsakligen vuxna patienter med astma och gastroesofageal reflux som behandlats med histamin-2-blockerare, protonpumpblockerare eller kirurgisk behandling. Det finns ytterligare en systematisk översikt publicerad, och denna kommer delvis till andra slutsatser än Cochrane-rapporten [2]. Denna äldre översikt stöder sig emellertid på något annorlunda studieurval än

Cochrane-rapporten, och vi bedömer att den senare använder det mest relevanta urvalet.

Man fann i Cochrane-rapporten vid litteratursökning 256 abstracts. Nio randomiserade kontrollerade studier med 328 patienter inkluderades. Sju studier var cross-overstudier och två parallellgruppsstudier med behandlingstider varierande från 1 till 26 veckor, de flesta 4–6 veckor.

Resultat

Astmasymtom

I endast två av nio studier har man visat viss effekt på astmasymtom, men sättet att undersöka varierar kraftigt. Flertalet av patienterna som deltagit har emellertid inte uppvisat någon minskning av symtom. Fyra studier har rapporterat nattsymtom och i två av dessa har behandlingen visat effekt. En svårighet i bedömningen är om symtomfrågorna förmår att diskriminera mellan astmasymtom och symtom som beror av reflux-sjukdomen i sig.

Framtida forskning

Det behövs studier med bättre definierade symtomskalor, längre tids behandling och klarare särskiljande av olika behandlingsmodaliteter.

Referenser

1. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996; 109:316-22.
2. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. *Chest* 1998; 114:275-83.
3. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Interventions for gastroesophageal reflux in treating adults and children with asthma (Cochrane review). In: *The Cochrane Library* 1999, Issue 4. Oxford: Update Software.

2.24 Antioxidanter

Slutsats

- Det saknas underlag för att bedöma om tillförsel av antioxidanter har någon gynnsam effekt vid astma eller KOL (4).

Bakgrund

Från epidemiologiska och immunologiska studier av astma finns vissa indikationer på ett samband mellan astma och antioxidantnivåer samt antioxidantintag [1]. Det finns även ett visst stöd från mekanistisk astmaforskning.

Metod

En sökning i Medline med termerna "antioxidants", "vitamin-C", "ascorbic acid", "vitamin E", "tocopherol", "carotene" gav 842 referenser. Astma mot antioxidanter gav 385 referenser, vitamin-C/ascorbic acid 47, tocopherol 25, carotene 10. COPD mot antioxidants gav 586 referenser, vitamin-C/ascorbic acid 61, tocopherol 46 och carotene 16 referenser. Acetylcystein har i vissa experiment föreslagits kunna påverka glutathionnivåer men säkra antioxidantegenskaper finns inte otvetydigt visade vid astma eller KOL. Substansen berörs under separat avsnitt (Kapitel 2.16).

Resultat

Efter granskning av litteratursökningen kan det konkluderas att det helt saknas randomiserade och kontrollerade studier som uppfyller gruppens kriterier. Det finns sålunda i dag inget stöd för att ökat antioxidantintag skulle ha någon plats vid astma eller KOL-behandling.

Referenser

1. Kelly FJ, Brabin BJ. Do antioxidants matter for asthmatics. Clin Asthma Rev 1997;1:145-52.

3 | Hälsoekonomi

3. Hälsoekonomi

Slutsatser

- Det saknas underlag eller så är underlaget alltför bristfälligt (med undantag för nedanstående studie) för en bedömning av kostnadseffektiviteten hos de behandlingsteknologier som finns tillgängliga i astma- och KOL-vården (4).
- Ipratropium enbart eller tillsammans med salbutamol är mer kostnadseffektivt än enbart salbutamol vid behandling av patienter med KOL (2).

Bakgrund

Samhällskostnader för astma och KOL

I Sverige beräknades år 1991 hälso- och sjukvårdskostnaderna för astma och KOL vara ungefär lika stora, cirka 1,1 miljarder kronor [23]. Kostnader för hemsjukvården ingår inte i dessa beräkningar. För vardera sjukdomsgrupp motsvarar det ungefär 1 procent av de totala hälso- och sjukvårdskostnaderna. Till detta kommer produktionsbortfall till följd av sjukskrivningar, förtidspensioneringar och dödsfall i produktionsaktiva åldrar, en kostnad på 1,9 miljarder kronor för astma och 1,7 miljarder för KOL. Även dessa kostnader motsvarar vardera ungefär 1 procent av produktionsbortfallet för samtliga sjukdomar. I 2000 års penningvärde motsvarar detta cirka 7 miljarder kronor per år. Det bör dock observeras att kostnaderna för läkemedel och öppenvård (räknat i fasta priser) har ökat för både astma och KOL sedan 1991, medan kostnaderna för slutentidssjukvård har minskat för astma men ökat för KOL. Någon beräkning som är jämförbar med skattningen för år 1991 kan emellertid inte göras, eftersom det sedan år 1992 inte längre finns tillförlitlig diagnosrelaterad statistik över långtidssjukvård och korttidssjukskrivningar i officiella register.

Sedan 1980 har de totala kostnaderna för astma och KOL ökat med 37 procent i fasta priser. Samtidigt har det skett stora förändringar i fördelningen mellan olika typer av kostnader. Läkemedelskostnaderna har ökat med nästan 300 procent för astma och med 75 procent för KOL. Öppenvårdskostnaden har ökat med 110 procent för astma och 55 procent för KOL. Slutenvårdskostnaderna har minskat med 35 procent för astma men ökat med 50 procent för KOL. Ett starkt samband mellan ökad användning av inhalationssteroider och minskat antal vård dagar för astma har kunnat beläggas i en multivariat regressionsanalys av årliga tvärsnitts- och tidsseriedata från 14 svenska landsting 1978–1989 [17]. Det kan också nämnas att dödligheten förskjutits upp i åldrarna och minskat i astma men ökat i KOL [23]. Astma och KOL har således betydande konsekvenser för resursanvändningen både för individ och samhälle.

Hälsoekonomi

Hälsoekonomi är en vetenskap som använder och utvecklar ekonomisk teori och ekonomiska analysmetoder på frågor som rör människors hälsa. De grundläggande utgångspunkterna – liksom i all ekonomisk vetenskap – är att resurserna är begränsade och att de kan användas på flera (i princip oändligt många) olika sätt. Det ekonomiska problemet är att välja bland möjliga alternativ så att man får ut så mycket som möjligt av hälsa och välfärd av resursanvändningen.

De hälsoekonomiska utvärderingarna ska ge information eller vägledning för beslut om strategier för hur begränsade resurser ska användas. De handlar således inte om hur resurserna har använts tidigare eller om det har varit en god användning av resurserna. Sådan information kan vara väsentlig för att bedöma vad som kan hända om man följer ett visst strategibeslut. Men det är inte samma sak som att säga att det alltid kommer att bli på det sätt som det alltid har varit. Utgångspunkten är i stället att beslut om framtiden hela tiden måste tas och att de alltid tas med någon form av osäkerhet. Beslut om framtiden bygger på antaganden om hur verkligheten ser ut och hur den kommer att påverkas av beslutet. Det är viktigt att dessa antaganden redovisas tydligt. I efterhand när facit finns har man möjlighet att analysera vad som eventuellt inte stämde.

De strategival som är aktuella för behandlingen av patienter med astma eller KOL kan karakteriseras efter hur de påverkar resursanvändningen. Vissa val av strategier kan avgöras inom existerande budget för astma- respektive KOL-vården. En ny behandling kan införas utan att extra medel tillförs astma- eller KOL-vården, om den är både billigare och minst lika bra som tidigare behandlingar. En annan behandling kan vara dyrare men så mycket bättre att merkostnaden kan motiveras. Då uppstår frågan varifrån dessa resurser ska tas, dvs i första hand vilken annan vård som ska reduceras. I vilken utsträckning är det motiverat att göra omprioriteringar inom exempelvis (a) astma- eller KOL-vården, (b) lungsjukvården i sin helhet eller (c) hälso- och sjukvården i sin helhet?

I andra hand blir frågan i vilken utsträckning är det motiverat att göra omprioriteringar mellan hälso- och sjukvården och andra sektorer så att utrymme skapas för den nya astma- eller KOL-behandlingen. Det beslutsunderlag som krävs skiljer sig markant åt för de olika typerna av beslut. Den lägsta beslutsnivån kräver endast att det råder jämförbarhet i resultatmått för de olika typerna av astma- respektive KOL-vård, medan den högsta nivån kräver jämförbarhet mellan i princip alla typer av resursanvändningar i samhället. De olika beslutsnivåernas krav på beslutsunderlag har sin motsvarighet i olika tekniker för hälsoekonomiska utvärderingar.

Tekniker för hälsoekonomiska utvärderingar

Resultat av ekonomiska utvärderingar ger rekommendationer om hur resurser bör användas, under förutsättning att målsättningen verkligen är att använda dem effektivt, eller kostnadseffektivt som man ibland säger.

Kostnadsintäktsanalysen och kostnadseffektivitetsanalysen utvecklades primärt för att hantera resursfördelningsproblem inom försvaret och vid större investeringar i broar, vägar och flygplatser, dvs varor och tjänster av starkt kollektiv och odelbar karaktär. När de ekonomiska utvärderingarna började tillämpas på hälso- och sjukvårdsområdet, var det i första hand likartade problem som studerades – kostnader och intäkter av vaccinationsprogram och andra förebyggande åtgärder [72].

Kostnadsintäktsanalys

För att kunna dra normativa slutsatser krävs att analysen av alternativa strategier utgår från en värderingsnorm. Den ursprungliga, klassiska, samhällsekonomiska utvärderingsmetodologin är kostnadsintäktsanalysen som har sina rötter i den ekonomiska välfärdsteorin med en starkt individualistisk ansats. För att en viss resursanvändning ska föredras framför en annan av en grupp personer kräver den ekonomiska välfärdsteorin att åtminstone en person upplever att hon får det bättre utan att någon annan person upplever att hon får det sämre. Kostnadsintäktsanalysen arbetar med en något förenklad variant av detta kriterium. Här krävs det inte att alla får det bättre (eller åtminstone lika bra), men att det i princip skulle vara möjligt för dem som vinner på det valda alternativet att kompensera dem som förlorar. Det blir då en fråga om totala fördelar gentemot totala kostnader. I genomförda analyser behandlas oftast alla kostnader och alla fördelar lika, oavsett vem som bär dem respektive vem som drar fördel av dem.

Trots att den teoretiska hälsoekonomin diskuterar betydelsen av att väga de fördelar som gynnar svaga eller eftersatta grupper tyngre, så finner man få exempel på att fördelningseffekter är explicit beaktade i genomförda ekonomiska utvärderingar [38]. I experiment har det dock avslöjats hur människor tycker att fördelningsaspekter ska beaktas när det gäller förebyggande åtgärder mot astma [41].

Kostnadsintäktsanalysen ställer frågan om den totala betalningsviljan för en viss resursanvändning (dvs värdet av de varor och tjänster som man kan tänka sig att avstå från för att få något man hellre vill ha) är större än vad denna resursanvändning kostar (dvs värdet av vad man faktiskt måste avstå från i form av varor och tjänster för att få det som man hellre vill ha)? Om svaret är ja – om betalningsvilligheten är större än kostnaden (vägt eller ovägt av fördelningshänsyn) – då bör den strategin väljas.

Kostnadsintäktsanalysen ger ett generellt svar på frågan om hur knappa resurser bör användas, oavsett var i samhället som resurserna används. Dess resultat är fullt jämförbara med dem som direkt erhålls på marknaden, där människor genom sitt faktiska beteende avslöjar om de tycker att varorna och tjänsterna är värda sitt pris. Den begränsar inte analysen

till de kliniska effekterna eller till hälsoeffekterna av en behandling utan omfattar alla de egenskaper som en person kan fästa avseende vid när det gäller en behandling. I princip kan därför kostnadsintäktsanalysen användas för att avgöra om astma- och KOL-vården ska tillföras mer resurser eller om en del av de resurser som astma- och KOL-vården redan har i dag skulle kunna användas på bättre sätt, dvs inom områden där betalningsvilligheten eventuellt skulle kunna tänkas vara större. Analystekniken har därför ett tillämpningsområde som sträcker sig långt utanför astma-, KOL- eller lungsjukvården. Den är inte heller begränsad till hälso- och sjukvården utan kan i princip användas för bedömningar av hur samhällets resurser i stort ska användas.

Kostnadsintäktsanalysen har många anhängare, pga dess principiellt generella användbarhet och möjligheten att direkt kunna jämföra resultaten från många olika studier [24]. Analystekniken används dock sällan i praktiken. Det finns emellertid många metodologiskt inriktade artiklar om betalningsvilja som effektmått och dess relation till olika instrument för hälsorelaterad livskvalitet för patienter med astma och KOL [4,48, 50].

Kostnadseffektivitetsanalys

Kostnadseffektivitetsanalysen är en förenklad variant av kostnadsintäktsanalysen. Det är en ekonomisk utvärderingsteknik som avgjort kräver mindre resurser än kostnadsintäktsanalysen. I kostnadseffektivitetsanalysen jämförs visserligen kostnaderna för två eller flera alternativ, men resultatet av resursanvändningen mäts inte i pengar utan i fysiska enheter. Avsikten är att resultatmättet ska väljas så att det ger relevant information vid strategiska beslut om hur resurser ska användas. Analysen går ut på att visa hur resultatmättet kan maximeras inom given budget. Ju bredare mått, desto större möjligheter till jämförelser med andra resursanvändningar och därmed desto större användningsområde.

Objektivt lätt mätbara men i resursanvändningssammanhang ytterst snäva mått som PEF, FEV₁ eller PFC är endast svagt relaterade till individens upplevda hälsa och välfärd och har därför egentligen starkt begränsat användningsområde. Trots detta är sådana mått vanliga i de kostnadseffektivitetsanalyser som vi har identifierat. Ett skäl är att det är

mått som vanligen förekommer i de kliniska studier som de hälsoekonomiska utvärderingarna bygger på och att de kliniska studierna sällan görs med primärt syfte, att ge underlag för en hälsoekonomisk utvärdering. Ett annat är att det används för att helt enkelt kunna göra jämförelser med tidigare studier. Ett tredje skäl är att det är mått som är kända för de kliniker som ska använda resultaten. En fjärde orsak kan vara att man helt enkelt av taktiska skäl väljer resultatmått som gynnar den egna ståndpunkten.

Symtomfria dagar är ett mått som har närmare relation till personernas vardag och som därför skulle kunna vara mer användbart än PEF etc i hälsoekonomiska utvärderingar. Det är emellertid mycket begränsat som ett mått på livskvaliteten. Symtom har olika svårighetsgrad och upplevs på olika sätt. De dagar med symtom som undviks när antalet symtomfria dagar ökas är därför inte ett särskilt homogent mått. Heterogeniteten avseende symtomens innebörd förstärks om man avser att jämföra astma- eller KOL-behandling med behandlingar av andra sjukdomar. Måttet tar inte heller hänsyn till att olika behandlingar kan ge olika förväntad livslängd.

Även om vi betraktar symtomfria dagar som en slags miniminivå för resultatmått inom astma- och KOL-vården, är det begränsat användbart som resultatmått i hälsoekonomiska utvärderingar. Det kan enligt vår mening användas för jämförelser av kortare interventioner inom astmaområdet, möjligen också i viss utsträckning för KOL. Det lämpar sig däremot inte som resultatmått för längre uppföljningar eller för jämförelser med andra sjukdomar, då det behövs resultatmått som på ett bättre sätt återspeglar olikheter och variationer i hälsorelaterad livskvalitet eller välfärd. Sjukdomsspecifika livskvalitetsmått såsom St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) eller Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) kan visserligen ha ett något bredare användningsområde, men saknar helt relevans utanför lungsjukvården eller ens utanför astma- respektive KOL-sjukvården (se Kapitel 1 och Appendix).

Kostnadsnyttoanalys

Kvalitetsjusterade levnadsår är (liksom betalningsvillighet) ett generellt resultatmått för hälsoekonomiska utvärderingar som utvecklats för att skapa möjligheter för jämförelser mellan helt olika resursanvändningar inom hälso- och sjukvården. Ett kvalitetsjusterat levnadsår ("quality-adjusted-life-year", "QALY") har värdet 1 (ett) när personen är fullt frisk hela året, värdet 0 (noll) då personen är död och ett värde mellan 0 och 1 när personen har något hälsoproblem som gör att livskvaliteten är nedsatt. Ett år med livskvaliteten 0,75 innebär att livskvaliteten är nedsatt med 25 procent, och det krävs fyra sådana år för att motsvara tre år med värdet 1. Att använda antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår som resultatmått tar hänsyn till att olika behandlingar kan ge olika utfall vad gäller livskvalitet respektive livslängd. På det viset kan man uppnå den eftersträlvade jämförbarheten mellan helt olika typer av resursanvändningar inom hälso- och sjukvården.

För optimal användning av de knappa resurserna inom hälso- och sjukvården ska en given budget spenderas så att man får så många kvalitetsjusterade levnadsår som möjligt. Ett nödvändigt villkor för detta är att ytterligare ett vunnet levnadsår kostar lika mycket, oavsett inom vilket område inom hälso- och sjukvården som detta levnadsår åstadkoms. Hälsoekonomiska utvärderingar som jämför kostnaderna för olika strategival med effekterna i form av vunna kvalitetsjusterade levnadsår är en särskild typ av kostnadseffektivitetsanalys, som, främst i Europa, också fått ett eget namn, kostnadsnyttoanalys. Ofta presenteras resultaten i form av kvoter, dvs som merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. För att kunna ta ställning till ett sådant resultat och avgöra om mer resurser ska tillföras astma- eller KOL-vården krävs motsvarande information från de andra områden från vilka resurserna i så fall ska hämtas.

Kostnadsnyttoanalysen är fortfarande under utveckling som hälsoekonomisk utvärderingsteknik. Det finns ännu inte någon bland hälsoekonomer allmänt accepterad måttstock för vilka vikter som ska användas för de kvalitetsjusterade levnadsåren. Jämförbarheten mellan studier påverkas självklart också av detta förhållande. Generella index är dessutom ofta okänsliga för små förändringar eller små skillnader i livskvali-

tet – vilket ligger i sakens natur. Då återstår att förlita sig på mer begränsade utvärderingar, exempelvis med hjälp av sjukdomsspecifika index. Detta gäller troligen för delar av astma- och KOL-vården.

Metod

Vi gjorde en mycket bred litteratursökning i Medline, Embase, Current Content och EconLit för perioden 1969–1999 för att minska sannolikheten för att missa någon hälsoekonomisk utvärdering inom astma- och KOL-området. Sökorden var "cost" och/eller "econ" för "asthma", "obstructive pulmonary disease" och/eller "allergy". Den breda sökningen innebär att vi erhöll ett stort antal referenser till andra typer av studier; det stora flertalet utgjordes av kostnadsberäkningar och kostnadsanalyser utan jämförelser mellan flera alternativa behandlingsstrategier. Tjugonio studier blev kvar att bedöma. De uppfyller alla det minimikrav som ställs på en hälsoekonomisk utvärdering, nämligen att den ska omfatta en jämförelse mellan två eller flera behandlingsalternativ avseende både kostnader och hälsoeffekter.

Kvalitetskriterier och kvalitetsgradering

Vid bedömningen av kvaliteten hos de hälsoekonomiska utvärderingarna har vi tillämpat de kriterier som använts ganska allmänt inom hälsoekonomin under många år [12].

1. Har studien en väl definierad frågeställning som går att besvara? Frågeställningen ska avse en bestämd beslutssituation, i vilken ett val ska göras mellan två eller flera alternativa behandlingsstrategier. Alternativen ska jämföras med avseende både på kostnader och hälsoeffekter. Studiens perspektiv ska framgå. Samhällsperspektivet förordas, men andra, mer begränsade perspektiv (exempelvis patientens, klinikens, hälso- och sjukvårdens eller den offentliga sektorns) kan förekomma.

2. Beskrivs behandlingsalternativen tillräckligt klart? Fattas något väsentligt alternativ? Görs jämförelsen med ovidkommande alternativ? Studerade alternativ ska vara relevanta och beskrivna på ett så detaljerat sätt att mottagarna av resultaten kan jämföra med sina egna förhållanden.
3. Hur har hälsoeffekterna i behandlingsalternativen bestämts?
 - a) randomiserade kontrollerade kliniska studier – studieuppläggen bör återspegla en faktisk beslutssituation i den kliniska vardagen
 - b) systematisk översikt eller metaanalys av kliniska studier
 - c) observationsdata eller antaganden – potentiell bias måste granskas och värderas.
4. Är alla viktiga och relevanta kostnader och hälsoeffekter i respektive alternativ identifierade?

Även patientens och anhörigas tidskostnader och andra välfärdsförluster ska ingå i analysen, även om de inte syns i någon budget.
5. Har alla kostnader och hälsoeffekter redovisats i lämpliga fysiska enheter såsom vård dagar, förlorade arbetsdagar eller vunna levnadsår? Om inte alla identifierade kostnader och hälsoeffekter har mätts och redovisats, måste betydelsen av detta för den fortsatta analysen granskas och värderas.
6. Har samtliga kostnader och hälsoeffekter värderats på ett relevant och trovärdigt sätt?

Den viktigaste delfrågan här är om den redovisade typen av hälsoekonomisk utvärdering (kostnadseffektivitets-, kostnadsnytto- eller kostnadsintäktsanalys) valts så att studiens frågeställning faktiskt kan besvaras och ge relevant information (rekommendation) till beslutsfattaren. Andra delfrågor är i vilken utsträckning marknadspriser har kunnat utnyttjas för kostnadsberäkningarna, hur man värderat icke prissatt tidsanvändning (för exempelvis patienten själv eller anhöriga) och i vad mån man justerat marknadspriserna i sådana fall då de uppenbart inte återspeglar det egentliga värdet av resursanvändningen, pga monopolprissättning, särskilda varuskatter eller dylikt.

7. Vilken tidshorisont har valts för analysen?
Hälsoekonomer förordar att ett livslångt perspektiv anläggs, inte minst när det gäller behandlingar som avser personer med kroniska sjukdomar. Framtida kostnader och hälsoeffekter ska därvid diskonteras med en ränta som återspeglar individernas tidspreferenser. Valet av diskonteringsränta ska motiveras.
8. När det ena behandlingsalternativet har både högre kostnader och bättre hälsoeffekter än det andra – redovisar studien vilka merkostnader som detta behandlingsalternativet medför jämfört med vunna hälsoeffekter?
9. Redovisas hur robusta resultaten är?
Om möjligt ska statistiska analyser med konfidensintervall etc redovisas. Om studien använder deterministiska värden (av författarna valda typvärden för studiegruppen som helhet utan variation mellan studerade individer) eller hypotetiska beräkningar för en eller flera mätvariabler, ska känslighetsanalys redovisas för alla viktiga variabler och valet av variabelförändringarnas storlek motiveras.
10. Tolkas och diskuteras resultaten på ett adekvat sätt?
Om kostnadseffektivitets- eller kostnadsnyttokvoter används, ska de tolkas på ett för beslutssituationen meningsfullt sätt. Resultaten bör jämföras med resultaten från andra studier och deras generaliserbarhet diskuteras. Relevanta fördelningsfrågor och etiska avvägningar – har exempelvis speciell vikt lagts vid eftersatta grupper – ska redovisas. Eventuella hinder för implementering av en kostnadseffektiv strategi för samhället som helhet, exempelvis då behandlingsalternativen påverkar två eller flera olika budgetar och en budget får kostnadsökningar medan en annan får ännu större kostnadsminskningar – bör identifieras och diskuteras.

Bedömningen har lett till att de hälsoekonomiska utvärderingarna delats in i tre grupper: utvärderingar med hög, medelgod och låg kvalitet. Att en studie kan redovisa en jämförelse mellan två eller flera behandlingsalternativ avseende både kostnader och hälsoeffekter är ett nödvändigt villkor för att överhuvud taget redovisas och kvalitetsgraderas – det är en

nödvändig förutsättning för att studien ska betraktas som en hälsoekonomisk utvärdering. Att utvärderingen bygger på en, tillräckligt stor, randomiserad studie är ett nödvändigt (men inte tillräckligt) villkor för att utvärderingen ska uppfylla kraven för hög kvalitet.

Används en typ av hälsoekonomisk utvärdering som inte kan besvara studiens frågeställning, sänks kvalitetsbetyget; det förekommer inte sällan att ett mer generellt resultatmått borde ha använts i en kostnads-effektivitetsanalys eller att den borde ha ersatts av en kostnadsnytto- eller kostnadsintäktsanalys. Utelämnade kostnader sänker kvalitetsbetyget om det kan ha betydelse för analysens resultat och/eller om författarna inte diskuterar effekterna av detta; det förekommer inte sällan att patientens tidskostnader men också vissa läkemedels- eller andra hälso- och sjukvårdskostnader utelämnas, i de flesta fall utan motivering eller diskussion. Utvärderingen måste göras mot ett kliniskt relevant interventionsalternativ, inte mot placebo; i en av utvärderingarna har placebo valts som jämförelsealternativ, något som reducerar kvaliteten avsevärt. Dessa är de huvudsakliga anledningarna till att en hälsoekonomisk utvärdering bedömts ha medelgod eller låg kvalitet snarare än hög kvalitet. Kommentarer om metodologiska brister som ansluter till de tio kvalitetskriterierna ges i tabellöversikten.

Det kan redan nu noteras att inte någon av de hälsoekonomiska utvärderingarna anlägger ett livslångt perspektiv. Snarare är uppföljningstiderna mycket korta och utvärderingarna därför partiella. Inte heller tar någon av studierna hänsyn till fördelningsaspekter eller diskuterar eventuella etiska avvägningar eller problem. Detta har inte påverkat vår kvalitetsgradering i det här sammanhanget, men är självklart något som kan uppfattas som ett generellt problem för samtliga de hälsoekonomiska utvärderingar som finns publicerade inom astma- och KOL-området.

Resultat

Det finns redan åtskilliga översikter av genomförda hälsoekonomiska utvärderingar inom astma- och KOL-området: för lungsjukdomar [7,8], för astma och KOL [58], för astma [43,66], för läkemedelsbehandling vid astma [30,65,67], för kombinationsbehandling med kortikoider och

beta-2-agonister [61], för patientutbildning vid astma [33,39]. Även om dessa översikter i flera fall också innehåller metodologisk kritik, kan ingen av dem karakteriseras som en systematisk översikt med klart angivna kvalitetskriterier. Vad vi vet är vår granskning den första systematiska översikten av publicerade hälsoekonomiska utvärderingar inom astma- och KOL-området.

Det bör observeras att begreppet kostnadsintäktsanalys ibland används som ett samlingsnamn för alla former av ekonomiska utvärderingar. Det står då för den ekonomiska utvärderingsansatsen som sådan snarare än en specifik typ av utvärdering. I det här sammanhanget använder vi begreppet enbart i den betydelse som angetts ovan, dvs som en specifik typ av hälsoekonomisk utvärdering. Vissa av de refererade artiklarna kan således i titel eller på annat sätt ange att man genomfört en kostnadsintäktsanalys (eller en kostnadsnyttoanalys), medan det i själva verket rör sig om en kostnadseffektivitetsanalys. Vi har klassificerat alla studier efter vilken typ som de representerar, inte nödvändigtvis efter vad artikelns titel anger. Vid vår litteratursökning har vi inte funnit någon genomförd kostnadsintäktsanalys och endast två kostnadsnyttoanalyser.

Att göra hälsoekonomiska utvärderingar är en resurskrävande verksamhet. Möjligheten till finansiering avgör många gånger inriktningen av FoU-verksamhet. Den avgör också i stor utsträckning vilka möjligheter det finns att besvara en viss frågeställning. Det gäller finansiering via forskningsråd och myndigheter likaväl som finansiering från företag. Detta förhållande förklarar en stor del av omfattningen, inriktningen och uppläggningsen av de hälsoekonomiska utvärderingarna inom astma- och KOL-området. Med tanke på detta, men också på den kommersiella betydelsen av resultaten av en hälsoekonomisk utvärdering har en viss studies knytning till ett eller flera läkemedelsföretag angetts i vår översikt. Relationen kan antingen vara sådan att en eller flera av författarna är direkt anställda av företaget eller på så vis att studien finansierats av företaget. Det kan omedelbart noteras att vi inte funnit någon enda, publicerad, hälsoekonomisk utvärdering av läkemedel som inte har finansierats av läkemedelsföretag. Inte någon av dessa studier har slutsatser som är negativa för företagets produkt.

Resultat och slutsatser från de hälsoekonomiska utvärderingarna är starkt beroende av i vilken miljö beslutssituationen hör hemma. Det gäller både rum och tid. Hälso- och sjukvårdssystemen ser olika ut i olika länder, liksom försäkringssystemen vad gäller inkomstbortfall och sjukvårdskostnader. Pris- och lönerelationer ser olika ut. Detta påverkar resultatet av en hälsoekonomisk utvärdering och minskar dess generaliserbarhet. Det här är också förhållanden som ändras över tiden, något som förändrar förutsättningarna för den hälsoekonomiska utvärderingen och som snabbt kan göra den föråldrad. För att man ska kunna göra en någorlunda rättvisande bedömning av relevansen av en viss hälsoekonomisk utvärdering måste därför alltid land och studieår anges. Alla studier redovisar inte detta, varför bl a kostnadsuppgifter blir tämligen meningslösa, även i en värld med måttlig inflation.

De 29 studierna redovisas efter interventionsalternativ i följande grupper:

- läkemedel (14)
- oxygenbehandling (2)
- lungvolymreducerade kirurgi (1)
- lungrehabilitering (2)
- patientutbildning (8)
- organisationsformer (2)

Tabellöversikten presenterar de olika studierna, deras resultat och eventuella metodologiska brister samt vilka slutsatser som kan dras. Vi avser inte att här redogöra för studierna mer i detalj utan ge mer övergripande kommentarer till våra resultat.

Varje grupp innehåller flera olika strategival. I själva verket finns inte två studier som behandlar exakt samma strategival. Olika läkemedel jämförs i olika studier, och patientutbildningarna har olika målgrupper, innehåll och utformning. Samtidigt är det uppenbart att 29 studier omöjligt kan täcka alla de behandlingsalternativ som finns redovisade i Kapitel 2.1–2.24. Inom följande områden saknas hälsoekonomiska utvärderingar helt: sekundärprevention, astmamottagningar, leukotrienhämmare,

hostmedel, immunsuppression, antioxidantia, specifik immunterapi, hjärt-kärlläkemedel, alternativmedicin, kost, klimatvård och psykologisk behandling.

Astma och KOL är kroniska sjukdomar, ofta med behandling livet ut sedan sjukdomen upptäckts. För hälsoekonomiska studier, där personers hälsa och välfärd står i centrum, är det naturligt och särskilt viktigt att anlägga ett långsiktigt perspektiv och analysera effekterna av kroniska sjukdomar och olika behandlingsalternativ i ett livscykelperspektiv. De flesta genomförda och här redovisade studier, både de kliniska och de hälsoekonomiska, görs dock med mycket kort uppföljningstid. Det kan vara förståeligt när studien avser eventuella förbättringar i möjligheterna att genom medicinering reducera akuta problem, men även utvärderingar av patientutbildning har ofta ett mycket kort tidsperspektiv.

De 14 hälsoekonomiska utvärderingarna av läkemedel omfattar olika patientgrupper (barn eller vuxna) och olika behandlingssituationer (astma eller KOL, lindrig, måttlig eller svår astma, akut behandling eller underhållsbehandling). Jämförelser görs mot placebo [10], mellan olika doser av samma läkemedel [9,49], mellan substanser inom samma läkemedelsgrupp [3,20,62], mellan substanser från olika läkemedelsgrupper [5,16,27,44] samt mellan olika kombinationsterapier [37,40,59,60]. Samtidigt som dessa studier analyserar endast en bråkdel av de strategival som belysts i tidigare kapitel är de dels spridda över så många områden, dels behäftade med sådana metodologiska svagheter att några säkra slutsatser inte kan dras vad gäller kostnadseffektiviteten hos olika läkemedelsbaserade behandlingsstrategier, med ett undantag [16].

De åtta hälsoekonomiska utvärderingarna av patientutbildning lider samtliga av det faktum att de inte tar hänsyn till de personliga kostnader som är förknippade med förändringar i livsstil. Terapiföljsamhet är inte gratis. Patientutbildning kan vara lönande för sjukvården – det ger studierna visst, men svagt belägg för – men vi vet inte vilka ytterligare kostnader den medför, kostnader som inte syns i sjukvårdens budget. För att bedöma om en viss form av patientutbildning är värd resursinsatserna måste alla kostnader och hälsoeffekter tas med i kalkylen. Samtliga

patientutbildningsprogram som utvärderas i de åtta studierna har olika uppläggning, innehåll, omfattning, kostnader och effekter. De kommer också till olika resultat, vilket ytterligare försvårar generella slutsatser. Även om man skulle bortse från att utbildningsprogrammen är så heterogena som de faktiskt är och betrakta dem som homogena, kan man ändå inte dra någon säker slutsats. Av de fyra studier som vi bedömt ha medelhög kvalitet saknas klara slutsatser i tre, medan den fjärde – en amerikansk studie – redovisar en så hög kostnadsnyttokvot att behandlingsalternativet sannolikt ligger i gränzonen för vad som kan uppfattas vara kostnadseffektivt i Sverige.

Inom övriga områden har vi funnit endast enstaka hälsoekonomiska utvärderingar.

Sammanfattande diskussion

Generellt har de granskade hälsoekonomiska utvärderingarna fått ganska låga kvalitetspoäng: Två med hög, 12 med medelhög och 15 med låg kvalitet. En orsak till detta är att kliniska studier sällan eller aldrig är primärt upplagda för hälsoekonomisk analys. Oftast är urvalens storlek valda efter andra variabler, vilket nästan alltid leder till mindre stickprov än vad som är nödvändiga om man vill kunna besvara en hälsoekonomisk frågeställning. Vanligtvis är nämligen variationen mellan individer betydligt större för kostnaderna (och hälsoeffekterna) än för de kliniska variablerna. Vidare är det så att hälsoekonomiskt intressanta effektvariabler ofta saknas, vilket gör att det inte går att lägga upp studien på ett sådant sätt att den hälsoekonomiskt relevanta frågeställningen kan besvaras. I den mån som korrigering sker med kompletterande information får studien lätt karaktären av hypotetiskt räkneexempel snarare än genomförd hälsoekonomisk utvärdering. Kan man redan från början misstänka att en studie inte kan generera information som är relevant för en bestämd beslutssituation, är det bättre att avstå från att göra studien. Alla studier kräver resurser som kunde ha använts till något annat – i det här fallet till något bättre. Samtidigt måste erkännas att i några fall beror svagheter sannolikt mer på bristande kunskap om hälsoekonomisk utvärderingsmetodologi än på brister i den kliniska studien.

Sammanfattningsvis har vi funnit två studier av hög kvalitet inom olika delar av astma- och KOL-sjukvården och 12 studier med medelhög kvalitet. Med något enda undantag finns emellertid inte två studier av minst medelhög kvalitet som avser samma behandlingssituation och samma strategival eller en mycket stor multicenterstudie av hög kvalitet. Inom flera områden saknas hälsoekonomiska utvärderingar helt.

Kvaliteten i hälsoekonomiska utvärderingar är emellertid något av ett generellt problem. Astma- och KOL-området är således inte något undantag. Det är inte sämre, kanske snarare bättre än många andra områden, bl a beroende på att ovanligt många personer med hälsoekonomisk expertis varit involverade i utvärderingarna. Liknande slutsatser, med samma eller liknande kvalitetskriterier, redovisar exempelvis systematiska översikter vad gäller psykiatrisk vård [15] och behandling av personer som missbrukar alkohol eller narkotika [47]. Samma resultat visar kritiska granskningar av hälsoekonomiska utvärderingar publicerade i ett antal farmaceutiska tidskrifter [36], i medicinska tidskrifter [71] och ett antal hälsoekonomiska utvärderingar genomförda i Sverige [22].

Fortsatt forskning

Om man ska kunna dra några säkrare slutsatser i framtiden om kostnadseffektiviteten i gamla och nya behandlingsteknologier på astma- och KOL-området krävs uppenbart bättre information än den som finns tillgänglig i dag. Frågan är inte om det behövs någon forskning utan hur den bästa forskningsstrategin ser ut.

Att göra hälsoekonomiska utvärderingar är en resurskrävande verksamhet och tillgången på hälsoekonomisk expertis är starkt begränsad. Det gäller att enbart engagera sig i väl upplagda studier som i förväg kan bedömas ha en chans att besvara en frågeställning av betydelse för hälso- och sjukvårdens resursanvändning. Det förefaller rimligt att den oberoende universitetsforskningen börjar med sådana områden:

- som har omfattande resurskonsekvenser (många patienter och/eller dyrbar behandling),

- där behandlingsalternativen är tillräckligt olika,
- där resultatet av studien kan komma att påtagligt påverka resursanvändningen och
- där den hälsoekonomiska utvärderingen i sig själv inte drar onödigt höga kostnader i jämförelse med den information som utvärderingen ger.

Samtidigt som vi konstaterar detta, är vi naturligtvis medvetna om att astma- och KOL-området konkurrerar om de begränsade utvärderingsresurserna med många andra områden som kan ha samma eller större behov av att behandlingsstrategier utvärderas vad gäller både resursinsatser och hälsoeffekter.

Tabell 1 Hälsoekonomiska utvärderingar av astma- och KOL-behandling.
Studierna är grupperade efter typ av behandling.

Läkemedel

Författare Land/år Kvalitet	Ref. nr	Behand- ling	Design	Population	Intervention
Barnes 1999 UK 1995 Låg	3	Läkemedel	Metaanalys av sju olika RCT (n=1980)	Astma Vuxna och barn	(1) Flutikason (2) Budesonid för olika målgrupper i olika doseringar - (2) dubbelt så hög dos som (1) - och med olika distribueringsätt (Diskhaler, Diskus, Metered Dose Inhaler samt Turbohaler)
Booth 1996 UK 1995 Medel	5	Läkemedel	RCT, multicenter	Astma 4–12 år	(1) Flutikason (50 µg x 2/dag) (110) (2) Kromoglikat (20 mg x 4/dag) (115)
Campbell 1993 UK uå Låg	9	Läkemedel	RCT	Mild/måttlig astma 14–84 år	(1) Budesonid 400 µg/dag (277) (2) Budesonid 800 µg/dag (279)

Upp-följning	Analystyp Effektmått	Resultat	Kommentar
4–12 v	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Veckor med "framgångsrik" behandling c) Symtomfria dagar d) Komplika- tionsfria dagar	Kostnaderna var lägst för (1) och även samtliga effektmått var sign till fördel för (1). Redo- visade CEA- kvoter bättre för (1)	Svårt att bedöma hur analysen på- verkats av poolningen av data från sju studier med olika målgrupper och olika doser och distributionssätt. Tveksam studie. (Glaxo Wellcome)
8 v	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Symtomfria dagar c) Komplika- tionsfria dagar	Signifikant lägre a och bättre resultat vad gäller b–c för (1). CEA sign bättre för (1)	Kostnader för akuta läkarbesök inte registrerade; inte avgörande för slutsatsen. Kort uppföljningstid. Bygger på Price (1995) [56]. (Glaxo Wellcome)
12 v	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Beta-2- användning c) Sömn d) Hosta	Signifikant hög- re a samt bättre b och d för (2)	Författarnas slutsats är att (1) är att föredra, eftersom kostnaden är lägre och kli- niskt resultat inte mycket sämre än för (2). Den slut- satsen kan dock inte dras. Analysen måste omfatta frågan om den bättre kli- niska effekten i (2) är värd merkostnaden. Bygger på klinisk studie: Rees 1993 [57]. (Astra)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Läkemedel

Författare Land/år Kvalitet	Ref. nr	Behand- ling	Design	Popula- tion	Intervention
Connett 1993 UK 1992 Låg	10	Läkemedel	RCT	Svår astma 1–3 år	(1) Budesonid 400–800 µg/dag (18) (2) Placebo (20)
Friedman 1999 USA 1998 Hög	16	Läkemedel	RCT, multicenter	KOL 64±8 år FEV1: 44±11	(1) Salbutamol (240 µg x 4/dag) (347) (2) Ipratropium (42 µg x 4/dag) (362) (3) Ipratropium + salbutamol (358)
Grossman 1998 Kanada uå Hög	20	Läkemedel	RCT, multicenter	KOL 54±3 år 55±3 år	(1) Ciprofloxacin (dos och längd bestämdes av läkaren; rekommendation 500 mg x 2/dag) (115) (2) Sedvanlig antibiotika (107)

Upp-följning	Analystyp Effektmått	Resultat	Kommentar
6 mån	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Produktions- bortfall för föräldrarna c) Symtomfria dagar	Signifikant lägre a och b samt flera c för (1)	Kliniskt relevant inter- ventionsalternativ saknas, varför ingen slutsats om kostnadseffektiviteten kan dras. Bygger på klinisk studie: Connett 1993 [11]. (Astra)
85 dagar	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Komplika- tionsfria dagar	a var lägst för (2), högst för (1); ingen sign skillnad mellan (2) och (3). b sign fler för (3); ingen skillnad (1) och (2). CEA sign bättre för (2) och (3)	(Boehringer Ingelheim)
12 mån	CEA, CUA a) Sjukvårds- kostnader b) Produktions- bortfall c) Vunna sym- tomfria dagar d) NHP e) SGRQ f) HUI g) QALY	a–b högre och c–f bättre för (1), men inga statistiskt signifikanta skillnader. Mer- kostnaden för ytterligare ett QALY för (1) jämfört med (2) var CAN \$ 18,600. Mer- kostnaden för ytterligare en sym- tomfri dag för (1) jämfört med (2) var CAN \$ 209	CUA- eller CEA-kvoten kan inte tolkas utan jämförelser med andra interventioner där samma utfallsmått använts. Subgruppsanalys visade att för svårare KOL- patienter kan (1) vara ett statistiskt signifikant bättre alternativ; lägre a–b och bättre c–f. (Bayer)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Läkemedel

Författare Land/år Kvalitet	Ref. nr	Behand- ling	Design	Population	Intervention
Jubran 1993 USA 1987 Låg	27	Läke- medel	Retrospektiv journalstudie; konsekutiva patienter i tre centra	KOL 67±9 år 68±9 år FEV1: 51±13 FEV1: 52±13	(1) Teofyllin (311) (2) Ipratropium (289)
Liljas 1997 Kanada 1993 Medel	37	Läke- medel	RCT	Astma 41±x år 40±y	(1) Glukokortikoid och/eller beta-2-stimulerare med Metered Dose Inhaler (215) (2) Budesonid och/eller terbutalin med Turbohaler (218)
Lundbäck 1999 Sverige 1998 Låg	40	Läke- medel	RCT, multicenter	Astma	(A1) Salmeterol/Flutikason (50/100 µg x 2/dag) (86) (A2) Flutikason (100 µg x 2) (85) (B1) Salmeterol/Flutikason (50/250 µg x 2) (80) (B2) Flutikason (250 µg x 2) (80) (C1) Salmeterol/Flutikason (50/500 µg x 2) (167) (C2) Flutikason (500 µg/2) (165)

Upp-följning	Analystyp Effektmått	Resultat	Kommentar
12 mån	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Komplikationsfria behandlings- månader c) Toxiska reaktioner	a var lägre, b flera och c färre, dvs klart bättre kostnads- effektivitet, för (2)	Robusta resultat, men tolkningen försvåras av studiens retrospektiva uppläggning; resultaten bör också prövas i RCT. (Boehringer Ingelheim)
12 mån	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Produktions- bortfall c) Exacerbationer d) Dagar med exacerbationer	Signifikant lägre a och a+b samt bättre c-d för (2). CEA sign bättre för (2)	Robusta resultat. Bygger på Pauwels (1996) [52]. (Astra)
12 veckor (A,B) 28 veckor (C)	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Symtomfria dagar c) Episodfria dagar	Signifikant högre a och bättre b-c för A1, B1 och C1. Mer- kostnaden för b SEK 4–67 och för c SEK 4–120 (lägst för B, högst för C)	Två nordamerikanska (A,B) och en europeisk (C) RCT översätts till svenska förhållanden. Kostnader konstrueras retrospektivt med ofullständiga upp- gifter om resursutnyttjande. Svårt att genomskåda hur kostnadsberäkningarna är genomförda. Tveksam studie. Metodologi och re- sultat redovisas också i Pieters (1999) [54], Johansson (1999) [25], Palmqvist (1999) [51] och Pieters (1999) [55]. Bygger på kliniska studier: Edwards (1998) [13], Nathan (1998) [45], Pieters (1998) [53] och White (1999) [75]. (Glaxo Wellcome)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Läkemedel

Författare Land/år Kvalitet	Ref. nr	Behand- ling	Design	Population	Intervention
Miyamoto 1999 Japan 1995 Låg	44	Läkemedel	RCT	Mild/måttlig astma	(1) Budesonid 200 µg/dag (53) (2) Budesonid 400 µg/dag (55) (3) Budesonid 800 µg/dag (57) (4) Sedvanlig behandling (53)
O'Byrne 1996 Kanada uå Låg	49	Läkemedel	RCT Multicenter (7 primär- vårds- enheter)	Mild astma 32±9; 37±18; 36±13;	(1) Budesonid 400 µg/dag (20) (2) Budesonid 800 µg/dag (20) (3) Placebo (17)
Rutten-van Mölken 1993 Nederländerna 1989 Medel	59	Läkemedel	RCT Multicenter	Astma 7–16 år; FEV: 78±x	(1) Salbutamol (0,2 mg x 2 x 3/dag) + budesonid 0,2 mg x 2 x 3/dag (58) (2) Salbutamol + placebo (58)

Upp-följning	Analystyp Effektmått	Resultat	Kommentar
6 v	CEA a) Kostnader för sjukhusvård b) Kostnader för läkarbesök c) Kostnader för andra läkemedel c) Produktionsbortfall c) Symtomfria dagar d) Episodfria dagar	Signifikant högre c och d samt lägre a, b och c för alla alternativ jämfört med (4)	Obs! Kostnader för Budesonid inte inkluderade. Inga slutsatser kan därför dras angående kostnads-effektiviteten. (Astra)
16 v	CEA a) Sjukvårdskostnader b) Sjukfrånvaro c) Betalningsvilja	Inga signifikanta skillnader för a och c. b inte redovisad	Små stickprov och stort bortfall (4+8+6 ind) försvårar statistisk analys. Oklar resultatredovisning. Ingen slutsats kan dras. (Astra)
22 mån	CEA a) Sjukvårdskostnader b) Produktionsbortfall för föräldrarna c) Dagar med frånvaro från skolan d) Symtomfria dagar	a–b var signifikant lägre och c–d signifikant bättre för (1) än för (2). CEA sign bättre för (1) än för (2)	Känslighetsanalys visar att det kan finnas en merkostnad: US\$ 2 per vunnen symtomfri dag. Bygger på van Essen-Zandvliet (1992) [14]. (Glaxo, Astra och Boehringer Ingelheim)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Läkemedel

Författare Land/år Kvalitet	Ref. nr	Behand- ling	Design	Population	Intervention
Rutten-van Mölken 1995	60	Läkemedel	RCT, multicenter	Astma, KOL 40±24 år 39±25 år 40±23 år	(1) Terbutalin (250 µg x 2/dag) + beklometason (100 g x 2/dag) (91) (2) Terbutalin + ipratropium (220 µg x 2) (92)
Nederländerna 1989				FEV: 65±30 FEV: 63±30 FEV: 63±31	(3) Terbutalin + placebo (91)
Medel					

Rutten-van Mölken 1998	62	Läkemedel	RCT, multicenter 41 centra	Astma 48±15 år 47±15	(1) Formoterol (12 µg x 2/dag) (241) (2) Salmeterol (50 µg x 2/dag) (241)
Europa 1995					
Medel					

Upp-följning	Analystyp Effektmått	Resultat	Kommentar
12 mån	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Dagar med aktivitetsbe- gränsningar c) Symtomfria dagar	a var lägst för (3) men inte sign- skild från (2). Sign skillnader till fördel för (1) i b–c. Merkostnaden för (1) jämfört med (3) var US\$ 5 per vunnen symtomfri dag	Författarnas slutsats är att merkostnaden för (1) uppväger dess fördelar; däremot ökar (2) kostnaderna utan att ge motsvarande fördelar Bygger på Brand (1992) [6]. (Glaxo, Astra och Boehringer Ingelheim)
6 mån	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Produktions- bortfall c) Episodfria dagar d) SGRQ	Inga signifikanta skillnader i a–d. Ingen sign- skillnad i kost- nad för en kli- niskt relevant förbättring (minst 4% i total SGRQ)	Författarnas slutsats att (1) och (2) är jämförbara i ett hälsoekonomiskt per- spektiv är inte med nödvän- dighet sann; skillnader kan finnas även om man inte kan upptäcka dem i en studie. Kliniska resultat redovisas i Sanguinetti (1997) [63] och livskvalitet i Jones (1997) [26]. (Novartis)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Oxygenbehandling

Författare Land/år Kvalitet	Ref. nr	Behand- ling	Design	Population	Intervention
Andersson 1998 Sverige 1996 Låg	1	Oxygen- behandling	RCT	KOL 63±9 63±8	(1) Flytande oxygen (~20) (2) Koncentrator (~20)
Heaney 1999 Nordirland 1996 Låg	21	Oxygen- behandling	Hypotetiska kostnadsbe- räkningar för typiska patienter	KOL	(1) Cylinder (2) Koncentrator

Upp-följning	Analystyp Effektmått	Resultat	Kommentar
6 mån	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Patientens transport- och tidskostnader c) SIP d) EQ	a+b signifikant högre för (1) än för (2). c sign bättre för (1), ingen sign skillnad för d	n oklart; olika för a, a+b och c, d. Beräkning av QALY görs inte trots att förf kallar studien CUA. Oklar rekom- mendation. (AGA Gas)
24 mån	CEA a) Rörliga kost- nader för till- handahållandet av oxygen [allt annat förutsattes lika i (1) och (2)] billigast	För patienter som använder högst tre cy- lindrar per mån är (1) billigare än (2); för alla andra är (2)	Drug Tariff Guidelines hävdar att (1) är billigare än (2) upp till och med 20 cylindrar. Förf menar att varje sjukvårdsansvarigt regionalt organ bör göra sina egna kostnadsanalyser för att bestämma bryt- punkten. Räkneexempel snarare än genomförd CEA. Inte kliniskt relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Lungvolymreducerande kirurgi

Författare Land/år Kvalitet	Ref. nr	Behand- ling	De- sign	Population	Intervention
Ko 1998 USA 1995–97 Låg	31	Lungvolym- reducerande kirurgi	CCT	KOL 62±11 år 60±4 år FEV1: 25±9 FEV1: 29±14	(1) Sternotomi (19) (2) Torakoskopi (23)

Lungrehabilitering

Författare Land/år Kvalitet	Ref. nr	Behand- ling	De- sign	Population	Intervention
Goldstein 1997 Kanada 1989 Medel	19	Lung- rehabi- litering	RCT	KOL 66±7 år FEV1: 35±15	(1) Två månaders rehab i slutenvård följd av fyra månaders rehab i öppen vård (38) (2) Konventionell vård (40)
Weinstein 1996 USA 1992 Låg	74	Lung- rehabi- litering	Före- efter	Astma Barn med svår astma 7±x år (59)	(1) Omfattande slutenvårds- baserat rehabiliterings- program för barn och föräldrar (2) Traditionell behandling

Upp-följning	Analystyp Effektmått	Resultat	Kommentar
Inte angivet (minst 30 d)	CEA a) Slutenvårds- kostnader b) Mortalitet c) O ₂ -beroende	Inga statistiskt signifikanta skillnader	Få, inte randomiserade, patienter.

Upp-följning	Analystyp Effektmått	Resultat	Kommentar
6 mån	CEA a) Alla merkost- nader för inter- ventionen b) CRQ (Chronic Respiratory Questionnaire)	Merkostnaden för en kliniskt relevant skillnad i CRQ var CAN \$ 11,597	Resultatet kan inte tolkas utan jämförelser med andra interventioner där samma mått på livskvalitet använts
48 mån	CEA a) Sjukvårds- kostnader	Lägre kostnader för (1)	Ingen kontrollgrupp. Kostnader 12 mån före resp 48 mån efter re- habilitering jämfördes. Föräldrarnas tidskost- nader inte inkluderade. Endast väl motiverade familjer ingick i studien. Inga slutsatser om kostnads- effektiviteten kan dras. Rehabiliteringsprogrammet presenteras i Weinstein (1992) [73]

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Patientutbildning

Författare Land/år Kvalitet	Ref. nr	Behand- ling	De- sign	Population	Intervention
Ghosh 1998 Indien 1994 Låg	18	Patient- utbildning	RCT	Astma 10–45 år	(1) Fyra undervisningstillfällen om två timmar vardera under en månad, träning i att mäta PEF och i att anpassa sin behandling efter detta (140) (2) Traditionell behandling (136)
Kauppinen 1998 Finland 1993 Medel	28	Patient- utbildning	RCT	Nydiagnosti- serad astma 43±x år 44±y år FEV: 90±10 89±10	(1) Basal utbildning vid diagnos- tillfället, skriftlig plan för egen- vård, 30 min utbildningstill- fällen var tredje månad alter- nerande hos sköterska resp lungläkare samt 2 timmars utbildning av kvalificerad sjuk- gymnast efter 6–9 mån (80) (2) Basal utbildning vid diagnos- tillfället samt skriftlig plan för egenvård enbart (82)
Kauppinen 1999 Finland 1993 Medel	29	Patient- utbildning	RCT	Se ovan	Se ovan
Lahdensuo 1998 Finland 1994 Medel	35	Patient- utbildning	RCT	Astma	(1) Utbildning i att själv mäta sitt PEF och instruktioner om åtgärder om PEF 85% resp 70% under optimal nivå för patienten (56) (2) Traditionell behandling (59)

Upp-följning	Analystyp Effektmått	Resultat	Kommentar
12 mån	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Produktions- bortfall	Ingen statistiskt signifikant skillnad för a. Signifikant lägre b för (1)	Vissa kostnader i a saknas medan andra är skattade mycket överslagsmässigt. Tveksamheter också vad beträffar skattningen av b. Patientens tidskostnad inte inkluderad i analysen. Inga slutsatser kan dras
12 mån	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Produktions- bortfall c) Patientens tidskostnader d) SGRQ e) 15D	Inga statistiskt signifikanta skillnader för a–e	Möjligen för få patienter för att upptäcka skillnader. Inga slutsatser kan dras
36 mån	Se ovan	Inga statistiskt signifikanta skillnader för a–e	Treårsuppföljning av Kauppinen 1998 [28]. För få patienter. Inga slutsatser kan dras
12 mån	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Produktions- bortfall c) Dagar utan hälsoproblem pga astma	Högre a, lägre a+b och flera c i (1)	Ingen helt klar slutsats kan dras. Bygger på Lahdensuo (1996) [34]. (Astra)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Patientutbildning

Författare Land/år Kvalitet	Ref. nr	Behand- ling	De- sign	Population	Intervention
Neri 1996 Italien 1994 Låg	46	Patient- utbildning	RCT	Astma 44±16 år 47±28 år FEV: 73±34 78±30	(1) Egna självstudier av broschyr om astmasjukdomen (33) (2) Astmaskola: sex lektioner baserade på samma broschyr inkl utbildningsvideos (32)
Söndergaard 1992 Danmark uå Låg	68	Patient- utbildning	RCT	Astma 44±x år 44±y	(1) Utbildning individuellt och i grupp av läkare, sköterska och farmaceut (30) (2) Traditionell behandling (28)
Taitel 1995 USA uå Låg	69	Patient- utbildning	Före- efter	Astma Vuxna (47)	(1) 7 veckors utbildning i grupp (2) Traditionell behandling

Upp-följning	Analystyp Effektmått	Resultat	Kommentar
12 mån	CEA a) Program-kostnader b) Astmaattacker c) Akuta läkar-besök d) Vård dagar e) Förlorade arbetsdagar f) Sjukvårds-kostnader g) Produktions-bortfall	Inga statistiskt signifikanta skillnader i b–e. Sannolikt inte heller i a eller i f–g	Få patienter. Patientens tidskostnad inte inkluderad i analysen. Oklar, missvisande resultat-redovisning
6 mån	CEA a) Sjukvårds-kostnader b) Produktions-bortfall c) Psychosomatic Discomfort Scale d) Asthma Quality of Life Scale	Signifikant högre a, lägre b samt bättre c–d för (1)	Ingen slutsats om kostnads-effektiviteten kan dras
12 mån	CEA a) Sjukvårds-kostnader b) Patientens reskostnader c) Produktions-bortfall	Lägre kost-nader för (1)	Ingen kontrollgrupp. Kostnader 12 mån före resp 12 mån efter astmaskola jämfördes. Patientens tids-kostnad inte inkluderad. Ingen slutsats om kostnads-effektiviteten kan dras pga metodologiska brister. Astmaskolans uppläggning beskrivs i Kotses (1995) [32].

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Patientutbildning

Författare Land/år Kvalitet	Ref. nr	Behand- ling	De- sign	Population	Intervention
Toeves 1984 USA uå Medel	70	Patient- utbildning	RCT	KOL FEV: $36 \pm x$ (76)	(1) Beteendeterapi vid sex till- fällen samt motionsprogram (2) Enbart anvisningar om motionsprogram

Organisationsformer

Författare Land/år Kvalitet	Ref. nr	Behand- ling	De- sign	Popula- tion	Intervention
McDermott 1997 USA 1993 Medel	42	Öppen- vårdsbe- handling i särskilda akutenheter vs sluten- vård vid akut astma	RCT Två centra	Astma 36 ± 11 år 35 ± 10 år	(1) Öppenvårdsbehandling i särskilda akutenheter (110) (2) Slutenvård (112)
Shepperd 1998 UK 1995 Medel	64	"Sjukhusvård i hemmet"	RCT	KOL	(1) "Sjukhusvård i hemmet" (15) (2) Sedvanlig sjukhusvård (17)

Typ av hälsoekonomisk studie

CEA = Kostnadseffektivitetsanalys (hälsoeffekterna mäts i fysiska enheter)

CUA = Kostnadsnyttoanalys (hälsoeffekterna mäts i kvalitetsjusterade levnadsår [QALYs])

Upp-följning	Analystyp Effektmått	Resultat	Kommentar
18 mån	CUA a) Sjukvårds- kostnader b) QWB c) QALY	Merkostnaden per vunnet QALY var US \$ 24,256 vid 5% diskonterings- ränta	Resultatet kan inte tolkas utan jämförelser med andra interventioner där QALY- måttet använts. Enl förf är merkostnaden per vunnet QALY försvarbar. Patien- tens tidskostnad inte inklude- rad. Bygger på klinisk studie: Atkins (1984) [2]

Upp-följning	Analystyp Effektmått	Resultat	Kommentar
8 veckor	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Recidiv c) Symtomfria dagar d) SF36 e) Patienttil- fredsställelse	Statistiskt signifikanta skillnader i a och d–e till förmån för (1); inga statistiskt signifikanta skillnader för b–c. (1) mer kostnadseffektivt än (2)	Obs olika n för olika effektmått. Kostnadsskillnaden kan vara överdriven pga svå- righeterna att korrekt be- stämma slutenvårds- kostnaden
	CEA a) Sjukvårds- kostnader b) Anhörigas tidskostnader	Signifikant högre a för (1), b ingen skillnad	Signifikant skift av kostnader från sjukhusvård till primär- vård. (Obs del av studie med interventioner inom helt andra områden)

Referenser

1. Andersson A, Ström K, Brodin H, Alton M, Boman G, Jakobsson P et al. Domiciliary liquid oxygen versus concentrator treatment in chronic hypoxaemia: a cost-utility analysis. *Eur Respir J* 1998;12:1284-9.
2. Atkins CJ, Kaplan RM, Timms RM, Reisch S, Lofback K. Behavioral exercise programs in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:591-603.
3. Barnes NC, Thwaites RM, Price MJ. The cost-effectiveness of inhaled fluticasone propionate and budesonide in the treatment of asthma in adults and children. *Respir Med* 1999;93:402-7.
4. Blumenschein K, Johannesson M. Relationship between quality of life instruments, health state utilities, and willingness to pay in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:189-94.
5. Booth PC, Wells NE, Morrison AK. A comparison of the cost effectiveness of alternative prophylactic therapies in childhood asthma. *Pharmacoeconomics* 1996; 10:262-68.
6. Brand PL, Kerstjens HA, Postma DS, Sterk PJ, Quanjer PH, Sluiter HJ et al. Long-term multicentre trial in chronic non-specific lung disease: methodology and baseline assessment in adult patients. Dutch CNSLD Study Group. *Eur Respir J* 1992; 5:21-31.
7. Bryan S, Buxton MJ. Economic evaluation of treatments for respiratory disease. *Pharmacoeconomics* 1992;2:207-18.
8. Buxton MJ. Economic evaluation studies in respiratory medicine. *Respir Med* 1991; 85 Suppl B:43-46; discussion 57-58.
9. Campbell LM, Simpson RJ, Turbitt ML, Richardson PD. A comparison of the cost effectiveness of budesonide 400 mg/day and 800 mg/day in the management of mild-to-moderate asthma in general practice. *Br J Med Econ* 1993;6:67-74.
10. Connett GJ, Lenney W, McConchie SM. The cost effectiveness of budesonide in severe asthmatics aged one to three years. *Br J Med Econ* 1993;6:127-34.
11. Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1-3 years. *Arch Dis Child* 1993;69:351-55.
12. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Second Edition. Oxford: Oxford University Press, 1997:27-51.
13. Edwards T, Gross G, Mitchell D et al. The salmeterol xiafoate/fluticasone propionate dry powder combination product via Diskus inhaler improves asthma control compared to salmeterol xinafoate or fluticasone propionate dry powder alone. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:A414.
14. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness and symptoms in children

- with asthma. *Am Rev of Respir Disease* 1992;146:547-54.
15. Evers SM, Van Wijk AS, Ament AJ. Economic evaluation of mental health care interventions. A review. *Health Econ* 1997; 6:161-77.
 16. Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, Wilson JD, Hilleman DE, Witek TJ Jr. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999;115: 635-41.
 17. Gerdtham UG, Hertzman P, Jönsson B. Impact of inhaled corticosteroids on asthma hospitalization in Sweden. *Applied Economics* 1996;28:1591-99.
 18. Ghosh CS, Ravindran P, Joshi M, Stearns SC. Reductions in hospital use from self management training for chronic asthmatics. *Soc Sci Med* 1998;46:1087-93.
 19. Goldstein RS, Gort EH, Guyatt GH, Feeny D. Economic analysis of respiratory rehabilitation. *Chest* 1997;112:370-79.
 20. Grossman R, Mukherjee J, Vaughan D, Eastwood C, Cock R, LaForge J, Lampron N. A 1-year community-based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis: the Canadian Ciprofloxacin Health Economic Study Group. *Chest* 1998;113:131-41.
 21. Heaney LG, McAllister D, MacMahon J. Cost minimisation analysis of provision of oxygen at home: are the drug tariff guidelines cost effective? *BMJ* 1999;319: 19-23.
 22. Hertzman P. Hälsoekonomiska investeringskalkyler i Sverige 1975-1989. Working Paper Series 11/1992. Lund: Department of Economics, Lund University, 1992. (PhLic Diss)
 23. Jacobson L, Hertzman P, Löfdahl CG, Skoogh BE, Lindgren B. The economic impact of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Sweden in 1980 and 1991. *Respir Med* 2000;94:247-55.
 24. Johannesson M, Jönsson B. Economic evaluation in health care: is there a role for cost-benefit analysis? *Health Policy* 1991; 17:1-23.
 25. Johansson G, Price MJ, Sondhi S. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/fluticasone propionate 50/100mg vs fluticasone propionate 100mg in adults and adolescents with asthma. III: Results. *Pharmacoeconomics* 1999;16 Suppl:15-21.
 26. Jones PW, Brambilla R, Till MD. Quality of life in patients treated with two long acting beta2-agonists: formoterol and salmeterol. *Eur Respir J* 1997;10 Suppl 25:3S.
 27. Jubran A, Gross N, Ramsdell J, Simonian R, Schuttenhelm K, Sax M et al. Comparative cost-effectiveness analysis of theophylline and ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Chest* 1993;103:678-84.
 28. Kauppinen R, Sintonen H, Tukiainen H. One-year economic evaluation of intensive vs conventional patient education and supervision for self-management of new asthmatic patients. *Respir Med* 1998; 92:300-07.

29. Kauppinen R, Sintonen H, Vilkkä V, Tukiainen H. Long-term (3-year) economic evaluation of intensive patient education for self-management during the first year in new asthmatics. *Respir Med* 1999;93:283-89.
30. Kennedy WA, Laurier C, Contandriopoulos AP. Pharmacoeconomics in asthma: a critical overview. *Clinical Asthma Reviews* 1997;1:83-98.
31. Ko CY, Waters PF. Lung volume reduction surgery: a cost and outcomes comparison of sternotomy versus thoracoscopy. *Am Surg* 1998;64:1010-3.
32. Kotses H, Bernstein IL, Bernstein DI, Reynolds RV, Korbee L, Wigal JK et al. A self-management program for adult asthma. Part I: Development and evaluation. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:529-40.
33. Krahn, M. Issues in the cost-effectiveness of asthma education. *Chest* 1994;106 (4 Suppl):264S-69S.
34. Lahdensuo A, Haahtela T, Herrala J, Kava T, Kiviranta K, Kuusisto P et al. Randomised comparison of guided self management and traditional treatment of asthma over one year. *BMJ* 1996;312:748-52.
35. Lahdensuo A, Haahtela T, Herrala J, Kava T, Kiviranta K, Kuusisto P et al. Randomised comparison of cost effectiveness of guided self management and traditional treatment of asthma in Finland. *BMJ* 1998;316:1138-39.
36. Lee J, Sanchez L. Interpretation of 'cost-effective' and soundness of economic evaluations in the pharma literature. *American J of Hospital Pharmacy* 1991;48: 2622-27.
37. Liljas B, Ståhl E, Pauwels RA. Cost-effectiveness analysis of a dry powder inhaler (Turbohaler®) versus a pressurised metered dose inhaler in patients with asthma. *Pharmacoeconomics* 1997;12:267-77.
38. Liljas B, Lindgren B. On individual preferences and aggregation in economic evaluation in health care. Lund: Lund University Centre for Health Economics, 2000. (manuskript under referee-bedömning)
39. Lindgren B. The importance of self-management. *Eur Respir Rev* 1996;6: 108-12.
40. Lundbäck B, Pieters WR, Johansson G et al. Cost-effectiveness analyses of salmeterol/fluticasone propionate combination product and fluticasone propionate in patients with asthma. I: Introduction and overview. *Pharmacoeconomics* 1999;16 Suppl:1-8.
41. Martinsson P. Stated preferences for efficiency-equity trade-offs. An application to an asthma prevention programme. Kapitel 5 i Martinsson P, Stated Preference Methods and Empirical Analyses of Equity in Health Economics. Lund Economic Studies 87. Lund: Department of Economics, Lund University 2000. (PhD Diss)
42. McDermott MF, Murphy DG, Zalenski RJ, Rydman RJ, McCarren M, Marder D et al. A comparison between emergency diagnostic and treatment unit and inpatient care in the management of acute asthma. *Arch Intern Med* 1997;157:2055-62.
43. McKenzie L. Economic evaluation in asthma care: methodological issues in measuring costs and outcomes and a review of recent studies. HERU Discussion Paper

- No 4/97. Aberdeen: Health Economics Research Unit (HERU), University of Aberdeen, 1997.
44. Miyamoto T, Fujino S, Nakajima S et al. Cost-effectiveness of budesonide Turbohaler in the treatment of mild-to-moderate asthma in Japan. *Allergology International* 1999;48:275-285.
 45. Nathan RA, LaForce C, Mitchell D et al. The salmeterol/fluticasone propionate combination (50/100mg) via Diskus has a rapid onset of effect in asthma patients on salmeterol or inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;159:A637.
 46. Neri M, Migliori GB, Spanevello A, Berra D, Nicolini E, Landoni CV et al. Economic analysis of two structured treatment and teaching programs on asthma. *Allergy* 1996;51:313-19.
 47. Nicklasson L. Economic evaluation of alcohol and drug abuse treatment. A critical review. I Nicklasson L, The Use and Misuse of Alcohol and Drugs. Three Essays in Health Economics. Lund: Department of Economics, Lund University, 1999:16-110. (PhLic Diss)
 48. O'Brien B, Viramontes JL. Willingness to pay: a valid and reliable measure of health state preference? *Med Decis Making* 1994;14:289-97.
 49. O'Byrne P, Cuddy L, Taylor DW et al. Efficacy and cost benefit of inhaled corticosteroids in patients considered to have mild asthma in primary care practice. *Can Resp J* 1996;3:169-75.
 50. O'Connor RM, Blomquist GC. Measurement of consumer-patient preferences using a hybrid contingent valuation method. *J Health Econ* 1997;16:667-83.
 51. Palmqvist M, Price MJ, Sondhi S. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/fluticasone propionate 50/250mg vs fluticasone propionate 250mg in adults and adolescents with asthma. IV: Results. *PharmacoEconomics* 1999;16 Suppl:23-28.
 52. Pauwels RA, Hargreave FE, Camus P, Bukoski M, Stahl E. A 1-year comparison of turbobhaler vs pressurized metered-dose inhaler in asthmatic patients. *Chest* 1996; 110:53-57.
 53. Pieters WR, Steinmetz KO, Aubier M et al. Effectiveness of a new salmeterol/fluticasone propionate (50/500mg) combination inhaler in patients with reversible airways obstruction. *Eur Respir J* 1998;12 Suppl 28:35S-6S.
 54. Pieters WR, Lundbäck B, Johansson G et al. Cost-effectiveness analyses of salmeterol/fluticasone propionate combination product and fluticasone propionate in patients with asthma. II: Study methodologies. *PharmacoEconomics* 1999;16 Suppl:9-14.
 55. Pieters WR, Lundbäck B, Sondhi S et al. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/fluticasone propionate 50/500mg vs fluticasone propionate 500mg in patients with corticosteroid-dependent asthma. V: Results. *PharmacoEconomics* 1999;16 Suppl:29-34.
 56. Price JF, Weller PH. Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglycate for the treatment of childhood asthma (an open parallel group study). *Respir Med* 1995;89:363-8.

57. Rees TP, Lennox B, Timney AP et al. Comparison of increasing the dose of budesonide to 800 mg/day with a maintained dose of 400 mg/day in mild-to-moderate asthmatic patients. *Eur J Clin Res* 1993;4:67-77.
58. Rutten-van Mölken MP, Van Doorslaer EK, Rutten FF. Economic appraisal of asthma and COPD care: a literature review 1980-1991. *Soc Sci Med* 1992;35:161-75.
59. Rutten-van Mölken MP, Van Doorslaer EK, Jansen MC, Van Essen-Zandvliet EE, Rutten FF. Cost effectiveness of inhaled corticosteroids plus bronchodilator therapy versus bronchodilator monotherapy in children with asthma. *Pharmacoeconomics* 1993;4:257-70.
60. Rutten-van Mölken MP, Van Doorslaer EK, Jansen MC, Kerstjens HA, Rutten FF. Costs and effects of inhaled corticosteroids and bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:975-82.
61. Rutten-van Mölken MP, Kerstjens HA. Combination of inhaled corticosteroids and beta-2-agonists in asthma. Clinical and economic implications. *Clin Immunother* 1996;6:489-505.
62. Rutten-van Mölken MP, Van Doorslaer EK, Till MD. Cost-effectiveness analysis of formoterol versus salmeterol in patients with asthma. *Pharmacoeconomics* 1998;14: 671-84.
63. Sanguinetti CM, Duce CM, Quebe-Fehling et al. A 6-months open comparison between formoterol and salmeterol dry powders in patients with reversible airways disease. *Eur Respir J* 1997;10 Suppl 25: 241S.
64. Shepperd S, Harwood D, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis. *BMJ* 1998;316: 1791-96.
65. Sullivan SD. Cost-effectiveness of drug interventions. *Eur Resp Rev* 1996;6: 16-118.
66. Sullivan SD, Elixhauser A, Buist AS, Luce BR, Eisenberg J, Weiss KB. National Asthma Education and Prevention Program working group report on the cost effectiveness of asthma care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:S84-95.
67. Sullivan SD. Economics of asthma and asthma treatments. *Eur Respir Rev* 1998;8: 351-55.
68. Söndergaard B, Davidsen F, Kirkeby B, Rasmussen M, Hey H. The economics of an intensive education programme for asthmatic patients: a prospective controlled trial. *Pharmacoeconomics* 1992;1:207-12.
69. Taitel MS, Kotses H, Bernstein IL, Bernstein DI, Creer TL. A self-management program for adult asthma. Part II: Cost-benefit analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:672-76.
70. Toevs CD, Kaplan RM, Atkins CJ. The costs and effects of behavioral programs in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Care* 1984;22:1088-100.
71. Udvarhelyi IS, Colditz GA, Rai A, Epstein AM. Cost-effectiveness and cost-benefit analyses in the medical literature. Are the methods being used correctly? *Ann Intern Med* 1992;116:238-44.

72. Warner KE, Luce BR. Cost-Benefit and Cost-Effectiveness Analysis in Health Care. Ann Arbor, MI: Hospital Administration, 1982.
73. Weinstein AG, Faust DS, McKee L, Padman R. Outcome of short-term hospitalization for children with severe asthma. J Allergy Clin Immunol 1992;90:66-75.
74. Weinstein AG, McKee L, Stapleford J, Faust D. An economic evaluation of short-term inpatient rehabilitation for children with severe asthma. J Allergy Clin Immunol 1996;98:264-73.
75. White M, Shapiro G, Taylor J et al. The salmeterol xiafoate/fluticasone propionate dry powder combination product via Diskus inhaler improves asthma control compared to the individual products in patients previously treated with inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:A635.

4 | Projektgruppen

- 4.1 Presentation av projektgruppen och granskare
- 4.2 Bindningar och jäv

4.1 Presentation av projektgruppen och granskare

Projektgrupp

Ingegerd Agenäs

Apotekare, Stockholm

Helena Almer

Allmänläkare, specialist i lungmedicin och allergologi, Saltsjöbadens Vårdcentral

Christel Bahtsevani

Legitimerad sjuksköterska, universitetsadjunkt, Malmö

Torsten Berg

Docent, pediatriker, Västerås

Gunnar Boman

Professor, överläkare i lungmedicin, Uppsala Akademiska Sjukhus.
Projektgruppens ordförande

Mats Eliasson

Medicine doktor, överläkare Sunderby Sjukhus, Luleå. Projektsamordnare vid SBU

Tony Foucard

Docent, överläkare i barnmedicin, Uppsala Akademiska Sjukhus

Gunilla Hedlin

Docent, överläkare i barnallergologi, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm

Kerstin Hejdenberg

Ordförande i Europeiska astma- och allergifederationen (EFA),
Göteborg

Kjell Larsson

Professor, Arbetslivsinstitutet och Karolinska Sjukhuset, Solna

Björn Lindgren

Professor i hälsoekonomi, Lunds Universitet

Claes-Göran Löfdahl

Professor, överläkare i lungmedicin, Universitetssjukhuset i Lund

Richard Nightingale

Överläkare i lungmedicin, Gävle

Sabina Rak

Docent, överläkare i allergologi, Karolinska Sjukhuset, Stockholm

Thomas Sandström

Professor, överläkare i lungmedicin, Norrlands Universitetssjukhus,
Umeå

Bengt-Eric Skoogh

Professor, överläkare i lungmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset,
Göteborg

Kerstin Ström

Docent, överläkare i lungmedicin, Blekingesjukhuset, Karlskrona

Marianne Sullivan

Professor i psykologi, Göteborgs Universitet, Sektionen för vårdforskning,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Åsa Svensson

Projekttassistent vid SBU

Kjell Torén

Docent, överläkare i allergologi och yrkes- och miljömedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Alf Tunsäter

Filosofie doktor, legitimerad psykolog och överläkare i allergologi och internmedicin. Vid projektets genomförande vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, numera Simrishamns Sjukhus

Vetenskapliga granskare

Leif Bjerner

Professor i lungmedicin, Universitetssjukhuset, Trondheim

Gunnar Bylin

Docent i allergologi vid Lung- och allergikliniken, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm

Kai-Håkon Carlsen

Professor i barnmedicin, idrottsmedicin, Voksentoppen, Oslo

Per Katzman

Docent, överläkare i medicin, Helsingborgs sjukhus

Gisela Kobelt

Hälsoekonom, Stockholm

Bertil Marklund

Docent, allmänläkare, Fou-chef Hallands läns landsting

4.2 Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part med intressen i vad gruppens rapport kommer fram till. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder. Inom astmagruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av arvoderade samband med läkemedelsindustrin eller liknande:

Gunnar Boman

Moderator för MSD-symposium 1998, konsult för Swedish Orphan vid utarbetande av riktlinjer för tuberkulosbehandling.

Tony Foucard

Aktier i ASTRA.

Kerstin Hejdenberg

Som del i ordföranderollen i EFA föreläst vid företagskonferenser och arbetat för sponsring från företag till EFA men inte uppburit personliga ersättningar.

Kjell Larsson

Forskningsanslag från Glaxo-Wellcome. Ordförande i stipendiekommitté för 3M. Samarbete kring utbildning med MSD, Astrazeneca, Beohringer Ingelheim och Orion Pharma. Föreläsararvoden från Astrazeneca, Beohringer Ingelheim, MSD, Glaxo-Wellcome, Orion Pharma, Novartis och UCB.

Claes-Göran Löfdahl

Institutionellt stöd från Astrazeneca, Glaxo-Wellcome, MSD och SMKF. Föreläsararvoden från Astrazeneca, Beohringer Ingelheim, Genertec, Glaxo-Wellcome, MSD, Novartis, Orion och Schering-Plough.

Thomas Sandström

Arvoden för föreläsningar och genomförande av kliniska studier från Astrazeneca, Glaxo-Wellcome, Beohringer Ingelheim, Novartis och MSD.

Bengt-Eric Skoogh

Har institutionella anslag från Glaxo-Wellcome, Schering-Plough, Beohringer Ingelheim och Novartis. Föreläsararvoden från Astrazeneca, Glaxo-Wellcome, MSD, Beohringer Ingelheim och Orion Pharma.

Kerstin Ström

Föreläsararvoden från MSD, Beohringer Ingelheim, Astrazeneca och Glaxo-Wellcome. Deltagit i studier i samarbete med Astrazeneca, Draco och i samband med detta deltagit i möten och resor.

Kjell Torén

Forskningsanslag från Glaxo-Wellcome.

Alf Tunsäter

Föreläsararvoden från Draco, Glaxo, MSD, Orion Pharma, Shering-Plough och Novartis.

Övriga i gruppen har inte angivit några potentiella bindingar och jäv. Ingen i gruppen har någon fast avlönad rådgivande funktion inom läkemedelsindustrin.