



SBU KOMMENTERAR

PUBLIKATION NR: 2022\_06

PUBLICERAD: 3 MAJ 2022

NEDLADDAD: 4 APRIL 2026

# **Tilläggsbehandling av långverkande antikolinergika till kombinationsbehandling av medelsvår till svår astma**

# Innehåll

Översiktens fråga	3
SBU:s svar	3
Bakgrund	3
Kommenterad systematisk översikt	4
SBU:s bedömning	5
SBU:s sammanfattning och kommentarer	5
Beskrivning av den systematiska översikten	6
Vilka studier ingår i översikten?	6
Vilka resultat redovisas i översikten?	6
Referenser	8
Projektgrupp	8
Sakkunnig	8
SBU	8
Granskare	8
Bindningar och jäv	8
SBU:s granskning av originalrapporten	9

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på [www.sbu.se/2022\\_06](http://www.sbu.se/2022_06)

# Översiktens fråga

Vilka effekter har tilläggsbehandling av inhalerade långverkande antikolinergika (LAMA) till inhalationssteroider (ICS) kombinerat med långverkande beta-2-stimulerare (LABA) hos personer med medelsvår till svår astma?

## SBU:s svar

Översiktsförfattarna sammanfattar att tilläggsbehandling av inhalerade långverkande LAMA, till ICS kombinerat med LABA minskar risken för svåra exacerbationer (försämringsperioder) hos vuxna med måttligt svår till svår astma. Tilläggsbehandling med LAMA ger en liten förbättring av astmakontroll, men denna behöver inte vara kliniskt betydelsefull. Tillförlitligheten till resultaten är hög. SBU konstaterar att denna tolkning av det vetenskapliga underlaget är relevant.

## Bakgrund

Astma är en inflammatorisk lungsjukdom som kännetecknas av bronkiell hyperaktivitet och variabel luftvägsobstruktion. Vanliga symtom är pipig, väsende andning och andfäddhet som riskerar att utlösas eller förvärras av ansträngning, virusinfektioner samt fysikaliska faktorer som kyla, fuktig luft, rök, avgaser och starka dofter.

Astma är mycket vanligt och cirka 8 procent av vuxna och 10 till 12 procent av barn har sjukdomen.

Medelsvår till svår astma har tidigare oftast behandlats med en kombination av inhalerade långverkande beta-2-stimulerare (LABA), som ger luftrörsvidgning, och inhalationssteroid (ICS) för att dämpa luftvägsinflammationen (Faktaruta 1).

En annan typ av luftrörsvidgande läkemedel är inhalerade långverkande antikolinerga läkemedel (LAMA). LAMA introducerades först för behandling av KOL och har en helt annan verkningsmekanism än tidigare luftrörsvidgande läkemedel, som kortverkande (SABA) och långverkande beta-2-stimulerare (LABA) vid astma.

Det har nyligen genomförts studier där en kombination av tre läkemedel använts i en och samma inhalator; så kallad trippelbehandling (ICS + LABA + LAMA) för att förenkla behandlingen vid administrering av astmaläkemedel. Syftet med den aktuella systematiska översikten är att

undersöka om trippelbehandling skulle vara bättre än dubbelbehandling (ICS + LABA), för att förhindra svåra exacerbationer, samt förbättra astmakontroll och livskvalitet. Dessutom studerades biverkningar.

Faktaruta 1 Läkemedel som ingår i översikten

#### **LABA**

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

#### **LAMA**

En annan typ av luftrörsvidgande läkemedel är inhalede långverkande antikolinerga läkemedel (LAMA), som verkar via muskarin-3 receptorn i luftvägarna och hämmar acetylkolinupptag i nervändar. Denna kompletterande mekanism ger en tilläggseffekt till den bronkdilaterande effekten av beta-2-stimulerare. Flera läkemedelssubstanser finns nu registrerade för användning vid måttligt svår till svår astma och återfinns på steg 4 i läkemedelsverkets rekommendationer från 2015. Läkemedel på denna nivå är betydelsefulla framför allt för att förhindra försämringstillfällen (exacerbationer), akuta astmaanfall, sjukhusvård, och ge en bättre astmakontroll.

#### **ICS**

Inhalationssteroider (ICS, även kallad inhalede glukokortikoider) är kortisonpreparat som verkar genom att dämpa inflammationen i luftvägarna.

### Innehållsdeklaration

Denna publikation innehåller:

- En sammanfattning av en annan aktörs systematiska översikt,
- SBU:s bedömning av resultatens värde för en svensk kontext

SBU använder en noggrann process för att säkerställa att vår sammanställning är väl underbyggd. För den här rapporten har vi gjort följande:

**Tagit fram ett vetenskapligt underlag tillsammans med en extern sakkunnig:**

- Granskat om det finns metodbrister som skulle kunna påverka resultaten och risk för snedvridning

**Följande personer har granskat och bedömt rapporten och dess resultat:**

- Externa sakkunniga
- SBU:s kvalitetssäkringsgrupp

## Kommenterad systematisk översikt

Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2021;325(24):2466-79. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7872>.

Publicerad: 2021-06-22

# SBU:s bedömning

## SBU:s sammanfattning och kommentarer

Trippelbehandling med ICS + LABA + LAMA, jämfört med ICS + LABA, minskar risken för svåra exacerbationer med 15 procent hos vuxna med medelsvår till svår astma (hög tillförlitlighet). Trippelbehandlingen ger en liten men potentiellt oviktig förbättring av astmakontroll (hög tillförlitlighet). Tillägget av LAMA gav viss ökad torrhets känsla i munnen och heshet men ingen betydande biverkningsproblematik.

Tillägg av LAMA, till annan astmabehandling som ICS + LABA, är sedan tidigare godkänt för behandling av astma hos barn från 12 års ålder. Den aktuella metaanalysen innehöll alltför få studier på barn för att bidra till nya slutsatser om effekten i den denna grupp.

### SBU vill lyfta följande:

- En betydande del av personer med astma har inte en välkontrollerad astma. Många har besvär i det dagliga livet, så som liksom nattliga symtom, försämring vid förkylningar och exacerbationer. Det är därför viktigt att personer med astma har en fullgod teknik att använda astmainhalatorer och kunskaper om hur de ska ta sin medicinering vid förkylning och försämring. Emellertid har många patienter med astma en dålig astmakontroll trots att de har goda egenvårdsfärdigheter. I denna patientgrupp kan det finnas behov av ytterligare behandling utöver ICS eller ICS + LABA, det vill säga trippelbehandling.
- Den aktuella översikten visar på fördelar med trippelbehandling för att i denna grupp av patienter få färre exacerbationer. Förutom att en exacerbation är ett potentiellt farligt tillstånd och en negativ livshändelse, medför den ofta behandling med perorala steroider, vilket vid upprepning eller längre tids behandling kan leda till oönskade biverkningar.
- Trippelbehandling har potential att förbättra astmasituationen för vuxna med dåligt kontrollerad astma. Denna behandling är sedan tidigare även registrerad för barn, och kan av allt att döma ha en positiv behandlingseffekt även i denna grupp, även om den aktuella översikten innehöll alltför få studier på barn för att tillföra ny information.

# Beskrivning av den systematiska översikten

## Vilka studier ingår i översikten?

I översikten ingår 20 randomiserade kontrollerade studier (RCT) med sammanlagt 11 894 patienter. Deltagarnas genomsnittliga ålder var 52 år (åldersspann 9–71; IQR, 44–53) och samtliga hade underhållsbehandling av medelhöga/höga doser av ICS + LABA och okontrollerad persisterande astma. Utfallsmått var svåra exacerbationer, förändring i astmakontroll, livskvalitet, mortalitet samt biverkningar (Faktaruta 2). Uppföljningstiderna varierade mellan 6 och 58 veckor (median 19,5 veckor).

## Vilka resultat redovisas i översikten?

I tabellen nedan redovisas en del av resultaten. För övriga resultat samt subgruppsanalyser se original översikten [1].

Tabell 1. Effekter av tilläggsbehandling

<b>Svåra exacerbationer</b>	10 048 (7)	Incidensfrekvens RaR 0,85 (0,78 till 0,92)	⊕⊕⊕⊕ Hög	Trippelbehandling minskar incidensfrekvensen av svåra exacerbationer med 15 % (7–22 %)
	9 932 (9)	Risk för ≥1 exacerbation RR 0,83 (0,77 till 0,90)	⊕⊕⊕⊕ Hög	Trippelbehandling minskar risken för minst en svår exacerbation med 17 % (10–23 %)
<b>Astmakontroll</b>	10 967 (14)	MD= -0,04 (-0,07 till -0,01) enheter på ACQ-7	⊕⊕⊕⊕ Hög	Trippelbehandling ger en liten men potentiellt kliniskt irrelevant förbättring i astmakontroll.
<b>Livskvalitet</b>	4 825 (6)	MD=0,05 (-0,03 till 0,13) enheter på AQLQ	⊕⊕⊕○ Måttlig**	Det är troligt att trippelbehandling inte påverkar livskvaliteten
<b>Mortalitet</b>	9 761 (9)	RD=0,02 % (-0,16 till 0, 21 %)	⊕⊕⊕⊕ Hög	Trippelbehandling påverkar inte mortaliteten

ACQ-7 = Asthma Control Questionnaire (Faktaruta 2; AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire; KI = konfidensintervall MD= medelvärdeskillnad; RaR = frekvenskvot (rate ratio). Den genomsnittliga årliga frekvensen anger medelvärdet av antal exacerbationer per patient och år (det totala antalet exacerbationer i en grupp dividerat med gruppens totala uppföljningstid); RR = riskkvot.

\* Bedömningen av resultatets tillförlitlighet enligt GRADE, gjordes av författarna till den systematiska översikten [2].

\*\* Avdrag för precision

Faktaruta 2 Utfallsmått som ingår i översikten

#### **Svår exacerbation**

Definierades som behov av behandling med perorala steroider >3 dagar, sjukhusinläggning, intensivvård, intubation eller besök på akutmottagning.

Astmaförsämring definierades och rapporterades i varje studie, men var allmänt definierad som tilltagande ökning av ett eller flera astmasymtom, eller minskning av lungfunktionen under två eller flera efterföljande dagar, och som överensstämde med definitionen för svår exacerbation.

#### **Astmakontroll**

Asthma Control Questionnaire (ACQ-7) är ett frågeformulär som består av sex sjukdomsrelaterade frågor och en värdering av lungfunktion med FEV1. Poängskalan går från 0 (välkontrollerad) och 6 (helt okontrollerad). Tröskelvärde för kliniskt relevant skillnad är 0,5.

#### **Livskvalitet**

Mättes med antingen Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) eller med Asthma Quality of Life Questionnaire (mini-AQLQ). Tröskelvärden för kliniskt relevant skillnad är 0,5.

# Referenser

1. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2021;325(24):2466-79. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7872>.
2. The GRADE Working Group. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. The GRADE Working Group. [accessed Mar 30 2022]. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>

# Projektgrupp

## Sakkunnig

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

## SBU

- Naama Kenan Modén, projektledare
- Irimi Åberg, projektadministratör

## Granskare

Hanna Sandelowsky, distriktsläkare, enhetschef, Akademiskt primärvårdscentrum, Stockholm

## Bindningar och jäv

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

## SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s bedömning av risk för bias av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter, ROBIS. [Klicka här för mer information om den granskningsmall som använts vid granskningen av översikten.](#) SBU bedömer att översikten är välgjord, det vill säga att det är liten risk för att översiktens resultat har blivit snedvridna under genomförandet av översikten. Däremot har SBU inte bedömt risk för snedvridning för varje enskild studie som ingår i översikten. Översiktens författare har använt GRADE och SBU delar deras bedömning av tillförlitligheten.