

Behandling med läkemedel kan reducera mortaliteten vid KOL

EFFEKT I SAMMA STORLEKSORDNING SOM FÖR FARMAKOLOGISK BEHANDLING VID HYPERLIPIDEMI OCH HYPERTONI

Kjell Larsson, professor emeritus, lungläkare, enheten för intergrativ toxikologi, Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, Stockholm
 ● kjell.larsson@ki.se

Anne Lindberg, professor, överläkare, avdelningen för medicin, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet; lung- och allergimottagningen, Sunderby sjukhus, Luleå

Hanna Sandelowsky, med dr, allmänläkare, Akademiskt primärvårdscentrum, Region Stockholm; klinisk epidemiologi, institutionen för medicin Solna/sektionen för allmänmedicin och primärvård, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet

Anders Lindén, professor, överläkare, Institutet för miljömedicin (IMM), Karolinska institutet; ME lung- och allergisjukdomar, Karolinska universitetssjukhuset; båda Stockholm

Björn Stållberg, docent, allmänläkare, allmänmedicin och preventivmedicin, institutionen för folkhälsa- och vårdvetenskap

Christer Janson, professor, överläkare, lung-, allergi- och sömnforskning, institutionen för medicinska vetenskaper; båda Uppsala universitet

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är en sjukdom som kan förebyggas och behandlas och som karakteriseras av symtom som upprepade infektioner, dyspné och inte sällan återkommande försämringsepisoder, så kallade exacerbationer. Med exacerbation menas en accentuering av de symtom som patienten ofta har till vardags, det vill säga mer hosta, mer upphostningar, mer missfärgat sputum och mer dyspné än vanligt. Exacerbationer utlöses ofta av infektioner och försämrar långtidsprognosen högst avsevärt. Sjukdomen uppstår ofta till följd av en skadlig exponering, och i Sverige är långvarig rökning den viktigaste riskfaktorn. KOL-diagnosen baseras på symtom och eventuell förekomst av skadlig exponering och bekräftas genom spirometri som visar en FEV₁/FVC-kvot (forcerad expiratorisk enskundsvolym/forcerad vitalkapacitet) som understiger 0,7 efter bronkdilatation [1].

Mellan 5 och 10 procent av befolkningen över 40 år i Sverige har KOL. Omkring hälften av alla med KOL har medelsvår-svår sjukdom [2], och mindre än 10 procent har svår KOL [3]. Svårighetsgraden vid KOL brukar baseras på graden av lungfunktionsnedsättning mätt som FEV₁ i procent av förväntat normalvärde [1]. KOL är, i Sverige och många andra länder, en underdiagnostiserad sjukdom och man räknar med att endast ca en tredjedel av alla som har KOL är identifierade inom hälso- och sjukvården [2, 4]. Underdiagnostiken är relaterad till svårighetsgrad av sjukdom [3, 5], och det är sannolikt att den offentliga statistiken underskattar mortaliteten bland dem som har KOL. Tidigare populationsstudier har visat att KOL underrapporteras i dödsbevis, även om man inkluderar såväl underliggande som bidragande dödsorsak [6]. En bidragande orsak till att KOL är underdiagnostiserad och därmed underbehandlad är att sjukdomen nedprioriteras till följd av tidsbrist i samband med konsultationer inom primärvården [7].

Symtombilden vid KOL domineras i tidigt stadium av hosta, slemupphostningar och pip i bröstet. Vid svårare KOL tillkommer dyspné, nedsatt fysisk kapacitet, upprepade försämringsperioder (exacerbationer) och, i svårare fall, fatigue. Andnöd är ett symtom som uppträder vid mer avancerad sjukdom. Att mistänka KOL först när patienten har dyspné bidrar till underdiagnostik och möjligheter till tidig intervention. Vid KOL noteras inte sällan exacerbationer som oftast är infektionsutlösta. Exacerbationerna innebär försämrad livskvalitet, ökade symtom, snabbare lungfunktionsförlust över tid, större risk för sjukhusinläggning och ökad mortalitet.

Exacerbationernas svårighetsgrad brukar karakteriseras av den behandling som krävs för att tillståndet ska förbättras och att patienten ska komma tillbaka till sitt habitualstatus. En lindrig exacerbation karakteriseras av att patienten kan behandlas med upprepade inhalationer av kortverkande bronkdilaterande läkemedel som enda åtgärd. Denna behandling kan utföras i hemmet av patienten själv eller på en primärvårdsmottagning. En medelsvår exacerbation kännetecknas av att tillståndet kräver behandling med orala steroider och, inte sällan, antibiotika och behandlas oftast i primärvården. En svår KOL-exacerbation är ett allvarligt, potentiellt livshotande tillstånd som innebär att patienten söker akutmottagningen och ofta läggs in på sjukhus för vård [8].

Mortalitet vid KOL
 KOL är, efter kardiovaskulär sjukdom och stroke, den tredje vanligaste dödsorsaken i världen [9]. I Sverige dör närmare 3 000 människor årligen på grund av KOL, ungefär lika många som dör av lungcancer. Mortaliteten vid KOL drivs huvudsakligen av tre faktorer: grad av lungfunktionsnedsättning, symtomens svårighetsgrad (framför allt dyspné) och exacerbationsfrekvens [10].

Lungfunktionsnedsättning. Tidigt visades att mortalitet vid KOL är relaterad till nedsatt lungfunktion mätt som FEV₁ [11]. Graden av FEV₁-sänkning var länge det vanligaste måttet vid bedömning av prognosen vid KOL. I dag baseras prognosen på ett flertal faktorer

HUVUDBUDSKAP

- Ca 500 000 personer i Sverige beräknas ha kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).
- KOL är den tredje vanligaste dödsorsaken i världen.
- Samsjuklighet med andra, framför allt kardiovaskulära, sjukdomar är vanlig.
- Mortaliteten vid KOL drivs främst av dyspné, exacerbationer och komorbida tillstånd.
- Rökavvänjning och lungrehabilitering minskar mortaliteten vid KOL.
- Mortaliteten reduceras även vid behandling med inhalationsläkemedel, i synnerhet inhalationssteroider.
- Minskningen av mortaliteten vid behandling med inhalationssteroider i kombination med långverkande bronkdilaterare vid KOL är i samma storleksordning som för behandling vid hyperlipidemi och hypertoni.

som symtom, livskvalitet, exacerbationsfrekvens och grad av lungfunktionsnedsättning.

Symtom. Skattning av symtombelastning enligt formuläret CAT (COPD assessment test) relaterar till ökad mortalitet, och brytpunkten för ökad mortalitetsrisk är CAT-poäng runt 17 [12]. Orsaken till dyspné vid KOL är framför allt hyperinflation och ett högt andningsmedelläge, och flera studier har visat att mortalitet har stark association till dyspné [13, 14] och högt andningsmedelläge [15]. Andningsmedelläget anger lungvolymen efter en normal utandning. Denna volym kan inte mätas med enkel spirometri, men återspeglas av sin »spegelbild«, den så kallade inspiratoriska kapaciteten (IC), vilken är den luftvolym som kan inandas efter en normal utandning. Mortaliteten är även förhöjd hos patienter med KOL som har produktiv hosta, kronisk bronkit [16]. Vid KOL finns det även en association mellan mortalitet och låg fysisk aktivitet [17], låg fysisk kapacitet [18] och lågt BMI [19].

Mortalitetsrisken vid KOL har även bedömts med olika sammansatta variabler, där ADO-index, som tar hänsyn till ålder samt grad av dyspné och lungfunktionsnedsättning, har visat stark samvariation med mortalitetsrisk både i en internationell studie [20] och en nyligen publicerad svensk undersökning [21].

Exacerbationer – en allvarlig komplikation. Exacerbationer vid KOL innebär ett allvarligt tillstånd, och en av hörnstenarna vid behandling av KOL är att förebygga exacerbationer. Exacerbationer observeras vid alla svårighetsgrader av sjukdomen, men är vanligast vid svår sjukdom [22]. Mortaliteten stiger i det närmaste linjärt med ökat antal exacerbationer från i genomsnitt färre än en årlig exacerbation till flera exacerbationer per år [23, 24]. I en tidig spansk studie visades att ca 75 procent av de patienter med KOL som inte hade exacerbationer fortfarande levde efter 5 års observationstid, medan motsvarande siffra för patienter som haft 3 eller flera exacerbationer året före studiestarten var 25 procent [25]. Av de patienter som har en svår exacerbation varierar ettårs mortaliteten mellan 20 och 50 procent [26-30]. En svår exacerbation ökar påtagligt risken för kommande svåra exacerbationer eller dödsfall, och hälften av patienterna avlider inom 3,5 år efter en sjukhusvårdskrävande KOL-exacerbation [30]. En svår exacerbation vid KOL är således ett mycket allvarligt tillstånd med mycket hög mortalitet.

Vad dör patienterna av vid KOL?

I en treårig studie av närmare 6 000 patienter med KOL var syftet att undersöka mortaliteten, och man fann att drygt en tredjedel av patienterna dog av respiratoriska och knappt en tredjedel av kardiovaskulära orsaker [31]. Det är väl känt att det föreligger en mycket hög samsjuklighet (komorbiditet) för KOL och ett flertal andra sjukdomstillstånd, i synnerhet kardiovaskulär sjukdom [32]. Det finns även ett flertal studier som visar att personer med KOL har en systemisk inflammation utöver den som normalt observeras med ökande ålder [33-35]. I en dansk studie påvisades högre mortalitet på gruppnivå hos patienter med KOL som hade C-reaktivt protein i serum (S-CRP) som översteg 3 mg/l jämfört med patienter med S-CRP 1-3 mg/l, som i sin tur hade högre mortalitet än patienter med

S-CRP < 1 mg/l [36]. Luftvägsobstruktion i sig är associerad med ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom och synes ha en större betydelse än förhöjt S-CRP i detta avseende. Förekomst av både luftvägsobstruktion och förhöjt S-CRP har härvidlag en additiv effekt [37].

Hos patienter med kardiovaskulär sjukdom och KOL innebär exacerbationer en kraftig ökning av risken för allvarliga kardiovaskulära händelser som plötslig hjärtdöd, hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, transitoriska ischemiska attacker och stroke. Risken för kardiovaskulära händelser ökar 4 gånger efter en genomgången exacerbation och 10 gånger om exacerbationen krävt sjukhusvård, och den ökade mortalitetsrisken kvarstår fortfarande 1 år efter genomgången exacerbation [38]. Hos patienter med KOL som genomgått en hjärtinfarkt, stroke eller intracerebral blödning ökade mortaliteten signifikant på lång sikt om patienten hade haft en exacerbation året före den kardiovaskulära incidenten [39]. I en brittisk studie var mortaliteten 1 år efter en svår KOL-exacerbation högre än efter en hjärtinfarkt, oavsett om perkutan intervention hade utförts i samband med hjärtinfarkten [40].

Den ökade samsjukligheten med andra sjukdomar vid KOL bidrar naturligtvis till den ökade mortaliteten totalt sett. I en nyligen publicerad svensk studie fann man att hjärtsvikt, hjärtinfarkt och stroke var de komorbiditeter som mest bidrog till den ökade mortaliteten vid KOL [41]. Mortaliteten vid KOL är dessutom kopplad till sjukdomens svårighetsgrad. Vid svårare KOL är dödsorsaken ofta respiratorisk, medan kardiovaskulära orsaker eller maligna sjukdomar är vanligare dödsorsaker vid lindrig KOL [32].

Påverkas mortalitet av läkemedelsbehandling?

Bronkdilaterande läkemedel. Det finns inga studier som stödjer att behandling med kortverkande eller långverkande beta-2-agonister (LABA) påverkar mortaliteten vid KOL. I den 4 år långa UPLIFT-studien, som inkluderade närmare 6 000 patienter med KOL, fann man lägre mortalitet vid behandling med långverkande antikolinergika (LAMA) jämfört med placebo. Denna effekt baserades på en per protokoll-analys när studien avbröts, och mortalitet var inte primär effektvariabel [42].

Inhalationssteroider. Vid KOL ges inhalationssteroider i syfte att förebygga exacerbationer. I en tidig jämförelse av effekten på lungfunktionsförlust över tid mellan inhalationssteroider och placebo fann man ingen statistiskt säkerställd mortalitetsskillnad, även om det fanns en trend ($P = 0,069$) till fördel för steroiden [43]. I tre retrospektiva studier visades lägre mortalitet hos de patienter med KOL som behandlades med inhalationssteroider jämfört med de som inte behandlades med inhalationssteroider [41, 44, 45]. Mortalitet registrerades i ett flertal studier av inhalationssteroider vid KOL, men aldrig som primär utfallsvariabel. Man fann ingen påverkan på mortalitet i de enskilda studierna, men en metaanalys visade på minskad mortalitet vid behandling med inhalationssteroider jämfört med terapi som inte innefattade inhalationssteroider [46].

Kombination av inhalationssteroider och LABA. Kombinationen av inhalationssteroider och LABA jämfördes med placebo i en studie med effekt på mortalitet som primär effektvariabel. Man fann 2,6 procent absolut

TABELL 1. Läkemedelseffekt på mortalitet vid kardiovaskulära tillstånd och KOL

Studie [referens]	Duration (N)	Aktiv behandling	Kontroll	Absolut riskreduktion, procent	Relativ riskreduktion, procent (95 % konfidensintervall)
Scandinavian simvastatin survival study (4S) [56]	5,4 år (4 444)	Simvastatin	Placebo	3,3	30 (15–42)
HOPE study (ramipril hypertension ACE trial) [57]	5 år (9 297)	Ramipril	Placebo	1,8	16 (5–25)
Calverley, et al [47]	3 år (6 112)	Flutikason/salmeterol	Placebo	2,6	18 (0–32)
Vestbo, et al [50]	1,8 år (16 485)	Flutikason/vilanterol	Placebo	0,7	12 (–4–26)
Lipson, et al [51]	1 år (10 355)	Flutikason/umeclidinium/vilanterol	Umeclidinium/vilanterol	0,83	28 (1–47)
Martinez, et al [54]	1 år (8 588)	Budesonid/glykopyrronium/formoterol	Glykopyrronium/formoterol	1,24	49 (13–66)

riskreduktion och 17,5 procent relativ riskreduktion för död i den aktivt behandlade gruppen [47]. Studien blev mycket omdiskuterad eftersom skillnaden inte uppnådde statistisk signifikans enligt sedvanlig bedömning ($P = 0,052$). I en efteranalys av data från denna studie fann man att kombinationen av LABA och inhalationssteroider hade den största effekten på mortalitet hos patienter med förhållandevis lindrig sjukdom, medan effekten på mortalitet hos de mer allvarligt sjuka var mindre [48]. Vid en jämförelse mellan LAMA och kombinationen av LABA och inhalationssteroider påvisades signifikant lägre mortalitet i den kombinationsbehandlade gruppen [49]. I SUMMIT-studien följdes över 16 000 patienter med KOL och ökad risk för kardiovaskulär sjukdom under i genomsnitt 1,8 år [50]. I denna studie var mortalitet primär utfallsvariabel, och ingen statistiskt säkerställd mortalitetsreduktion i gruppen som fick en kombination av LABA och inhalationssteroider jämfört med placebo noterades.

Trippelterapi – inhalationssteroider, LABA och LAMA. I senare studier har så kallad trippelterapi, det vill säga behandling med inhalationssteroider i kombination med LABA och LAMA, jämförts med såväl dubbel bronkdilatation (LABA + LAMA) som med en kombination av LABA och inhalationssteroider [51, 52]. I dessa ettåriga KOL-studier, som inkluderade 10 355 respektive 8 509 patienter, fann man en relativ mortalitetsriskreduktion på 28 respektive 49 procent vid jämförelse mellan trippelbehandling och LAMA + LABA [53, 54]. Ingen mortalitetsskillnad noterades mellan trippelbehandling och kombinationen inhalationssteroider och LABA, vilket tyder på att det är steroidkomponenten som är av betydelse för effekten på mortalitet.

Det kan inte uteslutas att antikolinergika i någon mån påverkar mortalitet vid KOL (se ovan), och det finns en icke signifikant tendens till lägre mortalitet vid trippelbehandling jämfört med endast inhalationssteroider + LABA [52, 53].

Resultaten från metaanalyser från 2018 och 2019 visade motstridiga resultat vad gäller effekten på mor-

talitet av trippelterapi jämfört med dubbel bronkdilatation (LABA + LABA) [55–57]. Analyserna baserades på ett fåtal studier som vid den tiden var tillgängliga. I juni 2021 publicerades en mer omfattande metaanalys i vilken man fann en lägre mortalitet hos patienter med KOL som fick trippelbehandling jämfört med LABA + LABA [58].

Mekanismen för hur läkemedelsbehandling vid KOL, i synnerhet behandling med inhalationssteroider, påverkar mortaliteten är oklar. I ETHOS-studien fann man lägre mortalitet i gruppen som fått trippelbehandling jämfört med gruppen som fått LAMA + LABA [52]. Vid närmare analys av dödsorsakerna fann man att det var kardiovaskulär död som skiljde sig mellan grupperna, medan andra dödsorsaker var likartade. Detta indikerar att inhalationssteroider påverkar risken för kardiovaskulära händelser, möjligen genom effekt på den systemiska inflammationen. I linje med detta visade en tidig studie att inhalation av en steroid minskar S-CRP-nivån. Detta tyder på en hämmande effekt på den systemiska inflammationen, vilket kan ha betydelse för att förklara effekten på mortalitet [55, 59]. Dessa resultat har, så vitt vi känner till, inte bekräftats i senare studier.

Pneumoni vid behandling med inhalationssteroider. Behandling med inhalationssteroider vid KOL ökar risken för pneumoni [55–58, 60]. I en jämförelse mellan trippelterapi och LAMA + LABA fann man fler pneumonier i trippelterapigruppen (5,9 procent) än i LAMA + LABA-gruppen (3,4 procent), trots signifikanta fördelar för trippelterapi avseende exacerbationer, livsqualität, dyspné, lungfunktion och mortalitet [58]. För att förhindra en medelsvår/svår exacerbation i ETHOS-studien krävdes att 3 patienter fick trippelterapi jämfört med LAMA + LABA (number needed to treat, NNT = 3). I samma studie utvecklades pneumoni hos 1 patient om 58 patienter behandlades med trippelterapi i stället för med LAMA + LABA (number needed to harm, NNH = 58) [61]. Pneumonirisken är ökad för samtliga inhalationssteroider, men förefaller något större för flutikasonpropionat än för budesonid [62, 63].

Effekt vid KOL jämfört med kardiovaskulära tillstånd

Den relativa riskreduktionen för mortalitet vid behandling med inhalationssteroider i olika kombinationer jämfört med placebo eller behandling med endast bronkdilaterande läkemedel är således 17,5–49 procent [47, 52, 53], se Tabell 1. Detta kan jämföras med läkemedelsstudier av mortalitetsreduktion inom det kardiovaskulära området. Vid en jämförelse mellan simvastatin och placebo (4S-studien) [56, 64] fann man 30 procent lägre mortalitet i den aktivt behandlade gruppen, och vid behandling av hypertoni med ramipril observerades 16 procent lägre mortalitet jämfört med placebo [57, 65]. I en metaanalys som inkluderade närmare 160 000 patienter fann man 5 procent riskreduktion (död oavsett orsak) hos patienter som behandlades med renin-angiotensin-aldosteron-inhibitorer jämfört med en kontrollgrupp som antingen fick annan blodtrycksbehandling eller placebo [58, 66]. En tidig placebokontrollerad jämförelse av mortalitet vid behandling av hjärtsvikt med enalapril visade 16 procent lägre mortalitet i enalaprilgruppen [59, 67]. I en senare studie visa-

des liknande mortalitetsreduktion (16 procent) vid behandling med sakubitri/valsartan jämfört med enalapril [60, 68]. Effekten på mortalitet av behandling med inhalationssteroider i kombination med LAMA och LABA vid KOL synes vara av samma storleksordning som den effekt på mortalitet som uppnås vid behandling av hypertoni och hyperlipidemi.

SAMMANFATTNING

Bara för några decennier sedan var en allmänt utbredd uppfattning inom sjukvården att KOL var en sjukdom mot vilken vi inte hade särskilt mycket att erbjuda patienten. I dag vet vi att det, genom interprofessionell samverkan, finns ett stort antal åtgärder som minskar symtombördan, förbättrar livskvaliteten, minskar antalet exacerbationer och dessutom reducerar mortaliteten vid KOL. Tidigt stod det klart att avbruten tobaksexponering, i praktiken oftast rökstopp, minskar mortaliteten vid KOL. Det finns även resultat som talar för att fysioterapeutisk intervention med fysisk aktivering minskar mortaliteten.

Det är sedan länge känt att läkemedelsbehandling vid KOL lindrar symtom och förebygger exacerbationer. Eftersom både symtom och exacerbationer driver mortalitet vid KOL ter det sig rimligt att behandlingen även har effekt på mortaliteten. Det finns indikationer om att LAMA har en mortalitetssänkande effekt, men det krävs ytterligare studier för att bekräfta detta, helst fleråriga uppföljningar med det primära syftet att studera mortalitet. Det finns även allt tydligare indikationer på att behandling med inhalationssteroider i kombination med långverkande bronkdilaterare minskar mortaliteten. Detta gäller i synnerhet trippelterapi där inhalationssteroider ges i kombination med LAMA och LABA. Den mortalitetsreducerande effekten av sådan farmakologisk behandling tycks vara i samma storleksordning som effekten av läkemedelsbehandling på mortalitet vid hyperlipidemi

och hypertoni. Inom dessa sjukdomsområden ges förebyggande farmakologisk behandling som primärprevention för att förhindra hjärtinfarkt, stroke och andra allvarliga kardiovaskulära händelser. Vid behandling av KOL har vi, av tradition, haft en mer avvaktande attityd mot primärpreventiva åtgärder och snarast inväntat en eller till och med flera exacerbationer innan exacerbationsförebyggande behandling påbörjats - det vill säga som sekundärprevention. För att förbättra hälsotillståndet vid KOL så tror vi på en mer aktiv attityd med förebyggande terapi vid ökad exacerbationsrisk i ett tidigare skede. Det finns nu ett flertal studier som visar att tidigt insatt terapi, såväl icke-farmakologisk som farmakologisk, förbättrar hälsostatus och minskar behov av sjukvård och sjukhusvård och, i slutändan, räddar liv vid KOL. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden (gäller för samtliga de senaste 5 åren): Kjell Larsson har deltagit i rådgivande grupper och/eller föreläst vid konferenser/utbildningar arrangerade av Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Glaxo Smith Kline, Orion, Novartis, Mylan och Teva. Anne Lindberg har deltagit i rådgivande grupper och/eller föreläst vid konferenser/utbildningar arrangerade av Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Glaxo Smith Kline och Novartis. Hanna Sandelowsky har deltagit i rådgivande grupper och/eller föreläst vid konferenser/utbildningar arrangerade av Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Glaxo Smith Kline, Novartis och ALK. Anders Lindén har deltagit i rådgivande grupper alternativt föreläst på uppdrag av läkemedelsföretag inklusive Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Glaxo Smith Kline och Novartis. Björn Stållberg har erhållit arvoden för föreläsningar och utbildningsaktiviteter arrangerade av Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Meda/Mylan, Chiesi och Teva samt deltagit i referensgrupper för Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Meda, Teva och Glaxo Smith Kline. Christer Janson har deltagit i rådgivande grupper och/eller föreläst vid konferenser/utbildningar arrangerade av Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Glaxo Smith Kline, Orion, Novartis, Mylan och Teva.

Citera som: *Läkartidningen. 2022;119:21155*

SUMMARY

Pharmacological treatment reduces mortality in COPD

Approximately 500 000 individuals in Sweden have chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Co-morbid, especially cardiovascular, conditions are common in COPD and globally COPD is the third most common cause of mortality. Mortality in COPD is driven by dyspnea, exacerbations and comorbidities and is reduced by smoking cessation and lung rehabilitation. Also, pharmacological treatment, in particular inhaled corticosteroids, reduces mortality in COPD. The reduction in mortality that can be achieved by treatment with inhaled corticosteroids in combinations with long-acting bronchodilators is of the same order of magnitude as the effect on mortality by treatment of hyperlipidemia and hypertension.

REFERENSER

- Global initiative for chronic obstructive lung disease. <https://goldcopd.org>
- Backman H, Vanfleteren L, Lindberg A et al. Decreased COPD prevalence in Sweden after decades of decrease in smoking. *Respir Res.* 2020;21(1):283.
- Lindberg A, Bjerg A, Rönmark E, et al. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking. Report from the Obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *Respir Med.* 2006;100(2):264-72.
- Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest.* 2015;148(4):971-85.
- Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2009;374(9691):721-32.
- Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, et al. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J.* 2006;28(4):781-5.
- Sandelowsky H, Hylander I, Krakau I, et al. Time pressured deprioritization of COPD in primary care: a qualitative study. *Scand J Prim Health Care.* 2016;34(1):55-65.
- Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) - behandlingsrekommendation. Läkemedelsverket. Epub 16 okt 2015. https://slmf.se/wp-content/uploads/2018/08/KOL_behandlingsrekommendation_2015.pdf
- World Health Organization. WHO Fact sheets. The top 10 causes of death. 9 dec 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Gedebjerg A, Szépligeti SK, Wackerhausen LH, et al. Prediction of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease with the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 classification: a cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):204-12.
- Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(1):14-20.
- Casanova C, Marin JM, Martínez-González C, et al. COPD History Assessment in Spain (CHAIN) Cohort. *Differential effect of modified Medical Research Council dyspnea, COPD assessment test, and Clinical COPD questionnaire for symptoms evaluation within the new GOLD staging and mortality in COPD.* *Chest.* 2015;148(1):159-68.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121(5):1434-40.
- Sundh J, Janson C, Lisspers K, et al. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J.* 2012;21(3):295-301.
- Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):591-7.
- Lindberg A, Sawalha S, Hedman L, et al. Subjects with COPD and productive cough have an increased risk for exacerbations and death. *Respir Med.* 2015;109(1):88-95.
- Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest.* 2011;140(2):331-42.
- Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, et al. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest.* 2007;132(6):1778-85.
- Hallin R, Gudmundsson G, Suppli Ulrik C, et al. Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2007;101(9):1954-60.
- Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, et al. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ Open.* 2012;2(6):e002152.
- Athlin A, Giezeman M, Hasselgren M, et al. Prediction of mortality using different COPD risk assessments - a 12-year follow-up. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:665-75.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1128-38.
- Larsson K, Janson C, Lisspers K, et al. The impact of exacerbation frequency on clinical and economic outcomes in Swedish COPD patients: the ARCTIC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:701-13.
- Rothnie KJ, Mullerova H, Smeeth L, et al. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practice-based population with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(4):464-71.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925-31.
- Andersson I, Johansson K, Larsson S, et al. Long-term oxygen therapy and quality of life in elderly patients hospitalised due to severe exacerbation of COPD. A 1 year follow-up study. *Respir Med.* 2002;96(11):944-9.
- Chu CM, Chan VL, Lin AW, et al. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax.* 2004;59(12):1020-5.
- Ho TW, Tsai YJ, Ruan SY, et al. In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide population-based study. *PLoS One.* 2014;9(12):e114866.
- Lindenaer PK, Dharmarajan K, Qin L, et al. Risk trajectories of readmission and death in the first year after hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(8):1009-17.
- Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012;67(11):957-63.
- Rabe KF. Treating COPD - the TORCH trial. P values, and the Dodo. *N Engl J Med.* 2007;356(8):851-4.
- Stållberg B, Janson C, Larsson K, et al. Real-world retrospective cohort study ARCTIC shows burden of comorbidities in Swedish COPD versus non-COPD patients. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018;28(1):33.
- Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax.* 2006;61(1):17-22.
- Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574-80.
- Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, et al. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1220-6.
- Dahl M, Vestbo J, Lange P, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(3):250-5.
- Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003;107(11):1514-9.
- Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):51-7.
- Wang M, Lin EP, Huang LC, et al. Mortality of cardiovascular events in patients with COPD and preceding hospitalization for acute exacerbation. *Chest.* 2020;158(3):973-85.
- Halpin D. Mortality in COPD: inevitable or preventable? Insights from the cardiovascular arena. *COPD.* 2008;5(3):187-200.
- Ellingsen J, Johansson G, Larsson K, et al. Impact of comorbidities and commonly used drugs on mortality in COPD - real-world data from a primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:235-45.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543-54.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. 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(7245):1297-303.
- Halpin DM, Peterson S, Larsson TP, et al. Identifying COPD patients at increased risk of mortality: predictive value of clinical study baseline data. *Respir Med.* 2008;102(11):1615-24.
- Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J.* 2002;20(4):819-25.
- Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(12):992-7.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775-89.
- Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res.* 2009;10(1):59.
- Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(1):19-26.
- Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1817-26.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. IMPACT Investigators. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671-80.
- Rabe KF, Martínez FJ, Ferguson GT, et al. ETHOS Investigators. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med.* 2020;383(1):35-48.
- Lipson DA, Crim C, Crierer GJ, et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1508-16.
- Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(5):553-64.
- Lai CC, Chen CH, Lin CYH, et al. The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1539-48.
- Vestbo J, Fabri L, Papi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2018;52(6):1801230.
- Zheng Y, Zhu J, Liu Y, et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;363:k4388.
- Koara I, Yamada M, Ichikawa T, et al. Triple versus LAMA/LABA combination therapy for patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2021;22(1):183.
- Sin DD, Lacy P, York E, et al. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(7):760-5.
- Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, et al. Triple versus dual inhaler therapy in moderate-to-severe COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J.* 2019;13(7):413-28.
- Rabe K, Martínez F, Ferguson G, et al. COPD exacerbation benefits relative to pneumonia risk with budesonide/glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler: analyses from ETHOS [abstract]. *Eur Respir J.* 2020;56(Suppl 64):5230.
- Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β2

<p>agonist: observational matched cohort study (PATHOS). <i>BMJ</i>. 2013;346:f3306.</p> <p>63. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. <i>Thorax</i>. 2013;68(11):1029-36.</p> <p>64. Randomised trial of</p>	<p>cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). <i>Lancet</i>. 1994;344(8934):1383-9.</p> <p>65. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects</p>	<p>of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. <i>N Engl J Med</i>. 2000;342(3):145-53.</p> <p>66. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in</p>	<p>hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. <i>Eur Heart J</i>. 2012;33(16):2088-97.</p> <p>67. SOLVD Investigators; Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of</p>	<p>enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. <i>N Engl J Med</i>. 1991;325(5):293-302.</p> <p>68. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprily-</p>	<p>sin inhibition versus enalapril in heart failure. <i>N Engl J Med</i>. 2014;371(11):993-1004.</p>
---	--	--	--	---	--