

SBU-rapport om astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom

## Systematisk kunskapsöversikt som underlättar behandlingsvalet

II 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 (Figur 1).

### 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 att vissa personer utvecklar astma och till att 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 på grund av 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. Förekomsten av luftvägsobstruktion, dvs nedsatt luftflöde i luftrören, är gemensam 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 akutesök och sjukhusinläggningar är vanliga. För män med KOL är antalet sjukhusinläggningar oförändrat de senaste tio åren, medan det 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. Antalet



Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har utkommit med en rapport, »Behandling av astma och KOL«.

### Evidensbaserad medicin

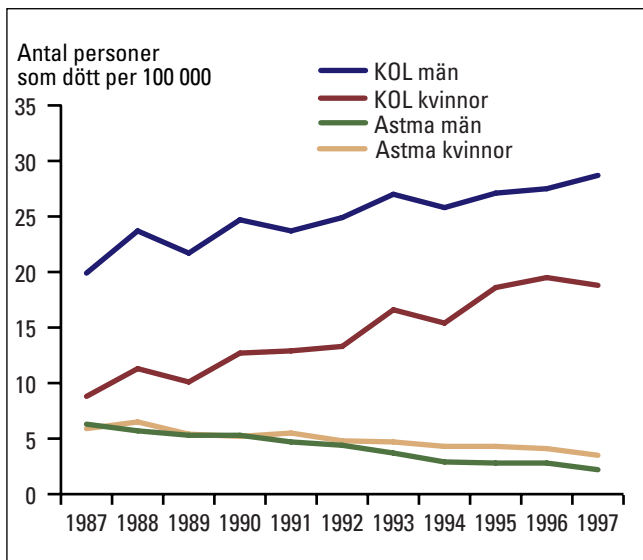
kvinnor som avlider på grund av KOL har ökat och uppgick år 1997 till 800 personer. Samma år avled 1 250 män till följd av KOL (Figur 1).

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 uppmärksamats 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 miljard 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. Kost-



Figur 1. Antal personer per 100 000 invånare som avlidit i astma respektive KOL.

naderna för läkemedel och öppenvård har ökat för både astma och KOL sedan 1991, medan kostnaderna för sluten korttidsvård 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 hos vuxna, och vid KOL. Det ingick inte i uppdraget att utvärdera primärpreventiva åtgärder. Däremot skulle behandlingarnas kostnadseffektivitet belysas.

### Metodik

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 av 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 innebär att varje studie ska:

- vara randomiserad och kontrollerad eller vara en kvalitetsgranskad systematisk översikt av sådana studier
- rapportera minst ett av de fyra primära effektmåtten
- 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 effektmåtten eller som har kortare behandlingstider eller andra brister i försöksuppläggningsen. Sådana studier har lägre kvalitet och har legat till grund endast 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 av grad 1 leda till mer konkreta anvisningar än sådana av grad 3 eller 4. Det är viktigt att påpeka att en slutsats av 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

För att ge en överblick över kunskapsläget när det gäller effekten av olika behandlingar vid astma och KOL presenteras i tabellform de viktigaste slutsatserna från den systematiska kunskapsöversikten (i denna artikel redovisas endast tre av de sex tabeller som publicerats i SBU:s egen sammanfattning). En sådan tabell blir med nödvändighet schematisk och kan inte redovisa de nyanserade resonemang som vart och ett av de 24 avsnitten innehåller. Sammanställningen bör därför alltid kompletteras med den djupare kunskap som redovisas i sammanfattningen och i 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

**Tabell I.** Effekten av behandling vid akut astma hos vuxna.

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

vetenskaplig metod såsom behandling med teofyllin eller betastimulerare vid akut astma).

### Förebyggande åtgärder

Eftersom den underliggande orsaken till att 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 när det gäller 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 på att användning av 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 till 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 framskjutet plats. De flesta av de granskade studierna innehåller både utbildning och träning som samtidiga åtgärder, varför de presenteras tillsammans i rapporten. Granskningen gav slutsat-

**Tabell II.** Effekten av behandling vid akut astma hos barn.

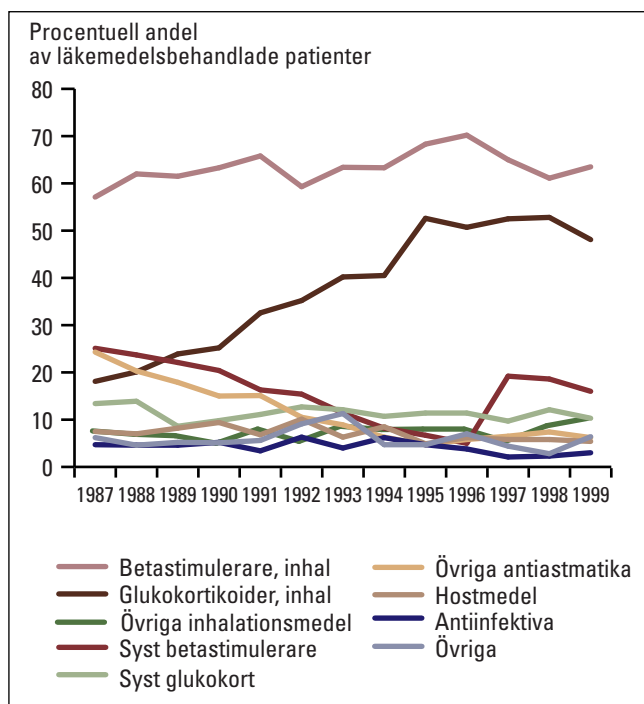
Behandling	Effekt	Bevis-grad	Kommentar
Beta-2-stimulerare	+	3	
Beta-2-stimulerare + antikolinergikum	+	2	
Teofyllin	+	4	Ingen fördel jämfört med beta-2 i inhalation men däremot tilläggs effekt (2)
Steroider	+	1	

**Tabell III.** Effekten av metoder och läkemedel för underhållsbehandling vid KOL.

Behandling	Effekt	Bevis-grad	Kommentar
Rökstopp			
överlevnad	+	1	7 års längre överlevnad
symtom	+	1	Bäst effekt på hosta och slembildning
Rehabilitering med fysisk träning			
andnöd	+	1	
livskvalitet	+	2	
Energittillskott	+	3	
Klimatvård	?	4	
Långverkande beta-2-stimulerare	+	1	Små effekter
Antikolinergikum	+	2	Symtom och livskvalitet
Teofyllin	?	4	
Inhalationssteroider	+	3	Visat endast för antalet akuta försämringar
Antileukotriener	?	4	
Hostmedel	?	4	
Acetylcystein	+	2	Något färre akuta försämringar och sjukdagar
Syrgas – överlevnad	+	1	Vid svår syrebrist (PaO <sub>2</sub> <7,3 kPa)
Digitalis och diuretika	?	4	
Kärlvidgande läkemedel			
överlevnad	0	3	
Volymreducerande kirurgi vid emfysem			
livskvalitet	+	3	
överlevnad på längre sikt	?	4	
Antioxidanter	?	4	

sen 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



Figur 2. Läkemedelsförskrivning vid astma.

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 utförd 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 granskade studier 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

Luftrörsvidgande medel har traditionellt använts för behandling av akuta astmaattacker. Efedrin från efedrabuskens blad och »astmacigarettor« 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 utsträck-

ning, kom i slutet av 1960-talet och kompletterades på 1990-talet med långverkande beta-2-stimulerare. Astmacigarettorna ersattes på 1970-talet av ett renframställt antikolinergikum som ännu används vid behandling av astma och KOL. Gemensamt för beta-2-stimulerare och antikolinergika är den huvudsakligen luftrörsvidgande effekten. Se även Figur 2.

#### 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 sannolikt har effekt hos barn (grad 3). Beta-2-stimulerare däremot har ingen eller endast liten effekt vid behandling av akuta obstruktiva tillstånd i samband med virusorsakade luftvägsinfektioner hos barn under ett års ålder, s k 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 inhalerade 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 såväl beta-2-stimulerare som 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 av KOL. Sedan dess har dock användningen successivt minskat, bl a på grund av 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). Vid akut astma har medlet en tilläggs effekt 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 biverkningar i form av tillväxt-

hämning 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 luftvägarna vid astma.

Även KOL är en inflammatorisk luftvägssjukdom, 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 biverkningar. 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 långdeltillväxten hos barn förekommer.

### *Astma hos barn över två år och hos vuxna*

Underhållsbehandling med inhalationssteroider har betydelsefull effekt både hos barn och hos vuxna med astma (grad 1). Hos vuxna med svår astma minskar inhalationssteroider behovet av peroral steroider (grad 1) och 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 hos vuxna (grad 2).

Perorala korttidskuror med steroider efter behandling av 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 och 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 eta-

blera 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 hos 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 luftvägar och lungor. Oavsett hostans orsak bör behandlingen riktas mot grundorsaken och inte mot symtomet. Traditionellt har en stor mängd olika dekoder 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 vid 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 steroidkuror, 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 mot allergisk höstnuva och astma. I slutet av 1970-talet introducerades allergenextrakt med standardiserat innehåll av allergener 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 dokumenterad vid allergi mot pollen och katt (grad 1), mindre väl dokumenterad vid kvalsterallergi (grad 3), och underlaget är bristfälligt för bedömning vid hundallergi (grad 4).

### **Antibiotikaterapi vid akut försämring 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 trimetoprim-sulfonamider 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 en början enbart vid akuta försämringar men 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 behandlingen 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 prövat 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 förhöjda trycket i lungkretsloppet har kärilvidgande medel föreslagits. Granskningens slutsatser blev att kärilvidgande medel inte har någon effekt på överlevnaden vid KOL (grad 3). Anmärkningsvärt är 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 fall av 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).

## II 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 med nedsatt livskvalitet trots mediciner. Även astma leder till försämrad livskvalitet, men personer med astma kan i större utsträckning bli besvärsfria med modern mediciner. 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, antileukotriener 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 allergianering behöver utvärderas.
  - att det vetenskapliga underlaget vid alternativmedicinska kompletterande behandlingsmetoder såväl vid astma som vid 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 astma-mottagningar och av behandlingsmetoder i hemmet vid svår KOL. Olika former av KOL-rehabilitering kan här ha en viktig roll, men behöver utvecklas och utvärderas. •