
Kols – kan vi redusere dødeligheten med medikamenter?

KRONIKK

PER SIGVALD BAKKE

per.bakke@uib.no

Per Sigvald Bakke er spesialist i lungesykdommer og i indremedisin, og professor og dekan ved Det medisinske fakultet ved Universitetet i Bergen. Han har gjennomført kliniske og epidemiologiske studier på kols.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar fra AstraZeneca, Boehringer Ingelheim og GlaxoSmithKline, og han har mottatt rådgivningshonorar fra AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Grifols og Sanofi.

KRISTIAN JONG HØINES

Kristian Jong Høines er spesialist i allmennmedisin og fastlege ved Tananger Legesenter. Han er leder for allmennlegenettverket Lunger i Praksis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar fra AstraZeneca, Chiesi og GlaxoSmithKline, og han har sittet i verv for AstraZeneca og GlaxoSmithKline.

FRODE GALLEFOSS

Frode Gallefoss er spesialist i lungesykdommer og i indremedisin. Han har vært forskningssjef ved Sørlandet sykehus og professor i lungemedisin ved Universitetet i Bergen. Han har gjennomført kliniske studier på astma og kols.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt betaling for forelesninger på møter arrangert av AstraZeneca de siste 36 måneder, og han er medlem av DSMB i Colonize-studien.

Nye studier av pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) antyder at man nå for første gang kan påvirke dødeligheten av sykdommen medikamentelt. Vi presenterer disse studiene og setter dem inn i kontekst.

Den viktigste, faste medikamentelle behandlingen av kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) har i mange år vært inhalasjon med langtidsvirkende beta-2-agonister (LABA), langtidsvirkende muskarinreseptorantagonister (LAMA) og inhalasjonssteroider (ICS). Tidligere var den medikamentelle behandling av kols bestemt av graden av obstruksjon ved spirometri [\(1\)](#). Nå er det graden av symptomer og hyppigheten av moderate eller alvorlige eksaserbasjoner som bestemmer anbefalt sammensetning av de nevnte medisinene [\(2\)](#).

Den medikamentelle behandlingen av kols har i flere tiår vært oppfattet som å kunne lette pasientens symptomer, men ikke påvirke dødeligheten av sykdommen. I de siste årene er det imidlertid publisert resultater som kan indikere at medikamenter nå også kan bedre overlevelsen av kols. Hensikten med denne artikkelen er å presentere disse nye studiene samt å diskutere de mekanismene som gjør at vi nå står foran en ny æra i kolsbehandlingen. Til slutt vil vi kommentere om vi bør endre retningslinjene for hvordan vi behandler og følger opp denne pasientgruppen.

Mortaliteten av kols

Hvert år dør om lag 2 300 personer i Norge av kols [\(3\)](#). Økende luftveissymptomer, hoste, slim og fallende lungefunksjon målt ved forsert ekspiratorisk volum i ett sekund (FEV₁) i prosent av forventet verdi, øker dødeligheten av kols. Alvorlige eksaserbasjoner med innleggelse i sykehus er forbundet med 20–25 % mortalitet innen ett år. [\(3\)](#). Tilsvarende tall etter hjerteinfarkt er om lag 3 % [\(4\)](#). Også moderate eksaserbasjoner av kols er forbundet med økt dødelighet [\(5\)](#).

Effekten av LAMA og ICS som monoterapi mot dødelighet, har vært undersøkt i flere studier, men man kan innvende mot flere av disse studiene at mortalitet enten ikke var det primære endepunktet [\(6, 7\)](#) eller at studiene hadde retrospektive design [\(4\)](#). Oss bekjent har ikke en mortalitetsreduserende effekt av bare LABA vært undersøkt blant personer med kols. Kombinasjonen av to av de nevnte medikamentene har vært undersøkt uten at man har funnet signifikant effekt på dødelighet [\(5\)](#).

Nyere studier

De senere årene har man undersøkt kombinasjonen av alle tre typer medikamenter, såkalt trippelbehandling (ICS/LABA/LAMA). I to studier med henholdsvis 10 400 og 8 500 personer med kols og en sykehistorie med

eksaserbasjoner de siste 12 månedene, ble deltagerne randomisert til trippelbehandling, ICS/LABA eller LABA/LAMA (8, 9) (tabell 1). Pasientene ble fulgt i 52 uker. I begge studiene hadde pasientene som fikk trippelbehandling, signifikant lavere total dødelighet enn de som fikk LABA/LAMA-behandling. Den relative/absolutte årlige reduksjonen i mortalitetsrisiko i IMPACT (8) og ETHOS-studien (9) var henholdsvis 28 % / 0,83 % og 49 % / 1,24 % i trippelgruppen sammenlignet med LABA/LAMA-gruppen. Trippelgruppen hadde også lavere total dødelighet enn de som fikk LABA/ICS, men forskjellene var ikke statistisk signifikante i noen av studiene. Den ene av studiene inneholdt to grupper med trippelbehandling som hadde ulik styrke på ICS-delen av trippelkombinasjonen (9). Gruppen med høyest ICS-dose hadde statistisk signifikant lavest dødelighet.

Tabell 1

Viktige karakteristika ved to studier (IMPACT og ETHOS) som har undersøkt effekten av medikamentell behandling på dødeligheten av kols.

	IMPACT	ETHOS
Studiedesign	Prospektiv randomisert	Prospektiv randomisert
Antall deltakere	10 355	8 588
Inklusjonskriterier		
Alder (år)	≥ 40	≥ 40
CAT-skår	≥ 10	≥ 10
FEV1 og forverrelser	FEV1 < 50 % og ≥ 1 moderat til alvorlig forverrelse	FEV1 < 50 % og ≥ 1 moderat til alvorlig forverrelse
	<i>eller</i>	<i>eller</i>
	50 % < FEV1 < 80 % og ≥ 1 alvorlig forverrelse	50 % < FEV1 < 65 % og ≥ 1 alvorlig forverrelse
	eller ≥ 2 moderate forverrelser	eller ≥ 2 moderate forverrelser
Behandlingsarmer	1. ICS (FF) + LAMA (UMEC) + LABA (VI)	1. ICS (BUD320µg) + LAMA (GLY) + LABA (FOR)
	2. ICS (FF) + LABA (VI)	2. ICS (BUD160µg) + LAMA (GLY) + LABA (FOR)
	3. LAMA (UMEC) + LABA (VI)	3. ICS (BUD320µg) + LABA (FOR)
		4. LAMA (GLY) + LABA (FOR)
Pasientkarakteristika ved inkludering		
Gjennomsnittsalder, SD, (år)	65 (8)	65 (8)
FEV1, % forventet, SD	46 (15)	43 (10)

	IMPACT	ETHOS
Oppfølgingsperiode (uker)	52	52

CAT: COPD Assessment Test; FEV₁: forsert ekspiratorisk volum i ett sekund; ICS: inhalasjonssteroid; FF: fluticasone furoate; LAMA: langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist; UMEC: umeklidinium; LABA: langtidsvirkende beta-2-agonist; VI: vilanterol; BUD: budesonid; GLY: glykopyrrolat; FOR: formoterol

Begge studiene var designet med mortalitet som sekundære endepunkter. I begge studiene skyldtes den reduserte dødeligheten en reduksjon i dødelighet betinget i hjerte- og karsykdom og lungerelatert død.

«Vi har nå for første gang to store, prospektive studier som uavhengig av hverandre har vist at trippelbehandling signifikant reduserer dødeligheten ved sykdommen»

Diskusjon

Selv om flere tidligere studier har antydnet at forløp og dødelighet ved kols kan medikamentelt forbedres, har vi nå for første gang to store, prospektive studier som uavhengig av hverandre har vist at trippelbehandling signifikant reduserer dødeligheten ved sykdommen. Enkelte har vært kritiske til disse funnene og påpekt at mortalitet ikke har vært det primære endepunktet. Det kritiseres også at ETHOS-studien var designet for å vise en effekt av trippelbehandling på kolsmortalitet, da 70–80 % av pasientene som ble randomisert til LABA/LAMA-armene, fikk seponert ICS ved inklusjon, noe som kunne øke sjansene for eksaserbasjoner og død (10). Andre har imidlertid påpekt at den reduserte dødeligheten i gruppen som fikk trippelbehandling sammenlignet med de som fikk LABA/LAMA, holdt seg gjennom hele studien og dermed ikke kunne tilskrives seponering av ICS i LABA/LAMA-armen (11, 12). For å få et sikkert svar på om trippelbehandling bedrer dødeligheten ved kols, bør det gjøres nye langtidsstudier (minst tre år) med mortalitet som det primære endepunktet.

«For å få et sikkert svar på om trippelbehandling bedrer dødeligheten ved kols, bør det gjøres nye langtidsstudier med mortalitet som det primære endepunktet»

Hva kan være mekanismen for den reduserte dødeligheten? At dødeligheten i gruppen som fikk trippelbehandling er nokså lik den i gruppen som fikk ICS/LABA, kan antyde at den reduserte dødeligheten er relatert til ICS. En slik sammenheng støttes av en dose-respons-relasjon mellom økt dose ICS og redusert dødelighet i den ene av disse to studiene. Kronisk inflammasjon spiller en sentral rolle både ved stabil kols og kols-eksaserbasjoner, og bidrar også ved

flere av de typiske kolsrelaterte komorbiditetene (13). Man kan tenke seg at ICS-behandling virker via ulike mekanismer. Det er vist at ICS-behandling gir lavere serumnivåer av CRP, noe som antyder en redusert systemisk inflammasjon, som igjen kan bidra til redusert dødelighet. ICS kan også føre til lavere inflammasjonsnivåer i hjerte- og karsystemet. Dette passer med at det særlig var en reduksjon i død av hjerte- og karsykdommer som gjorde at gruppen med trippelbehandling hadde bedre overlevelse i IMPACT- og ETHOS-studiene (8, 9). Man kan også tenke seg at ICS-behandling kan bidra til å redusere eksaserbasjonsfrekvensen. Det primære endepunktet i begge disse to studiene (8, 9) var insidens av kolsforverrelser, og gruppene som fikk trippelbehandling hadde signifikant lavest eksaserbasjonsrate.

«Betyr dette at alle kolspasienter skal ha trippelbehandling?»

Man kan også hevde at den reduserte dødeligheten i trippelgruppen kan skyldes en interaksjon mellom ICS-behandlingen og de to bronkodilaterende agens (LABA og LAMA). Den synergistiske effekten av ICS og LABA i samme inhalator er velkjent. Økt bronkodilatasjon kan bidra til å redusere hyperinflasjon og tendensen til pulmonal hypertensjon, som igjen kan bidra til å redusere belastningen på høyre ventrikel. Enkelte har i tillegg påpekt at også LABA og LAMA har en anti-inflammatorisk virkning (14).

Betyr dette at alle kolspasienter skal ha trippelbehandling? Nei, det betyr det ikke. I de seneste retningslinjene til Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2) anføres det at trippelbehandling bør forbeholdes pasienter med to eller flere moderate eksaserbasjoner eller én eller flere alvorlige eksaserbasjoner de siste 12 månedene, samt eosinofile i blod over 300 U/L, uavhengig av symptomskår og lungefunksjon. Hos de med nevnte eksaserbasjoner og eosinofile i blod under 300 U/L, bør en først prøve en LABA/LAMA-kombinasjon. Hvis pasienten da ikke blir bedre, kan en prøve trippelbehandling. Hvis pasienten har astma i sykehistorien, bør man alltid prøve trippelbehandling.

Disse anbefalingene er mer liberale med tanke på bruk av trippelbehandling enn Helsedirektoratets retningslinjer (15). Helsedirektoratet anfører at indikasjon for inhalasjonssteroider er skjerpet for å redusere overforbruk (15). Flere studier har vist at ICS hos kolspasienter gir økt fare for pneumoni med streptokokker og *Haemophilus influenzae* (16, 17). Samtidig gir ICS beskyttelse mot eksaserbasjoner, en beskyttelse som er større enn risikoen for pneumoni. Sammenlignet med LABA/LAMA må tre kolspasienter få trippelbehandling i 12 måneder for å hindre en moderat eller alvorlig eksaserbasjon (*number needed to treat* (NNT) = 3). For at én skal oppleve å få behandlingsrelatert pneumoni, må 58 pasienter få trippelbehandling istedenfor LABA/LAMA i 12 måneder (*number needed to harm* (NNH) = 58) (18). Vi er enige med Helsedirektoratet i at det er et overforbruk av ICS blant kolspasienter, men vi støtter likevel GOLD sine ICS-anbefalinger, som anført over, fremfor Helsedirektoratets.

Kols har i mange år har hatt et stigma som sier at pasienten selv er skyld i sykdommen siden vedkommende har røykt på seg tilstanden (19). Ut over å be pasienten slutte å røyke, har det vært lite som har kunnet påvirke overlevelsen. Den medikamentelle behandlingen har til nå vært symptomatisk og har i liten grad innvirket på sykdomsforløpet. Dette bildet av sykdommen er ufortjent. Etter hvert som røykeforekomsten avtar, vil den relative betydningen av andre risikofaktorer øke. Det gjelder for eksempel yrkeseksponering, luftforurensing, dårlig innemiljø og arv. Vi håper at dette kan bidra til å gi sykdommen et bedre rykte enn i dag.

I en fersk artikkel i den svenske Läkartidningen (20) gjøres det et poeng av at den medikamentelle muligheten til å påvirke dødeligheten av kols, nå faktisk er av samme størrelsesorden som muligheten til å påvirke dødeligheten av hjerte- og karsykdommer ved hjelp av statiner og blodtrykksreduserende medisiner.

Konklusjon

Det foreligger nå to prospektive, randomiserte studier som indikerer at overlevelse til kolspasienter kan bedres med kombinasjonspreparater som inneholder inhalasjonssteroider. Mekanismen kan være redusert systemisk inflammasjon, redusert hjerte- og karinflammasjon og/eller redusert risiko for eksaserbasjoner. Dette betyr ikke at alle kolspasienter skal ha trippelbehandling. Den bør forbeholdes kolspasienter med astma i sykehistorien, hyppige eksaserbasjoner og pasienter med eosinofile > 300 U/L i blod. Forhåpentligvis vil den reduserte relative betydningen av røyking for forekomsten av kols, samt økte muligheter for å kunne påvirke forløpet og dødeligheten av sykdommen, gjøre at kols på sikt vil få et bedre rykte.

REFERENCES

1. Bakke PS, Høines KJ. Legemidler mot kols. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0181. [PubMed][CrossRef]
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2024 GOLD Report. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> Lest 21.10.2024.
3. Strøm MS, Sveen KA, Raknes G et al. Dødsårsaksregisteret. Dødsårsaker i Norge 2022. <https://www.fhi.no/contentassets/63e48530e2094601boe4dab313001f60/dodsarsaker-i-norge-rev-2.pdf> Lest 21.10.2024.
4. Manoharan A, Short PM, Anderson WJ et al. Impact of long-acting bronchodilators and exposure to inhaled corticosteroids on mortality in COPD: a real-life retrospective cohort study. Lung 2014; 192: 649–52. [PubMed][CrossRef]
5. 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: 775–89. [PubMed][CrossRef]

6. 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: 1297–303. [PubMed][CrossRef]
7. Celli B, Decramer M, Kesten S et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 948–55. [PubMed][CrossRef]
8. Lipson DA, Crim C, Criner 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: 1508–16. [PubMed][CrossRef]
9. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/ formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 553–64. [PubMed][CrossRef]
10. Soumagne T, Zysman M, Karadogan D et al. Impact of triple therapy on mortality in COPD. *Breathe (Sheff)* 2023; 19: 220260. [PubMed][CrossRef]
11. Calverley P. Reigniting the TORCH: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mortality and Inhaled Corticosteroids Revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 531–2. [PubMed][CrossRef]
12. Han MK, Lipson DA, Singh D et al. One More Time: The Impact of Inhaled Corticosteroid Withdrawal on IMPACT. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1205–6. [PubMed][CrossRef]
13. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–85. [PubMed][CrossRef]
14. Beeh KM, Burgel PR, Franssen FME et al. How do dual long-acting bronchodilators prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 139–49. [PubMed][CrossRef]
15. Helsedirektoratet. Oppdatert nasjonal retningslinje for kols (2019), siste faglige endring 4.5.2022. Innholdet er arkivert.
<https://www.helsedirektoratet.no/om-oss/om-nettstedet/innholdet-er-arkivert> Lest 16.11.2024.
16. Heerfordt CK, Eklöf J, Sivapalan P et al. Inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease and risk of acquiring streptococcus pneumoniae infection. A multiregional epidemiological study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; 18: 373–84. [PubMed][CrossRef]
17. Johnsen RH, Heerfordt CK, Boel JB et al. Inhaled corticosteroids and risk of lower respiratory tract infection with *Moraxella catarrhalis* in patients with

chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res* 2023; 10: e001726. [PubMed][CrossRef]

18. Rabe K, Martinez F, Ferguson G. COPD exacerbation benefits relative to pneumonia risk with budesonide/glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler: analyses from ETHOS. *Eur Respir J* 2020; 56 (Suppl 64): 5230.

19. Madawala S, Osadnik CR, Warren N et al. Healthcare experiences of adults with COPD across community care settings: a meta-ethnography. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00581-2022. [PubMed][CrossRef]

20. Larsson K, Lindberg A, Sandelowsky H et al. Behandling med läkemedel kan reducera mortaliteten vid KOL. *Lakartidningen* 2022; 119: 21155. [PubMed]

Publisert: 2. desember 2024. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.24.0370

Mottatt 30.6.2024, første revisjon innsendt 2.9.2024, godkjent 21.10.2024.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. mars 2026.