

Den Nationale Rekommandationsliste

Vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) uden astmakomponent

IRF



2017

Indhold

Indledning	3
Emneafgrænsning	5
Korttidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (SABA)	7
Korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA)	9
Korttidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonist i kombination med korttidsvirkende antikolinergikum (SABA/SAMA)	11
Langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (LABA)	13
Langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA)	17
Langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonist i kombination med langtidsvirkende antikolinergikum (LABA/LAMA)	21
Glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister (ICS/LABA) til inhalation	25
Glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister og langtidsvirkende antikolinergikum (ICS/LABA/LAMA) til inhalation	32
Relevante nationale behandlingsvejledninger	36
Ændringslog	36
Forfattere	36
Juridiske forhold	37
Referencer	38
Ordliste	42
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	43
Bilag 2. Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag	51

Indledning

Om Den Nationale Rekommandationsliste

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen under rådgivning af et eksternt Rådgivende Udvalg. NRL støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. NRL er ikke behandlingsvejledninger, men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe.

Udarbejdelsen af NRL bygger på fokuserede spørgsmål, en dokumenteret litteratursøgning, gennemgang af evidensen for lægemidlers effekt, bivirkninger og med inddragelse af specialitetsgruppens kliniske erfaringer.

Der gives ikke anbefalinger i forhold til valget af lægemiddel på tværs af lægemiddelgrupperne, hvilket betyder, at ét rekommanderet lægemiddel i én lægemiddelgruppe ikke nødvendigvis er ligeværdigt med ét rekommanderet lægemiddel i en anden lægemiddelgruppe. Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne ikke taget hensyn til pris eller tilskudsstatus. Rekommanderede lægemidler inden for de enkelte lægemiddelgrupper, i de anførte doser, betragtes som ligeværdige, og en prissammenligning er her mulig. Inden for de enkelte lægemiddelgrupper er lægemidler, som rekommanderes i særlige tilfælde, ikke nødvendigvis ligeværdige valg. Den anvendte metode følger IRF's model for udarbejdelse af NRL. Du kan læse mere om metoden [her](#).

Om baggrundsnotat om vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent

Dette baggrundsnotat i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) omhandler lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) uden astmakomponent hos voksne i almen praksis.

Rygestop anbefales for alle patienter med KOL

Den vigtigste årsag til KOL i Danmark er tobaksrygning, og ca. 85 procent af alle tilfælde af sygdommen kan tilskrives dette⁽¹⁾. Den vigtigste behandling og forebyggelse af forværring af sygdommen er derfor rygestop. Patienter med KOL, der ryger, bør således tilbydes hjælp til rygestop, herunder behandling mod nikotinafhængighed⁽¹⁻³⁾.

Lægemiddelgrupper

NRL for lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent vurderer følgende lægemidler: korttidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister til inhalation og peroral behandling (SABA), korttidsvirkende antikolinergika til inhalation (SAMA), kombinationen af SABA/SAMA til inhalation i samme device, langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister til inhalation (LABA), langtidsvirkende antikolinergika til inhalation (LAMA), kombinationen af LABA/LAMA til inhalation i samme device, glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonist til inhalation (ICS/LABA), og glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonist og langtidsvirkende antikolinergika til inhalation i samme device (ICS/LABA/LAMA). Evidensgennemgang, opsummering og rekommandationer kan læses i afsnittene for de enkelte lægemiddelgrupper.

NRL for lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent vurderer ikke kombinationsbehandlinger i separate devices. Der bliver heller ikke vurderet lægemidler til inhalation, der ikke har indikationen KOL, fx ICS som enkeltstofpræparat. Igangsættelse af behandling med theophyllin og roflumilast vurderes at være en specialistopgave, og indgår derfor ikke i dette baggrundsnotat. Det samme er gældende for igangsættelse af behandling med lægemidler for KOL, der bliver administreret ved hjælp af en nebulisator.

Devices

Ved vurderingen af de forskellige lægemidler er der ikke taget højde for de forskellige typer af devices. Rådgivning og oplæring i brug af de forskellige devices kan være afgørende for behandlingen af KOL⁽⁴⁾. Det anbefales derfor, at læge og apotek jævnligt demonstrerer og kontrollerer inhalationsteknikken med det aktuelle device for og med patienter med KOL. Læs mere om devices i Månedssbladet Rationel Farmakoterapi 7, 2017⁽⁵⁾.

Emneafgrænsning

Lægemidler

Den nationale rekommandationsliste (NRL) for vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent vurderer følgende lægemidler: korttidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister til inhalation og peroralt (SABA), korttidsvirkende antikolinergika til inhalation (SAMA), kombinationen af SABA/SAMA til inhalation i samme device, langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister til inhalation (LABA), langtidsvirkende antikolinergika til inhalation (LAMA), kombinationen af LABA/LAMA til inhalation i samme device, glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende β 2-agonist til inhalation (ICS/LABA), og glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonist og langtidsvirkende antikolinergika til inhalation i samme device (ICS/LABA/LAMA).

Patientgruppe

Patientgruppen er afgrænset til voksne i vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent, der behandles i almen praksis. Patientgruppen i de enkelte spørgsmål omfatter patienter, som har indikation for behandling med de lægemidler, der stilles spørgsmål til og uden device-mæssige forbehold. RADS og DSAM har hver især udgivet behandlingsvejledninger, der indeholder information om, hvornår der er indikation for behandling med de forskellige lægemidler^(2,3). Det er dog vanskeligt i praksis at se bort fra adhærens og problemer med at skifte og bruge forskellige devices, og for den enkelte patient kan valget af device være afgørende.

Devices

Rådgivning og oplæring i brug af de forskellige devices kan være afgørende for behandlingen af KOL⁽⁴⁾. Det anbefales derfor, at læge og apotek jævnligt demonstrerer og kontrollerer inhalationsteknikken med det aktuelle device for og med patienter med KOL. Læs mere om devices i Månedssbladet Rationel Farmakoterapi 7, 2017⁽⁵⁾.

Pulverinhalatorer er generelt velegnede til hovedparten af patienterne og er mere udbredt i Danmark end inhalationsaerosoler. Enkelte patienter kan have præference for inhalationsaerosol, og der kan være patienter, som ikke kan suge tilstrækkelig kraftigt til at kunne inhalere fra en pulverinhalator. Til disse patienter kan man anvende en inhalationsspray, evt. i kombination med en spacer (se udvalget på pro.medicin.dk) eller en soft mist inhaler (Respimat). Generelt er det afgørende at sikre, at patienten har en god inhalationsteknik med det device, som patienten anvender, og det er derfor hensigtsmæssigt at bruge så få forskellige devices som muligt. Når man udstyrer patienten med et nyt device, bør man kontrollere inhalationsteknikken via et demonstrations-device eller bede det udleverende apotek om at instruere i inhalationsteknikken ved at notere ”TPI” (tjek på inhalationen) på recepten. Denne skal i så fald sendes til et navngivet apotek og ikke til receptserveren. Der er ikke dokumenteret klinisk betydende forskelle mellem inhalationsdevices eller mellem præparater fra samme lægemiddelgruppe, som skal doseres henholdsvis 1 eller 2 gange dagligt, så det anbefales, at man anvender billigste præparat. En oversigt over det komplekse præparat- og inhalations-device-marked kan downloades på sundhed.dk.

Doser

De valgte doser i skemaerne med lægemidler er de doser, som specialistgruppen vurderer, at de

fleste patienter i vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent bør behandles med. De vurderede doser modsvarer dem, der står på pakningerne, hvilket afhængigt af produktet kan være enten den leverede dosis (dosen, der kommer ud af mundstykket) og andre de afmålte doser (det, der fx er i en kapsel til inhalation).

Kombinationsbehandling i separate devices

NRL vurderer ikke kombinationsbehandling i separate devices. Det vil således sige, at:

- da der ikke er godkendt ICS/LAMA kombinationspræparater til behandling af KOL, medtages denne kombination ikke velvidende, at det er muligt at behandle KOL med ICS og LAMA i separate devices.
- der bliver ikke taget stilling til LAMA+LABA, ICS+LABA og ICS+LABA+LABA kombinationsbehandling i separate devices, men kun LAMA/LABA, ICS/LABA og ICS/LABA/LAMA kombinationsbehandling i samme device.

Manglende relevans

ICS som monoterapi er ikke vurderet i dette baggrundsnotat, da patienter med KOL uden astmakomponent ikke bør behandles med ICS som monoterapi.

Bambuterol (oral, langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonist) medtages ikke, da det ikke er relevant for patientgruppen.

ICS/LABA-kombinationerne fluticasonpropionat/salmeterol (inhalationsspray), fluticasonpropionat/formoterol 50-250 µg/5-10 µg er ikke medtaget grundet manglende godkendelse til behandling af KOL samtidig med, at der er relevante godkendte ICS/LABA-kombinationer på markedet. Det kan imidlertid være et muligt præparatvalg til patienter, der har brug for lavdosis steroid. Det vil i så fald være off label-brug af præparatet.

Specialistopgave

Behandling med theophyllin og roflumilast medtages ikke, da det vurderes at være en specialistopgave at igangsætte behandling for KOL med disse lægemidler. Nebulisator-behandling medtages ikke, da det vurderes at være en specialistopgave at igangsætte behandling med lægemidler administreret ved hjælp af nebulisator.

Behandling af eksacerbationer

Behandling af eksacerbationer bliver ikke berørt i dette baggrundsnotat, da fokus er afgrænset til vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent. Derfor bliver behandling med systemisk glukokortikoid og antibiotika ikke omtalt. Behandling af eksacerbationer i almen praksis bliver omtalt i RADS' behandlingsvejledning for nedre luftvejsinfektioner⁽⁶⁾.

Korttidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (SABA)

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Salbutamol inhalationsspray	0,1 mg ved behov
Salbutamol inhalationspulver (device: Diskos/Easyhaler)	0,2 mg ved behov
Terbutalin inhalationspulver (device: Turbuhaler)	0,5 mg ved behov
Salbutamol peroralt	12 mg dagligt
Terbutalin peroralt	15 mg dagligt

Virkningsmekanisme

Korttidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister (SABA) omfatter i dette baggrundsnotat terbutalin og salbutamol. De afslapper glat muskulatur i bronkierne og øger mukociliær clearance⁽⁷⁾.

Evidensgennemgang

Der blev ved den systematiske litteratursøgning udvalgt et Cochrane-review fra 2002⁽⁸⁾ og et systematisk review fra 2014⁽⁹⁾ til besvarelse af de fokuserede spørgsmål. Desuden er GOLD's guideline⁽¹⁰⁾ brugt til at besvare et outcome (udfald).

Effekt

Effekten af SABA administreret ved inhalation på åndenød hos patienter med KOL er dokumenteret sammenlignet med placebo⁽⁸⁾. Det viste en statistisk signifikant forbedret score for daglig åndenød (standardised mean difference [SMD] på -1,33 [95% CI -1,65 til -1,01; P<0,001])⁽⁸⁾. En SMD på -1,33 bliver betragtet som en stor effekt⁽¹¹⁾. Det skal dog pointeres, at SABA er givet som fast behandling i ovennævnte studie og ikke efter behov.

Bivirkninger

Høje doser af SABA giver anledning til tremor hos patienter med KOL⁽¹⁰⁾. Dette gælder både for SABA til inhalation og peroralt. Resultater fra et nested case-control-studie med 12.090 deltagere fra 2003 viste, at der ikke var en statistisk signifikant øget risiko for akut myokardieinfarkt (AMI) ved brug af SABA til inhalation i forhold til ingen brug af SABA (justeret rate ratio for fatal og non-fatal AMI var 1,12 (95% CI 0,95-1,33) i forhold til kontrolgruppen)⁽⁹⁾. Der er ud fra den identificerede litteratur ikke fundet overbevisende evidens for en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved brug af SABA til inhalation.

Den udvalgte evidens kan ikke belyse outcomet *livskvalitet*.

Relevante kontraindikationer

Ingen relevante kontraindikationer.

Relevante interaktioner

Samtidigt brug af β -blokkere kan hæmme virkningen af SABA.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Det er vanskeligt i praksis at se bort fra adhærens og problemer med korrekt brug af forskellige devices, og for den enkelte patient kan valget af device være afgørende. Hvis patienten har god erfaring med et bestemt device, kan det være et argument for at vælge et lægemiddel, der administreres via dette device.

Sammenfatning og rekommandationer

Salbutamol og terbutalin til inhalation vurderes som ligeværdige i forhold til effekt og bivirkninger. Salbutamol og terbutalin til inhalation rekommanderes ikke til vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent.

Salbutamol og terbutalin til peroralt brug rekommanderes ikke på baggrund af risikoen for bivirkninger ved systemisk behandling og den manglende evidens for effekt hos patienter med KOL. Det eneste outcome, som den identificerede litteratur har kunnet belyse, er tremor⁽¹⁰⁾.

I den identificerede litteratur har ikke der ikke været direkte eller indirekte statistiske sammenligninger af de to SABA'er salbutamol og terbutalin. Anbefalingen hviler således på et spinkelt evidensgrundlag.

Korttidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (SABA)			
Lægemiddel	Device	Vurderet dosis	Kommentarer
Ikke rekommanderet			
Salbutamol inhalationsspray		0,1 mg ved behov	Patienter, der har brug for vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent, bør bruge LABA og/eller LAMA. SABA har en begrænset plads ved bronkospasme.
Salbutamol inhalationspulver	Diskos/ Easyhaler	0,2 mg ved behov	Patienter, der har brug for vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent, bør bruge LABA og/eller LAMA. SABA har en begrænset plads ved bronkospasme.
Terbutalin inhalationspulver	Turbuhaler	0,5 mg ved behov	Patienter, der har brug for vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent, bør bruge LABA og/eller LAMA. SABA har en begrænset plads ved bronkospasme.
Salbutamol		12 mg daglig peroralt	Gavnlig effekt er usikker, og der er betydelig risiko for bivirkninger.
Terbutalin tabletter		15 mg daglig peroralt	Gavnlig effekt er usikker, og der er betydelig risiko for bivirkninger.

Korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA)

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Ipratropiumbromid Inhalationsspray	2 x 20 µg 4 gange dagligt

Virkningsmekanisme

Korttidsvirkende antikolinergika (SAMA) omfatter ipratropiumbromid, der virker bronkodilatorerende og nedsætter kirtelsekretion⁽⁷⁾.

Evidensgennemgang

Den systematiske litteratursøgning identificerede et systematisk review, der viser sammenligninger af SAMA over for placebo, men belyste ikke i tilstrækkelig grad de udvalgte outcomes⁽¹²⁾. Der blev derfor også inkluderet et Cochrane-review fra 2015, der sammenligner ipratropium med tiotropium (LAMA) til besvarelse af det fokuserede spørgsmål. Derudover er NICE's guideline fra 2010 blevet brugt til at besvare nogle outcomes⁽¹³⁾.

Effekt

Livskvalitet:

Guidelinen fra NICE refererer til to studier, der viser, at ipratropium ikke er statistisk signifikant mere effektivt til at forbedre livskvaliteten sammenlignet med placebo⁽¹³⁾.

Symptomer:

Guidelinen fra NICE refererer til et RCT fra 1999, der viser en statistisk signifikant forbedret effekt af ipratropium på dyspnø (målt med TDI) sammenlignet med placebo, men refererer samtidigt til to andre studier, der ikke fandt statistisk signifikant effekt på symptomer eller dyspnø⁽¹³⁾.

I mangel på egnede studier, hvor ipratropium bliver sammenlignet med placebo, blev et Cochrane-review, som undersøgte sammenligningen af ipratropium og tiotropium (LAMA) inddraget⁽¹⁴⁾. Resultatet viser, at effekten på TDI var bedre for tiotropium end for ipratropium (mean difference 0,90; 95% CI 0,39-1,41)⁽¹⁴⁾.

Bivirkninger

Der er statistisk signifikant øget risiko for tør mund ($P < 0,05$) ved brug af ipratropium sammenlignet med placebo⁽¹²⁾.

Alvorlige utilsigtede hændelser:

Der er statistisk signifikant lavere sandsynlighed for at få alvorlige utilsigtede hændelser ved brug af tiotropium (LAMA) sammenlignet med ipratropium (OR 0,50; 95% CI 0,34-0,73)⁽¹⁴⁾.

Mortalitet:

Der er ikke statistisk signifikant forskel på mortalitet ved brug af tiotropium sammenlignet med ipratropium (OR 1,39; 95% CI 0,44-4,39)⁽¹⁴⁾.

Ud fra den udvalgte litteratur blev der ikke identificeret evidens på outcomet *tremor*.

Relevante kontraindikationer

Ingen relevante.

Relevante interaktioner

Længerevarende behandling med ipratropium sammen med andre lægemidler med antikolinerg effekt (fx spasmolytika, antihistaminer, LAMA) er ikke tilstrækkeligt undersøgt og kan derfor ikke anbefales. Man skal være opmærksom på, at antikolinerge bivirkninger kan forstærkes ved samtidig brug af andre antikolinerge lægemidler.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Hvis patienten har tidligere gode erfaringer med dette lægemiddel eller med det bestemte device, kan det være et argument for at vælge dette igen.

Sammenfatning og rekommandationer

Ud fra den identificerede evidens vurderer specialistgruppen, at ipratropium ikke rekommanderes til vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent på grund af den sparsomme evidens for gavnlig effekt for denne patientgruppe.

Den identificerede litteratur har været sparsom i forhold til at finde studier, der sammenligner ipratropium med placebo og dermed besvare det fokuserede spørgsmål. Det har medført, at der er et meget spinkelt evidensgrundlag at lave en vurdering på.

Korttidsvirkende antikolinergika (SAMA)		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentarer
Ikke rekommanderet		
Ipratropiumbromid inhalationsspray	2 x 20 µg 4 gange dagligt	Patienter, der har brug for vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent, bør behandles med LABA og/eller LAMA. Der er sparsom evidens for gavnlig effekt af SAMA.

Korttidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonist i kombination med korttidsvirkende antikolinergikum (SABA/SAMA)

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Fenoterol/ipratropium Inhalationsspray	50 µg/20 µg ved behov

Virkningsmekanisme

Kombinationen af korttidsvirkende β_2 -agonist (SABA) og korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA) omfatter i dette baggrundsnotat præparatet fenoterol/ipratropium. SABA afslapper glat muskulatur i bronkierne og øger mukociliær clearance, og SAMA virker ligeledes bronkodilatorerende og nedsætter kirtelsekretionen⁽⁷⁾.

Evidensgennemgang

Der blev fra den systematiske litteratursøgning udvalgt et systematisk review fra 2011⁽¹²⁾.

Effekt

Livskvalitet:

Der er ikke fundet statistisk signifikant forskel på livskvalitet ved behandling med ipratropium/SABA (metaproterenol, fenoterol eller salbutamol) sammenlignet med SABA alene ved 85 dages behandling⁽¹²⁾. Livskvalitet blev målt ved Chronic Respiratory Disease Questionnaire på følgende parametre; træthedskomponent (mean difference 0,01; 95% CI -1,10 til 0,13; P=0,8), følelseskomponent (mean difference 0,02; 95% CI -0,12 til 0,16; P=0,8), mestring af sygdomskomponent (mean difference 0,03; 95% CI -0,09 til 0,15; P=0,6)⁽¹²⁾.

Symptomer:

Der er ikke statistisk signifikant forskel på effekten på dyspnø målt ved Chronic Respiratory Disease Questionnaire efter 85 dages behandling med ipratropium/SABA (metaproterenol, fenoterol eller salbutamol) sammenlignet med SABA alene (mean difference 0,01; 95% CI -0,06 til 0,08; P=0,8)⁽¹²⁾.

Bivirkninger

Alvorlige utilsigtede hændelser:

Der er ikke fundet statistisk signifikant forskel på andelen af individer, der rapporterer bivirkninger (ikke yderligere defineret) ved behandling med ipratropium/SABA (metaproterenol, fenoterol eller salbutamol) sammenlignet med SABA alene (RR 1,13; 95% CI 0,88 til 1,45; P=0,3)⁽¹²⁾.

Ud fra den udvalgte litteratur blev der ikke identificeret evidens for de to outcomes *tremor* og *mortalitet*.

Kontraindikationer

Ingen relevante.

Interaktioner

Samtidigt brug af β -blokkere kan svække virkningen af SABA.

Længerevarende behandling med ipratropium sammen med andre lægemidler med antikolinerg effekt (fx spasmolytika, antihistaminer, LAMA) er ikke undersøgt og kan derfor ikke anbefales.

Man skal være opmærksom på, at antikolinerge bivirkninger kan forstærkes ved samtidig brug af andre antikolinerge lægemidler.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Hvis patienten har tidligere gode erfaringer med dette lægemiddel eller med det bestemte device, kan det være et argument for at vælge dette igen.

Sammenfatning og rekommandationer

Fenoterol/ipratropium rekommanderes ikke til vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astma-komponent.

Sammenlignet med SABA alene har SABA/SAMA ingen fordele. Den identificerede litteratur har været yderst sparsom i forhold til at finde studier, der undersøger effekten af SABA/SAMA-kombinationen. Det har medført, at det er et meget spinkelt evidensgrundlag at lave en vurdering på.

Korttidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonist i kombination med korttidsvirkende antikolinergikum (SABA/SAMA)		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentarer
Ikke rekommanderet		
Fenoterol/ipratropium inhalationsspray	50 μ g/20 μ g efter behov	Patienter, der har brug for vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astma-komponent, bør behandles med LABA og/eller LAMA. Der er sparsom evidens for gavnlig effekt af SAMA.

Langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (LABA)

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Formoterol inhalationspulver (device: Turbuhaler)	9 µg 2 gange dagligt
Formoterol inhalationsspray	12 µg 2 gange dagligt
Formoterol inhalationspulver (device: Aerolizer/Easyhaler)	12 µg 2 gange dagligt
Indacaterol inhalationspulver (device: Breezhaler)	150 µg 1 gang dagligt
Olodaterol inhalationsspray (device: Respimat)	2 x 2,5 µg 1 gang dagligt
Salmeterol inhalationsspray	2 x 25 µg 2 gange dagligt
Salmeterol inhalationspulver (device: Diskos)	50 µg 2 gange dagligt

Virkningsmekanisme

Dette baggrundsnotat omfatter de langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister (LABA) til inhalation salmeterol, formoterol, indacaterol og olodaterol. LABA afslapper glat muskulatur i bronkierne og øger mukociliær clearance⁽⁷⁾. De langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister har de samme virkningsmekanismer som de korttidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister, men med en virkningsvarighed på over 12 timer. Salmeterol og formoterol doseres to gange dagligt, mens indacaterol og olodaterol doseres én gang dagligt.

Evidensgennemgang

Fra den systematiske litteratursøgning blev der udvalgt to Cochrane-reviews^(15,16), seks metaanalyser eller indirekte sammenligninger⁽¹⁷⁻²²⁾ og tre systematiske reviews^(12,23,24).

Effekt

Lungefunktion:

Forskellen på FEV₁ ved behandling med hhv. formoterol, indacaterol og salmeterol sammenlignet med placebo var på 54-115 ml (formoterol 54 ml [95% CI 13-94 ml], indacaterol 101 ml [95% CI 72-127 ml], salmeterol 115 ml [95% CI 73-131 ml])⁽¹⁶⁾. Der er ingen statistisk signifikant forskel i effekten på through FEV₁ mellem olodaterol og indacaterol ifølge en indirekte sammenligning (mean difference 20 ml; 95% CI -36 ml til 77 ml)⁽¹⁷⁾. Indirekte sammenligninger af formoterol, salmeterol og indacaterols effekt på FEV₁ viste ingen klinisk relevant forskel mellem de tre lægemidler⁽¹⁸⁾. Ved indacaterol vs. salmeterol var forskellen på 72 ml (95% CI 42-102 ml) til indacaterols fordel; indacaterol vs. formoterol var forskellen på 93 ml (95% CI 42-143 ml) til indacaterols fordel; ved salmeterol vs. formoterol var forskellen på 21 ml (95% CI -28 til 70 ml) til salmeterols fordel⁽¹⁸⁾, men forskellene mellem LABA'erne blev ikke vurderet klinisk relevante.

Livskvalitet:

Forskellen på livskvalitetsskalaen SGRQ af behandling med hhv. formoterol, indacaterol og salmeterol sammenlignet med placebo var statistisk signifikant, men er ikke vurderet at være

klinisk relevant (formoterol -1,20 enheder [95% CI -2,1 til -0,3], indacaterol -3,7 enheder [95% CI -4,0 til -1,9], salmeterol -2,3 enheder [95% CI -3,0 til -1,4])⁽¹⁶⁾.

Der er ingen statistisk signifikant forskel i effekten på SGRQ mellem olodaterol og indacaterol ifølge en indirekte statistisk sammenligning (mean difference 1,8 enheder; 95% CI -2,0 til 4,4)⁽¹⁷⁾. Ifølge et systematisk review er der ingen statistisk signifikant forskel i effekten på SGRQ mellem indacaterol og salmeterol (mean difference -1,0 enhed; SE 1,48; 95% CI -3,87 til 1,87)⁽²³⁾.

Indirekte statistiske sammenligninger af effekten af formoterol, salmeterol og indacaterol på SGRQ viste ingen klinisk relevant forskel mellem de tre lægemidler⁽¹⁸⁾. Ved indacaterol vs. salmeterol var forskellen på -2,6 enheder (95% CI -4,0 til -1,0) til indacaterols fordel; indacaterol vs. formoterol var forskellen på -1,3 enheder (95% CI -3,6 til 1,0) til indacaterols fordel; ved salmeterol vs. formoterol var forskellen på 1,3 enheder (95% CI -0,9 til 3,4) til formoterols fordel⁽¹⁸⁾.

Symptomer:

Der er ingen statistisk signifikant forskel i effekten på TDI mellem indacaterol og olodaterol ifølge en indirekte statistisk sammenligning (mean difference 0,7 enhed; 95% CI -2,7 til 4,1)⁽¹⁷⁾.

Der ikke er statistisk signifikant forskel på effekten på TDI mellem indacaterol og salmeterol (mean difference 0,01 enhed; SE 0,42; 95% CI -0,80 til 0,82)⁽²³⁾.

Indirekte sammenligninger af effekten af formoterol, salmeterol og indacaterol på TDI viste ingen klinisk relevant forskel mellem de tre lægemidler⁽¹⁸⁾. Ved indacaterol vs. salmeterol var forskellen på 0,3 enheder (95% CI -0,1 til 0,6) til indacaterols fordel; indacaterol vs. formoterol var forskellen på 0,3 enhed (95% CI -0,2 til 0,8) til indacaterols fordel; ved salmeterol vs. formoterol var forskellen på 0,0 enheder (95% CI -0,5 til 0,5), det vil sige ingen forskel⁽¹⁸⁾.

Eksacerbationer:

Et Cochrane-review viser, at der ikke er statistisk signifikant effekt på antal eksacerbationer ved brug af formoterol (OR 0,87; 95% CI 0,73-1,04) eller salmeterol (OR 0,90; 95% CI 0,69-1,16) sammenlignet med placebo⁽¹⁵⁾. Et nyere systematisk review har dog fundet, at salmeterol har en statistisk signifikant beskyttende effekt mod eksacerbationer sammenlignet med placebo (OR 0,79; 95% CI 0,64 til 0,97) samt, at indacaterol har ikke en statistisk signifikant forebyggende effekt på eksacerbationer sammenlignet med placebo (OR 0,78; 95% CI 0,61-1,00)⁽¹⁹⁾. En meta-analyse finder, at LABA som samlet lægemiddelgruppe reducerer sandsynligheden for eksacerbationer statistisk signifikant sammenlignet med placebo (OR 0,81; 95% CI 0,75-0,88)⁽²⁰⁾. Subgruppeanalyserne indikerer, at der ikke er forskel mellem salmeterol (OR 0,79, 95% CI 0,70-0,90), formoterol (OR 0,83, 95% CI 0,73-0,96) og indacaterol (0,82, 95% CI 0,69-0,97), når det drejer sig om at forebygge eksacerbationer i forhold til placebo⁽²⁰⁾. Evidensen peger således i forskellige retninger.

Der er ingen statistisk signifikant forskel mellem olodaterol og indacaterol i andelen af patienter med exacerbationer ifølge en indirekte sammenligning (RR 1,0, 95% CI 0,8-1,4)⁽¹⁷⁾.

Bivirkninger

Alvorlige utilsigtede hændelser:

Der er ikke statistisk signifikant forskel på risikoen for alvorlige utilsigtede hændelser ved brug af formoterol (OR 1,20; 95% CI 0,99-1,45) og salmeterol (OR 0,93, 95% CI 0,78-1,10) sammenlignet med placebo⁽¹⁵⁾.

Der er ikke signifikant forskel på risikoen for alvorlige utilsigtede hændelser mellem indacaterol og salmeterol (risk ratio 1,07; 95% CI 0,95-1,20)⁽²⁴⁾.

Mortalitet:

Der er ikke en statistisk signifikant reduktion af dødelighed, når man ser på den samlede gruppe af LABA'er sammenlignet med placebo (risk reduction 1,6%; 95% CI 0,8 til 2,4) (8400 mennesker med KOL, 4,9% døde i gruppen med brug af LABA, 6,5% døde i placebogruppen)⁽¹²⁾.

Der er ikke er statistisk signifikant større sandsynlighed for at dø (all-cause mortality) ved behandling med formoterol (OR 1,41; 95% CI 0,87-2,30; 39 mennesker døde i formoterol-gruppen med 3.263 deltagere [1,2%], 27 mennesker døde i placebogruppen med 3.080 deltagere [0,9%]) eller salmeterol (OR 0,83; 95% CI 0,69-1,01; 214 mennesker døde i salmeterol-gruppen med 3.546 deltagere [6,0%], 251 mennesker døde i placebogruppen med 3.575 deltagere [7,0%]) sammenlignet med placebo⁽¹⁵⁾.

Der er en statistisk signifikant forebyggende effekt af indacaterol på mortalitet (all-cause mortality) sammenlignet med placebo i en indirekte statistisk sammenligning (random effects, hazard ratio 0,29; 95% CI 0,08-0,89, *absolutte tal ikke rapporteret*)⁽²²⁾.

Resultaterne fra et systematisk review med resultater fra 24 RCT'er viste, at der var en statistisk signifikant lavere risiko for at dø af kardiovaskulære events ved brug af LABA sammenlignet med placebo (RR 0,65; 95% CI 0,50 til 0,86) (12.291 mennesker med KOL i LABA-gruppen, hvor 86 døde (0,7%), 9.011 mennesker med KOL i placebogruppen, hvor 116 døde (1,3%))⁽²¹⁾. Subgruppeanalyserne af de enkelte lægemidler viste, at salmeterol skilte sig ud ved at have en statistisk signifikant forebyggende effekt på kardiovaskulær død (RR 0,64; 95% CI 0,46-0,90; 53 i salmeterol-gruppen med 3.313 deltagere (1,6%) og 83 i placebogruppen med 3.294 deltagere (2,5%)). For de øvrige var reduktionen ikke statistisk signifikante: formoterol (RR 0,84; 95% CI 0,39-1,84; 12 i formoterol-gruppen med 2.392 deltagere (0,5%), 12 i placebogruppen med 1.814 deltagere (0,7%)), indacaterol (RR 0,56; 95% CI 0,22-1,42; 7 i indacaterol-gruppen med 3.164 (0,2%) deltagere, 8 i placebogruppen med 1.906 deltagere (0,4%)) og olodaterol (0,45; 95% CI 0,19-1,11; 8 i olodaterol-gruppen med 1.759 deltagere (0,5%), 9 i placebogruppen med 885 deltagere (1,0%))⁽²¹⁾. Trods disse fund fandt specialistgruppen ikke grundlag for at fremhæve salmeterol frem for de øvrige, da samtlige individuelle estimer for de øvrige LABA'er pegede i samme retning med overlappende konfidensintervaller.

Relevante kontraindikationer

Ingen relevante kontraindikationer.

Relevante interaktioner

Ingen relevante interaktioner.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Det er vanskeligt i praksis at se bort fra adhærens og problemer med at skifte og bruge forskellige devices, og for den enkelte patient kan valget af device være afgørende. Hvis patienten har god erfaring med et bestemt device, kan det være et argument for at vælge dette igen. Der kan ligeledes være forskellige præferencer i forhold til, hvor mange gange lægemidlet skal doseres.

Sammenfatning og rekommandationer

Formoterol, indacaterol, olodaterol og salmeterol vurderes som ligeværdige i behandlingen af KOL i forhold til effekt og bivirkninger og alle rekommanderes.

Specialistgruppen vurderer, at der ikke er nogen veldokumenteret forskel i effekt eller bivirkninger mellem de fire præparater. Den udvalgte litteratur, der danner grundlag for dette baggrundsnotat, viser små forskelle mellem nogle af de fire præparater. Den væsentligste forskel, der kan trækkes frem, er, at det ikke kan udelukkes, at der kan være en bedre effekt af salmeterol og indacaterol på mortalitet end formoterol og olodaterol. Specialistgruppen mener dog ikke, at der er tilstrækkelig grundlag for at differentiere mellem lægemidlerne, da der blandt andet mangler direkte sammenlignende studier (head-to-head-studier) for flere outcomes.

Langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (LABA)			
Lægemiddel	Device	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet			
Formoterol inhalationspulver	Turbuhaler	9 µg 2 gange dagligt	
Formoterol inhalationsspray		12 µg 2 gange dagligt	
Formoterol inhalationspulver	Aerolizer/Easyhaler	12 µg 2 gange dagligt	
Indacaterol inhalationspulver	Breezhaler	150 µg 1 gang dagligt	
Olodaterol inhalationsspray	Respimat	2 x 2,5 µg 1 gang dagligt	
Salmeterol inhalationsspray		2 x 25 µg 2 gange dagligt	
Salmeterol inhalationspulver	Diskos	50 µg 2 gange dagligt	

Langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA)

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Tiotropium Inhalationsvæske (device: Respimat)	2 x 2,5 µg 1 gang dagligt
Tiotropium Inhalationspulver (device: Zonda)	10 µg 1 gang dagligt
Tiotropium Inhalationspulver (device: Handihaler)	18 µg 1 gang dagligt
Acclidinium Inhalationspulver (device: Genuair)	322 µg 2 gang dagligt
Glycopyrronium Inhalationspulver (device: Breezhaler)	50 µg 1 gang dagligt
Umeclidinium Inhalationspulver (device: Ellipta)	55 µg 1 gang dagligt

Virkningsmekanisme

Langtidsvirkende antikolinergika (LAMA) til inhalation omfatter i dette baggrundsnotat tiotropium 5 µg, tiotropium 10 µg, tiotropium 18 µg, aclidinium, glycopyrronium og umeclidinium. LAMA virker ved at udvide bronkierne og nedsætte kirtelsekretionen⁽⁷⁾. Tiotropium, glycopyrronium og umeclidinium doseres en gang dagligt, mens aclidinium doseres to gange dagligt.

Evidensgennemgang

Ved den systematiske litteratursøgning blev der udvalgt to Cochrane-reviews^(16,25), fem meta-analyser/indirekte sammenligninger^(18,19,26-28), og et systematisk review⁽²⁹⁾.

Der er i den udvalgte litteratur ikke identificeret evidens vedrørende tiotropium 10 µg. Da tiotropium 10 µg og tiotropium 18 µg er direkte sammenlignelige, fordi leveret dosis for begge er 10 µg, er evidensen for tiotropium 18 µg anvendt i vurderingen af begge.

Effekt

Lungefunktion:

Et Cochrane-review viser, at forskellen på through FEV₁ af tiotropium (5 µg og 10/18 µg), aclidinium og glycopyrronium sammenlignet med placebo var på 102-111 ml (tiotropium 5 µg: 111 ml [95% CI 74 til 145] og 10/18 µg: 107 ml [95% CI 83 til 130]; aclidinium: 109 ml [95% CI 45 til 168]; glycopyrronium: 102 ml [95% CI 68-133])⁽¹⁶⁾.

Indirekte statistiske sammenligninger mellem LAMA-præparater finder ingen klinisk relevante forskelle i effekten på through FEV₁ efter mindst 12 ugers behandlingstid⁽²⁶⁾. Aclidinium vs. tiotropium -13 ml (95% CI -39 til 14); glycopyrronium vs. tiotropium 3 ml (95% CI -8 til 14); umeclidinium vs. tiotropium 23 ml (95% CI -12 til 57); glycopyrronium vs. aclidinium 16 ml (95% CI -12 til 43); umeclidinium vs. aclidinium 35 ml (95% CI -5 til 76); umeclidinium vs. glycopyrronium 20 ml (95% CI -15 til 54)⁽²⁶⁾.

Tiotropium 10/18 µg vs. tiotropium 5 µg finder ikke statistisk signifikant forskel i effekten på through FEV₁ efter 6 måneders behandlingstid (3 ml; 95% CI -29 til 36)⁽¹⁸⁾.

Livskvalitet:

Et Cochrane-review viser, at forskellen på livskvalitetsskalaen SGRQ af tiotropium (5 µg og 10/18 µg), aclidinium og glycopyrronium sammenlignet med placebo var på -2,8 til -4,6 enheder (tiotropium 5 µg: -2,4 enheder [95% CI -3,2 til -1,6] og tiotropium 10/18 µg: -2,7 enheder [95% CI -3,3 til -2,0], aclidinium: -4,6 enheder [95% CI -6,9 til -2,2], glycopyrronium: -2,8 enheder [95% CI -3,7 til -1,9])⁽¹⁶⁾.

Umeclidinium opnår ikke statistisk signifikant forskel på SGRQ sammenlignet med placebo i en metaanalyse (-2,3 enheder; 95% CI -4,6 til 0,1)⁽²⁷⁾.

Indirekte statistiske sammenligninger mellem LAMA-præparater finder kun en statistisk signifikant forskel i effekten på livskvalitet målt ved SGRQ-skalaen efter mindst 24 ugers behandlingstid: glycopyrronium vs. tiotropium -0,71 enheder (95% CI -1,28 til -1,15) til glycopyrroniums fordel⁽²⁶⁾. Resultatet kan dog ikke betegnes som klinisk relevant. Aclidinium vs. tiotropium -2,17 enheder (95% CI -4,38 til 0,03); umeclidinium vs. tiotropium -2,26 enheder (95% CI -4,68 til 0,17); glycopyrronium vs. aclidinium 1,46 enheder (95% CI -0,80 til 3,73); umeclidinium vs. aclidinium -0,09 enheder (95% CI -3,29 til 3,13); umeclidinium vs. glycopyrronium -1,55 enheder (95% CI -4,02 til 0,93)⁽²⁶⁾.

En anden metaanalyse med indirekte statistiske sammenligninger af LAMA-præparater finder ligeledes ikke statistisk signifikante forskelle i effekten på livskvalitet målt ved SGRQ efter 6 måneders behandlingstid⁽¹⁸⁾. Tiotropium 10/18 µg vs. tiotropium 5 µg -0,4 enheder (95% CI -2,0 til 1,2); tiotropium 10/18 µg vs. glycopyrronium 0,6 enheder (95% CI -0,9 til 2,0); tiotropium 5 µg vs. glycopyrronium 1,0 enheder (95% CI -1,0 til 2,9)⁽¹⁸⁾.

Symptomer:

Indirekte statistiske sammenligninger mellem LAMA-præparater finder ingen statistisk signifikante forskelle i effekten på symptomer målt ved TDI efter mindst 24 ugers behandlingstid i en analyse fra 2015⁽²⁶⁾. Aclidinium vs. tiotropium 0,2 enheder (95% CI -0,4 til 0,8); glycopyrronium vs. tiotropium 0,2 enheder (95% CI 0,03 til 0,4); umeclidinium vs. tiotropium 0,2 (95% CI -0,4 til 0,7); glycopyrronium vs. aclidinium 0,01 enheder (95% CI -0,6 til 0,6); umeclidinium vs. aclidinium 0,00 enheder (95% CI -0,8 til 0,8); umeclidinium vs. glycopyrronium -0,01 enheder (95% CI -0,6 til 0,6)⁽²⁶⁾.

En anden metaanalyse med indirekte statistiske sammenligninger af LAMA-præparater finder ligeledes ikke statistisk signifikante forskelle i effekten på symptomer målt ved TDI efter 6 måneders behandlingstid⁽¹⁸⁾. Tiotropium 10/18 µg vs. glycopyrronium 0,1 enheder (95% CI -0,3 til 0,4)⁽¹⁸⁾.

En metaanalyse fra 2016 viser, at umeclidinium ikke opnår en statistisk signifikant forskel på TDI sammenlignet med placebo (0,6 enheder; 95% CI -0,2 til 1,4)⁽²⁷⁾.

Eksacerbationer:

Umeclidinium er ikke statistisk signifikant mere effektivt til at forebygge eksacerbationer end placebo, viser en metaanalyse (RR 0,80; 95% CI 0,37-1,71)⁽²⁷⁾.

Et Cochrane-review viser ingen statistisk signifikant forskel mellem aclidinium og tiotropium i sandsynligheden for eksacerbationer (OR 2,64, 95% CI 0,31-22,18)⁽²⁵⁾. Et systematisk review

viser, at der ikke er statistisk signifikante forskelle i den årlige hyppighed af moderate til svære eksacerbationer mellem tiotropium og glycopyrronium (0,93 vs 0,95)⁽²⁹⁾.

En metaanalyse, der undersøgte risikoen for eksacerbationer efter mindst 6 måneders behandling med et LAMA-præparat viser følgende: Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem tiotropium 5 µg og tiotropium 10/18 µg (HR 1,05; 95% CI 0,81-1,39); aclidinium og tiotropium 10/18 µg (HR 0,40; 95% CI 0,15-1,02); glycopyrronium og tiotropium 10/18 µg (HR 1,11; 95% CI 0,78-1,54)⁽²⁸⁾. Der blev fundet statistisk signifikant forskel mellem aclidinium og tiotropium 5 µg (HR 0,38; 95% CI 0,14-0,99), hvor aclidinium er mere effektivt til at forebygge eksacerbationer end tiotropium 5 µg⁽²⁸⁾. Der blev ligeledes fundet statistisk signifikant forskel mellem glycopyrronium og aclidinium (HR 2,76; 95% CI 1,02-7,54), hvor aclidinium er mere effektivt til at forebygge eksacerbationer end glycopyrronium⁽²⁸⁾. Der var derimod ikke statistisk signifikant forskel mellem glycopyrronium og tiotropium 5 µg (HR 1,06; 95% CI 0,67-1,57)⁽²⁸⁾.

Bivirkninger

Alvorlige utilsigtede hændelser:

Et Cochrane-review viser ingen statistisk signifikant forskel mellem aclidinium og tiotropium i risikoen for alvorlige utilsigtede hændelser (OR 0,67; 95% CI 0,17-2,65)⁽²⁵⁾.

Mortalitet:

Indirekte statistiske sammenligninger i en metaanalyse finder ingen statistisk signifikant øget risiko for død (overall mortality) ved brug af aclidinium sammenlignet med placebo (OR 0,74; 95% CI 0,31-1,72)⁽¹⁹⁾. Det samme er gældende for glycopyrronium (OR 0,75; 95% CI 0,45-1,25), tiotropium 10/18 µg (OR 0,96; 95% CI 0,82-1,13), tiotropium 5 µg (OR 0,97; 95% CI 0,74-1,28) og umeclidinium (OR 1,13; 95% CI 0,27-4,68)⁽¹⁹⁾. Sammenligninger mellem lægemidlerne viste ligeledes ingen statistisk signifikante forskelle: glycopyrronium vs. aclidinium (OR 1,02; 95% CI 0,38-2,75), tiotropium 10/18 µg vs. aclidinium (OR 1,31; 95% CI 0,55-3,11), tiotropium 5 µg vs. aclidinium (OR 1,32; 95% CI 0,54-3,22), umeclidinium vs. aclidinium (OR 1,54; 95% CI 0,29-8,04)⁽¹⁹⁾.

Relevante kontraindikationer

Ingen relevante kontraindikationer.

Relevante interaktioner

Kombination med andre antikolinerge lægemidler kan forstærke de antikolinerge bivirkninger ved LAMA. Patienter, der regelmæssigt anvender andre antikolinerge lægemidler, bør om muligt have disse seponeret af hensyn til antikolinerge bivirkninger. Hvis det ikke er muligt at seponere, skal de anvendes med forsigtighed⁽³⁰⁾.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Det er vanskeligt i praksis at se bort fra adhærens og problemer med at skifte og bruge forskellige devices, og for den enkelte patient kan valget af device være afgørende. Hvis patienten har god erfaring med et bestemt device, kan det være et argument for at vælge dette igen. Der kan ligeledes være forskellige præferencer i forhold til, hvor mange gange lægemidlet skal doseres.

Sammenfatning og rekommandationer

Tiotropium, aclidinium, glycopyrronium og umeclidinium vurderes af specialistgruppen som ligeværdige i forhold til effekt og bivirkninger og rekommanderes alle sammen.

Specialistgruppen vurderer, at der ikke er nogen veldokumenteret forskel i effekt eller bivirkninger mellem de fire lægemidler. Den identificerede litteratur, der danner grundlag for dette baggrundsnotat, viser små forskelle mellem nogle af de fire lægemidler. Den væsentligste forskel, der kan trækkes frem, er, at det ikke kan udelukkes, at aclidinium muligvis er bedre til at forebygge eksacerbationer end tiotropium 5 µg og glycopyrronium. Specialistgruppen mener ikke, at der er tilstrækkeligt grundlag til at differentiere mellem lægemidlerne. Det skal bemærkes, at der for flere outcomes mangler sammenligninger med placebo og mellem nogle af lægemidlerne.

Langtidsvirkende antikolinergika (LAMA)			
Lægemiddel	Device	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet			
Tiotropium inhalationsvæske	Respimat	2 x 2,5 µg 1 gang dagligt	
Tiotropium inhalationspulver	Zonda	10 µg 1 gang dagligt	
Tiotropium inhalationspulver	Handihaler	18 µg 1 gang dagligt	
Aclidinium inhalationspulver	Genuair	322 µg 2 gange dagligt	
Glycopyrronium inhalationspulver	Breezhaler	50 µg 1 gang dagligt	
Umeclidinium inhalationspulver	Ellipta	55 µg 1 gang dagligt	

Langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonist i kombination med langtidsvirkende antikolinergikum (LABA/LAMA)

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Tiotropium/olodaterol Inhalationsvæske (device: Respimat)	2 x 2,5 µg/2,5 µg 1 gang dagligt
Acclidinium/formoterol Inhalationspulver (device: Genuair)	340 µg/12 µg 2 gange dagligt
Umeclidinium/vilanterol Inhalationspulver (device: Ellipta)	55 µg/22 µg 1 gang dagligt
Glycopyrronium/indacaterol Inhalationspulver (device: Brezhaler)	43 µg/85 µg 1 gang dagligt

Virkningsmekanisme

Kombinationspræparater med langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister (LABA) og langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA) omfatter i dette baggrundsnotat tiotropium/olodaterol, acclidinium/formoterol, umeclidinium/vilanterol og glycopyrronium/indacaterol. De langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister har de samme virkninger som de korttidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister, men med en virkningsvarighed på over 12 timer, og LAMA'erne virker ved at udvide bronkierne og nedsætte kirtelsekretionen⁽⁷⁾.

Evidensgennemgang

I den systematiske litteratursøgning blev der udvalgt tre metaanalyser/indirekte sammenligninger^(19,31,32).

Effekt

Lungefunktion:

Indirekte sammenligninger i et systematisk review viser, at ændringen i FEV₁ fra baseline til follow-up 6 måneder senere for acclidinium/formoterol er 83-95 ml (SE 12 ml), mens det for placebo er -35 til -61 ml (SE 12 ml)⁽³¹⁾. Ændringen fra baseline til follow-up 6 måneder senere for umeclidinium/vilanterol er 170-210 ml (SE 12-13 ml), men det for placebo er -30 til 4 ml (15-16 ml)⁽³¹⁾. Ændringen for baseline til follow-up 6-12 måneder senere for glycopyrronium/indacaterol er 170-180 ml (SE 25-42 ml), mens det for placebo er -70 ml (SE 60 ml)⁽³¹⁾. Ændringen fra baseline til follow-up 3-6 måneder senere for tiotropium/olodaterol er 130-185 ml (SE 6-9 ml), data på placebo er ikke rapporteret⁽³¹⁾.

Indirekte sammenligninger i et systematisk review viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel i ændringen af FEV₁ for umeclidinium/vilanterol og glycopyrronium/indacaterol efter 24 ugers follow-up (through FEV₁ 14 ml; 95% CI -14 ml til 42 ml) (12 ugers follow-up: 9 ml; 95% CI -17 ml til 36 ml)⁽³²⁾.

Livskvalitet:

Indirekte sammenligninger i et systematisk review viser, at ændringen for SGRQ ved 6 måneder for acclidinium/formoterol er -6,6 til -7,2 enheder (SE 0,7 enheder), mens det for placebo er -2,2 til -6,5 enheder (SE 0,7-1,0 enheder)⁽³¹⁾. Ændringen fra baseline til follow-up 6 måneder senere for umeclidinium/vilanterol er -7,4 til -8,1 enheder (SE 0,7-0,8 enheder), mens det for placebo er -2,6 til -3,8 enheder (SE 0,9-1,0 enheder)⁽³¹⁾. Ændringen for baseline til follow-up 6 måneder senere for glycopyrronium/indacaterol er -9,6 til -9,8 enheder (SE 1,0-1,1 enheder), mens det for placebo er -6,1 enheder (SE 1,5 enheder)⁽³¹⁾. Ændringen fra baseline til follow-up 3 måneder senere for tiotropium/olodaterol er -6,5 enheder (SE 0,5 enheder), data på placebo er ikke rapporteret⁽³¹⁾.

Indirekte sammenligninger i et systematisk review, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem umeclidinium/vilanterol og glycopyrronium/indacaterol efter 12 ugers follow-up på livskvalitetsskalaen SGRQ (1,2 enheder; 95% CI -0,8 til 3,2 enheder)⁽³²⁾.

Symptomer:

Indirekte sammenligninger i et systematisk review viser, at ændringen for TDI fra baseline til follow-up 6 måneder senere for acclidinium/formoterol er 2,0-2,5 enheder (SE 0,1-0,2 enheder), mens det for placebo er 0,6-1,2 enheder (SE 0,2-0,2 enheder)⁽³¹⁾. Ændringen fra baseline til follow-up 6 måneder senere for umeclidinium/vilanterol er 1,8-2,4 enheder (SE 0,2-0,2 enheder), mens det for placebo er 0,8-1,2 enheder (SE 0,2 enheder)⁽³¹⁾. Ændringen for baseline til follow-up 3-6 måneder senere for glycopyrronium/indacaterol er 2,5-2,7 enheder (SE 0,1-0,2 enheder), mens det for placebo er 1,6 enheder (SE 0,2)⁽³¹⁾. Ændringen fra baseline til follow-up 6 måneder senere for tiotropium/olodaterol er 2,0 enheder (SE 0,1 enheder), data på placebo er ikke rapporteret⁽³¹⁾.

Indirekte sammenligninger i et systematisk review viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem umeclidinium/vilanterol og glycopyrronium/indacaterol efter 12 ugers follow-up på symptomer målt ved TDI (-0,1 enhed; 95% CI -0,6 til 0,4)⁽³²⁾.

Eksacerbationer:

Indirekte sammenligninger i et systematisk review, der undersøgte risikoen for eksacerbationer i løbet af et år, viser, at der er statistisk signifikant færre eksacerbationer ved brug af glycopyrronium/indacaterol i forhold til placebo (OR 0,48; 95% CI 0,36-0,64)⁽¹⁹⁾.

Evidensgennemgangen for enkeltstofferne i LABA- og LAMA-grupperne viser små forskelle mellem de enkelte stoffer. Specialistgruppen mener ikke, at der er tilstrækkeligt grundlag til at differentiere mellem lægemidlerne. Bemærk, at der også for enkeltstofferne mangler evidens på flere af sammenligningerne for outcomet *eksacerbationer*.

Bivirkninger*Mortalitet:*

Indirekte sammenligninger i et systematisk review, der undersøgte risikoen for død, viser, at der ikke er en øget risiko for død ved brug af glycopyrronium/indacaterol (OR 0,85; 95% CI 0,49-1,47) eller umeclidinium/vilanterol (OR 1,29; 95% CI 0,39-4,25) sammenlignet med placebo⁽¹⁹⁾. Det blev samtidigt vist, at der ikke er statistisk signifikant forskel på risikoen for død mellem umeclidinium/vilanterol og glycopyrronium/indacaterol (OR 1,51; 95% CI 0,41-5,57)⁽¹⁹⁾.

Evidensgennemgangen for enkeltstofferne viser, at der ikke er statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlerne i LAMA-gruppen. Den væsentligste forskel i LABA-gruppen, der kan trækkes frem, er, at det ikke kan udelukkes, at der kan være en bedre effekt af indacaterol på mortalitet end formoterol og olodaterol. Specialistgruppen mener dog ikke, at der er tilstrækkelig grundlag for at differentiere mellem lægemidlerne, da der blandt andet mangler direkte sammenlignende studier (head-to-head-studier).

Relevante kontraindikationer

LABA: Ingen relevante kontraindikationer.

LAMA: Ingen relevante kontraindikationer.

Relevante interaktioner

LABA: Ingen relevante interaktioner.

LAMA: Kombination med andre antikolinerge lægemidler kan potentielt øge de antikolinerge bivirkninger ved LAMA. Patienter, der regelmæssigt anvender andre antikolinerge lægemidler, bør om muligt have disse seponeret af hensyn til antikolinerge bivirkninger. Hvis det ikke er muligt at seponere, skal de anvendes med forsigtighed⁽³⁰⁾.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Det er vanskeligt i praksis at se bort fra adhærens og problemer med at skifte og bruge forskellige devices, og for den enkelte patient kan valget af device være afgørende. Hvis patienten har god erfaring med et bestemt device, kan det være et argument for at vælge dette igen. Der kan ligeledes være forskellige præferencer i forhold til, hvor mange gange lægemidlet skal doseres.

Sammenfatning og rekommandationer

Tiotropium/olodaterol, aclidinium/formoterol, umeclidinium/vilanterol og glycopyrronium/indacaterol vurderes af specialistgruppen som ligeværdige i forhold til effekt og bivirkninger og rekommanderes alle sammen.

Den identificerede litteratur har været sparsom i forhold til at finde studier, der undersøger effekten af LABA/LAMA-kombinationen. Det har medført, at det er et spinkelt evidensgrundlag at lave en vurdering på, især på outcomes vedrørende bivirkninger og mortalitet. Evidensgrundlaget for enkeltstofpræparaterne er derfor taget med i vurderingen af kombinationspræparaterne.

Langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister i kombination med langtidsvirkende antikolinergika (LAMA/LABA)			
Lægemiddel	Device	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet			
Tiotropium/olodaterol inhalationsvæske	Respimat	2 x 2,5 µg/2,5 µg 1 gang dagligt	
Aclidinium/formoterol inhalationspulver	Genuair	340 µg/12 µg 2 gange dagligt	
Umeclidinium/vilanterol inhalationspulver	Ellipta	55 µg/22 µg 1 gang dagligt	
Glycopyrronium/indacaterol	Breezhaler	43 µg/85 µg 1 gang dagligt	

Glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister (ICS/LABA) til inhalation

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Fluticasonfuroat/vilanterol inhalationspulver (device: Ellipta)	92 µg/22 µg 1 gang dagligt (moderat dosis ICS)
Beclometason/formoterol inhalationsspray	2 x 100 µg/6 µg 2 gange dagligt (moderat dosis ICS)
Budesonid/formoterol inhalationsspray	2 x 160 µg/4,5 µg 2 gange daglig (moderat dosis ICS)
Budesonid/formoterol inhalationspulver (device: Easyhaler/Spiromax/Turbuhaler)	320 µg /9 µg 2 gange dagligt (moderat dosis ICS)
Fluticasonpropionat/salmeterol inhalationspulver (device: Diskus/Forspiro)	250 µg/50 µg 2 gange dagligt (moderat dosis ICS)
Fluticasonpropionat/salmeterol inhalationspulver (device: Diskus/Forspiro)	500 µg/50 µg 2 gange dagligt (høj dosis ICS)

Virkningsmekanisme

Kombinationspræparater med glukokortikoid (ICS) og langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister (LABA) til inhalation omfatter i dette baggrundsnotat beclometason/formoterol, budesonid/formoterol, fluticasonpropionat/salmeterol og fluticasonfuroat/vilanterol. ICS virker antiinflammatorisk, og LABA virker ved at afslappe glat muskulatur i bronkierne og øge mukociliær clearance⁽⁷⁾. Rekommandationerne er lavet med fokus på patienter i vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent med indikation for behandling med ICS og LABA (i fast kombination), som ikke tidligere har været i behandling med ICS.

Evidensgennemgang

I den systematiske litteratursøgning blev der udvalgt fire Cochrane-reviews^(16,33-35) og tre meta-analyser/indirekte sammenligninger⁽³⁶⁻³⁸⁾. Derudover er RADS' vejledning fra 2016⁽²⁾ og EMA's rapport om ICS til behandling af KOL fra 2016⁽³⁹⁾ blevet brugt til at besvare nogle outcomes.

Effekt

Lungefunktion:

Et Cochrane-review viser forskel i FEV₁ efter seks måneders brug af ICS/LABA sammenlignet med placebo: budesonid/formoterol 81 ml (95% CI 27-133 ml), budesonid/formoterol 73 ml (95% CI 29-117 ml), fluticasonpropionat/salmeterol (højdosering ICS) 152 ml (95% CI 104-198 ml)⁽¹⁶⁾.

En indirekte statistisk sammenligning fra 2015 viser forskel i FEV₁ af ICS/LABA sammenlignet med placebo: fluticasonfuroat/vilanterol 151 ml (95% CI 126-175 ml), fluticasonpropionat/salmeterol (højdosering) 128 ml (95% CI 110-146 ml), budesonid/formoterol 125 ml (95% CI 101-147 ml), beclometason/formoterol 119 ml (95% CI 70-167 ml)⁽³⁶⁾.

Et Cochrane-review viser ingen forskel på FEV₁ mellem fluticason/salmeterol og salmeterol (10 ml; 95% CI -20 ml til 30 ml)⁽³⁵⁾. Et andet Cochrane-review viser heller ingen forskel på FEV₁ mellem beclometason/formoterol og formoterol (50 ml; 95% CI 0,0-100 ml)⁽³³⁾.

RADS' vejledning vurderede et 12-ugers randomiseret studie, der sammenlignede beclometason/formoterol og fluticasonpropionat/salmeterol (højdosering)^(2,40). Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i effekten på FEV₁ (-6 ml; CI -78 til 66 ml; P=0,87)^(2,40). Der blev ligeledes vurderet et (andet) 12-ugers randomiseret studie, der sammenlignede fluticasonfuroat/vilanterol og fluticasonpropionat/salmeterol (højdosering)^(2,41). Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i effekten på FEV₁ (22 ml; P=0,30)^(2,41).

Livskvalitet:

Et Cochrane-review viser forskellen på livskvalitetsskalaen SGRQ efter seks måneders brug af ICS/LABA sammenlignet med placebo: budesonid/formoterol -3,31 enheder (95% CI -4,39 til -2,22), fluticasonpropionat/salmeterol (højdosering) -4,36 enheder (95% CI -5,60 til -3,12)⁽¹⁶⁾.

En indirekte statistisk sammenligning viser forskelle på livskvalitetsskalaen SGRQ af ICS/LABA sammenlignet med placebo: fluticasonfuroat/vilanterol -4,60 enheder (95% CI -7,36 til -1,80), fluticasonpropionat/salmeterol (højdosering) -3,28 enheder (95% CI -4,13 til -2,44), budesonid/formoterol -3,64 enheder (95% CI -4,65 til -2,61), beclometason/formoterol -3,23 enheder (95% CI -5,51 til -0,94)⁽³⁶⁾.

Et Cochrane-review viser, at kombinationen af fluticason/salmeterol giver en statistisk signifikant forbedret livskvalitet målt ved SGRQ sammenlignet med salmeterol alene, om end det ikke er en klinisk relevant forskel (-1,58 enheder; 95% CI -2,15 til -1,01)⁽³⁵⁾. Et andet Cochrane-review viser ingen statistisk signifikant forskel mellem beclometason/formoterol og formoterol (-0,85 enheder; 95% CI -3,32 til 1,62)⁽³³⁾.

RADS' vejledning vurderede et 12-ugers randomiseret studie, der sammenlignede beclometason/formoterol og fluticasonpropionat/salmeterol (højdosering)^(2,40). Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i effekten på SGRQ-scoren (P=0,08) (beclometason/formoterol: -5,9 enheder [95% CI -7,8 til -4,1]; fluticasonpropionat/salmeterol: -3,8 enheder [95% CI -5,7 til -1,9])^(2,40). Der blev ligeledes vurderet et (andet) 12-ugers randomiseret studie, der sammenlignede fluticasonfuroat/vilanterol og fluticasonpropionat/salmeterol (højdosering)^(2,41). Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i effekten på SGRQ-scoren (forskul på -1,3 enheder mellem grupperne; p-værdi og 95% CI ikke vist i artiklen). Fluticasonfuroat/vilanterol opnåede en klinisk relevant forskel på -4,3 enheder i forhold til fluticasonpropionat/salmeterol, der opnåede en forskel på -3,0 enheder^(2,41).

Symptomer:

Et Cochrane-review sammenligner fluticasonpropionat/salmeterol (moderat dosering) med placebo, hvor de finder, at der er statistisk signifikant forskel i forandringen i TDI-scoren fra baseline til follow-up (1,04 enhed, 95% CI 0,6-1,5)⁽³⁴⁾.

Et Cochrane-review viser ingen forskel på TDI mellem fluticason/salmeterol og salmeterol (0,61 enheder; 95% CI -0,47 til 1,68)⁽³⁵⁾. Et andet Cochrane-review viser ingen forskel på MRC mellem beclometason/formoterol og formoterol (-0,12; 95% CI -0,26 til 0,02)⁽³³⁾.

RADS' vejledning vurderede et 12-ugers randomiseret studie, der sammenlignede beclometason/formoterol og fluticasonpropionat/salmeterol (højdosering)^(2,40). Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i effekten på TDI-scoren (0,2 enheder; 95% CI -0,4 til 0,7; P=0,56) (beclometason/formoterol: 1,3 enheder [95% CI 0,9 til 1,8]; fluticasonpropionat/salmeterol: 1,2 enheder [95% CI 0,7 til 1,6])^(2,40).

Eksacerbationer:

Et Cochrane-review sammenligner fluticasonpropionat/salmeterol (højdosering) og budesonid/formoterol med placebo og finder, at både fluticasonpropionat/salmeterol (rate ratio 0,74; 95% CI 0,69-0,80) og budesonid/formoterol (rate ratio 0,71, 95% CI 0,62-0,81) er statistisk signifikant bedre til at forebygge eksacerbationer end placebo⁽³⁴⁾.

Indirekte statistiske sammenligninger af de fire ICS/LABA-kombinationer overfor placebo viser, at tre af dem havde en statistisk signifikant effekt på reducere af moderate-til-alvorlige eksacerbationer i forhold til placebo⁽³⁷⁾. Fluticasonfuroat/vilanterol (hazard ratio 0,72; 95% CI 0,59-0,89), fluticasonpropionat/salmeterol (moderat dosering) (hazard ratio 0,84; 95% CI 0,74-0,98), fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosering) (hazard ratio 0,76; 95% CI 0,69-0,85), budesonid/formoterol (hazard ratio 0,69; 95% CI 0,61-0,78) og budesonid/formoterol (hazard ratio 0,70; 95% CI 0,63-0,77) havde en statistisk signifikant positiv effekt på antallet af eksacerbationer i forhold til placebo, mens beclometason/formoterol ikke havde en statistisk signifikant effekt i forhold til placebo (hazard ratio 0,90; 95% CI 0,64-1,28)⁽³⁷⁾. Samme artikel viser resultater af analyser, hvor outcome var alvorlige eksacerbationer. Disse analyser viste ingen statistisk signifikant effekt af nogen af de fire ICS/LABA-kombinationer i forhold til placebo⁽³⁷⁾.

En anden indirekte sammenligning af de fire ICS/LABA-kombinationer viser en statistisk signifikant effekt på raten af årlige eksacerbationer af fluticasonpropionat/salmeterol (moderat dosering) (mean event rate ratio 0,60; 95% CI 0,49-0,73), fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosering) (mean event rate 0,66; 95% CI 0,56-0,79) og budesonid/formoterol (mean event rate 0,71; 95% CI 0,64-0,80) sammenlignet med placebo, mens der ikke var statistisk signifikant effekt af fluticasonfuroat/vilanterol (mean event rate 0,62; 95% CI 0,29-1,18) og beclometason/formoterol (mean event rate 0,75; 95% CI 0,54-1,00) sammenlignet med placebo⁽³⁶⁾.

Et Cochrane-review viser, at der er en statistisk signifikant lavere sandsynlighed for at få en eller flere eksacerbationer ved brug af fluticason/salmeterol end ved brug af salmeterol alene (OR 0,83; 95% CI 0,70-0,98). Der er derimod ikke færre hospitalsindlæggelser som følge af eksacerbation ved brug af fluticason/salmeterol sammenlignet med salmeterol alene (rate ratio 0,79; 95% CI 0,55-1,13)⁽³⁵⁾. Samme review viser, at der er en statistisk signifikant lavere eksacerbationsrate ved brug af både fluticason/salmeterol sammenlignet med salmeterol alene (rate ratio 0,77; 95% CI 0,66-0,89) og budesonid/formoterol sammenlignet med formoterol alene (rate ratio 0,73; 95% CI 0,64-0,83)⁽³⁵⁾.

Et Cochrane-review viser ingen forskel i forekomsten af mindst en eksacerbation mellem beclometason/formoterol og formoterol (OR 0,96; 95% CI 0,64-1,45)⁽³³⁾.

Indirekte sammenligninger viser sammenligninger mellem forskellige kombinationspræparater og en samlet gruppe af LABA'er i risikoen for moderate til alvorlige eksacerbationer. Der var statistisk signifikant bedre effekt af fluticasonfuroat/vilanterol i forhold til LABA (hazard ratio 0,77; 95% CI 0,63-0,93), fluticasonpropinoat/salmeterol (høj dosis) i forhold til LABA (hazard ratio 0,81; 0,67-0,81), budesonid/formoterol i forhold til LABA (hazard ratio 0,74; 95% CI 0,67-0,81)⁽³⁷⁾. Der var ikke statistisk signifikant forskel på beclometason/formoterol sammenlignet med LABA (hazard ratio 0,96; 95% CI 0,68-1,35)⁽³⁷⁾. Når effektmålet er alvorlige bivirkninger for ovenstående sammenligninger, er der ingen kombinationspræparater, der opnår statistisk signifikant forskel sammenlignet med LABA⁽³⁷⁾.

RADS' vejledning vurderede et stort observationelt studie (19.170 patient-years), der sammenlignede budesonid/formoterol (mean budesonide dose $568 \pm 235 \mu\text{g/day}$) og fluticasonpropionat/salmeterol (mean fluticasone dose $738 \pm 338 \mu\text{g/day}$)^(2,42). Studiet undersøgte, om der var forskel i eksacerbationsraterne mellem grupperne^(2,42). Der blev målt på indlæggelse, antal indlæggelsesdage, skadestuebesøg, brug af oral steroid, brug af antibiotika, samt et samlet mål for eksacerbationer. Der var statistisk signifikant forskel på grupperne på alle mål ($P=0,0003- <0,0001$). Rate-ratioen på det samlede mål for eksacerbationer var 0,74 (95% CI 0,69-0,79), hvor fluticasonpropionat/salmeterol var referencegruppen; det vil sige, at budesonid/formoterol var statistisk signifikant mere effektivt til at forebygge eksacerbationer end fluticasonpropionat/salmeterol⁽⁴²⁾.

Det er usikkert i hvor høj grad, at studierne har inkluderet patienter med astmakomponent. Inklusion af patienter med KOL med astmakomponent vil i så fald overestimere resultater i forhold til patientgruppen relevant for denne gennemgang. Det er dog specialistgruppens vurdering, at patienterne inkluderes, specielt i de ældre studier.

Bivirkninger

Pneumoni:

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) fra European Medicines Agency (EMA) gennemførte i 2016 en vurdering af risikoen for pneumoni ved brug af ICS⁽³⁹⁾. De vurderede evidens fra både RCT'er og observationelle studier. PRAC/EMA konkluderede, at evidensen viser, at der er en årsagssammenhæng mellem brug af ICS og risiko for pneumoni hos patienter med KOL, men at der ikke er grundlag til at differentiere mellem de forskellige lægemidler med ICS i forhold til risikoen for pneumoni. Der er noget evidens, der viser, at der kan være en dosis-respons-sammenhæng mellem risiko for pneumoni og højere doser af ICS. PRAC/EMA anser det for sandsynligt, at en højere dosis ICS kan forårsage en større grad af immunsuppression i lungerne og dermed føre til en højere risiko for pneumoni, men det er ikke blevet vist gennemgående på tværs af de vurderede studier⁽³⁹⁾.

Et systematisk review og meta-analyse fra 2016 baseret på RCT'er og observationelle studier har undersøgt sammenhængen mellem brug af ICS som samlet gruppe og pneumoni hos mennesker med KOL⁽³⁸⁾. Der blev kigget på ICS som monoterapi og i kombination med LABA. Alle fire kombinationer var med i meta-analyserne. Resultaterne fra både ved RCT'erne (risk ratio 1,61; 95% CI 1,35-1,93) og de observationelle studier (OR 1,89; 95% CI 1,39-2,58) viste, at der var statistisk signifikant øget risiko for pneumoni ved brug af ICS sammenlignet med placebo/kontrolgruppe, men at der ikke er statistisk signifikant forskel grupperne af lægemidler imellem⁽³⁸⁾.

Alvorlige utilsigtede hændelser:

Et Cochrane-review sammenligner fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) med placebo; de finder, at der ikke er statistisk signifikant flere alvorlige utilsigtede hændelser ved brug af fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) i forhold til placebo (OR 1,08; 95% CI 0,95-1,23)⁽³⁴⁾. Det samme er gældende ved brug af budesonid/formoterol i forhold til placebo (OR 1,17; 95% CI 0,95-1,45)⁽³⁴⁾.

Et andet Cochrane-review viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel på fluticason/salmeterol sammenlignet med salmeterol alene på forekomsten af alvorlige utilsigtede hændelser (OR 1,05; 95% CI 0,93-1,19)⁽³⁵⁾.

Mortalitet:

Et Cochrane-review sammenligner fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) og budesonid/formoterol med placebo og finder, at fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) har en statistisk signifikant effekt på dødelighed overfor placebo (OR 0,79; 95% CI 0,65-0,97), mens budesonid/formoterol ikke har en statistisk signifikant effekt på dødelighed overfor placebo (OR 1,05; 95% CI 0,57-1,93)⁽³⁴⁾.

Et andet Cochrane-review sammenligner fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) med salmeterol alene og budesonid/formoterol med formoterol alene og finder, at hverken fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) (OR 0,93; 95% CI 0,76-1,13) eller budesonid/formoterol (OR 1,03; 95% CI 0,40-2,67) er statistisk signifikant bedre til at forebygge død end de enkelte LABA'er alene⁽³⁵⁾.

Resultater fra et enkelt studie, der er med i et Cochrane-review, viser, at beclometason/formoterol ikke fører til statistisk signifikant flere dødsfald end formoterol alene (OR 7,48; 95% CI 0,47-120,00; 2 døde/236 deltagere i beclometason/formoterol-gruppen vs. 0 døde/238 deltagere i formoterol-gruppen)⁽³³⁾.

Et systematisk review og meta-analyse baseret på RCT'er og observationelle studier har undersøgt sammenhængen mellem brug af ICS som samlet gruppe og mortalitet (over-all mortality) hos mennesker med KOL⁽³⁸⁾. Der blev kigget på både ICS som monoterapi og i kombination med LABA. Alle fire kombinationer var med i meta-analyserne. Resultaterne fra RCT'erne (risk ratio 0,95; 95% CI 0,85-1,05) kunne ikke påvise en statistisk signifikant sammenhæng mellem brug af ICS og mortalitet, mens de observationelle studier (OR 0,79; 95% CI 0,65-0,97) viste, at der var en statistisk signifikant nedsat sandsynlighed for mortalitet ved brug af ICS sammenlignet med kontrolgruppe⁽³⁸⁾.

Kontraindikationer

Ingen relevante kontraindikationer.

Interaktioner

Ingen relevante interaktioner.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Det er vanskeligt i praksis at se bort fra adhærens og problemer med at skifte og bruge forskellige devices, og for den enkelte patient kan valget af device være afgørende. Hvis patienten har

god erfaring med et bestemt device, kan det være et argument for at vælge dette igen. Der kan ligeledes være forskellige præferencer i forhold til, hvor mange gange lægemidlet skal doseres.

Sammenfatning og rekommandationer

Beclometason/formoterol, budesonid/formoterol, fluticasonpropionat/salmeterol (moderat dosis) og fluticasonfuroat/vilanterol vurderes af specialistgruppen som ligeværdige i forhold til effekt og bivirkningsprofil. Beclometason/formoterol, budesonid/formoterol, fluticasonpropionat/salmeterol (moderat dosis) og fluticasonfuroat/vilanterol rekommanderes i særlige tilfælde, da kun en lille andel af patienter med KOL uden astmakomponent har behov for behandling med ICS.

Evidensen viser, at der er sammenhæng mellem brug af ICS og øget risiko for pneumoni hos patienter med KOL, og at det ikke kan afvises, at der er dosis-responssammenhæng mellem ICS og risikoen for pneumoni. Kombinationen fluticasonpropionat/salmeterol (høj dosis) rekommanderes ikke, da denne ICS-dosis sjældent vil være den laveste effektive dosis, og der er ydermere kun en lille andel af patienter med KOL uden astmakomponent, der har behov for behandling med ICS.

Bemærk, at der for alle outcomes mangler direkte sammenlignende studier (head-to-head-studier) for mange af lægemidlerne i denne gruppe.

Glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister (ICS/LABA)			
Lægemiddel	Device	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet i særlige tilfælde			
Fluticasonfuroat/vilanterol inhalationspulver	Ellipta	92 µg/22 µg 1 gang dagligt	<p>Patienter med KOL uden astmakomponent anbefales at bruge LABA og/eller LAMA. Kun en lille andel af patienter med KOL har behov for behandling med ICS.</p> <p>ICS i moderat dosis kan tilføjes behandlingen, hvis LABA/LAMA ikke har haft tilstrækkelig effekt, og/eller der er mange eksacerbationer (≥2 om året). ICS øger risikoen for pneumonier.</p>
Budesonid/formoterol inhalationspulver	Easyhaler/Spiromax/Turbuhaler	320 µg/9 µg 2 gange dagligt	
Fluticasonpropionat/salmeterol inhalationspulver	Diskos/Forspiro	250 µg/50 µg 2 gange dagligt	
Beclometason/formoterol inhalationsspray		2 x 100 µg/6 µg 2 gange dagligt	
Budesonid/formoterol inhalationsspray		2 x 160 µg/4,5 µg 2 gange dagligt	
Ikke rekommanderet			
Fluticasonpropionat/salmeterol inhalationspulver	Diskos/Forspiro	500 µg/50 µg 2 gange dagligt	<p>Patienter med KOL uden astmakomponent anbefales at bruge LABA og/eller LAMA. Kun en lille andel af patienter med KOL har behov for behandling med ICS.</p> <p>ICS i moderat dosis kan tilføjes behandlingen, hvis LABA/LAMA ikke har haft tilstrækkelig effekt, og/eller der er mange eksacerbationer (≥2 om året). ICS øger risikoen for pneumonier.</p>

Glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister og langtidsvirkende antikolinergikum (ICS/LABA/LAMA) til inhalation

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Beclometason/formoterol/glycopurronium inhalationsspray	2 x 100 µg/6 µg/10 µg 2 gange dagligt (moderat dosis ICS)

Virkningsmekanisme

Kombinationspræparater med glukokortikoid (ICS), langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister (LABA) og langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA) til inhalation omfatter i dette baggrundsnotat kun et præparat, beclometason/formoterol/glycopurronium, ICS virker antiinflammatorisk, LABA virker ved at afslappe glat muskulatur i bronkierne og øge mukociliær clearance, og LAMA virker ved at udvide bronkierne og nedsætte kirtelsekretionen⁽⁷⁾. Rekommandationerne er lavet med fokus på patienter i vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent med indikation for behandling med ICS, LABA og LAMA (i fast kombination), som ikke tidligere har været i behandling med ICS.

Evidensgennemgang

Evidensgennemgangen for beclometason/formoterol/glycopurronium bygger på præparatanmeldelsen af Trimbow® (www.irf.dk). Den vurderede effekt af Trimbow® ved ansøgningen af markedsføringstilladelsen bygger hovedsageligt på to 52-ugers fase III-studier, TRINITY-studiet med 2.691 randomiserede patienter⁽⁴³⁾ og TRILOGY-studiet med 1.368 randomiserede patienter⁽⁴⁴⁾. Patienterne i TRINITY-studiet blev randomiseret til tre forskellige behandlinger: 1078 patienter fik Trimbow® (fixed triple group), 1075 patienter fik tiotropium (tiotropium group), og 538 patienter fik ICS/LABA (beclometason/formoterol) + tiotropium (open triple group)⁽⁴³⁾. Patienterne i TRILOGY-studiet blev randomiseret til to forskellige behandlinger: 687 patienter fik Trimbow®, og 681 patienter fik ICS/LABA (beclometason/formoterol)⁽⁴⁴⁾. Begge studier var dobbelt-blindede, og grupperne i studierne fik samme antal devices og skulle dosere medicinen/placebo samme antal gange (double-dummy approach). Patienter med en astmadiagnose blev ekskluderet fra studierne inden start, men det er usikkert i hvilken grad, de inkluderede patienter med KOL havde komponent af astma.

Den relevante sammenligning for ICS/LABA/LAMA ville være en kombination af LABA/LAMA, da gældende guidelines anbefaler LABA/LAMA som førstevalg til patienter med KOL i GOLD-gruppe D^(2,3,10). Denne sammenligning er dog ikke blevet foretaget i nogen studier⁽⁴⁵⁾.

Effekt

Lungefunktion, livskvalitet og symptomer:

Effekten af Trimbow® opnåede en statistisk signifikant bedre effekt, men ikke klinisk relevant forskel (defineret som min. 100 ml øgning i FEV₁) på lungefunktion i forhold til de to sammenligningsgrupper LAMA og LABA/ICS. Der var ingen forskel i effekten på lungefunktion mellem Trimbow® og ICS/LABA + LAMA i to separate devices. Der var en statistisk signifikant forskel mellem Trimbow® og ICS/LABA + LAMA i to separate devices til fordel for den sidste, men ingen klinisk relevant forskel. Symptomer på dyspnø blev målt i sammenligningen med ICS/LABA, hvor der ikke blev fundet en statistisk signifikant forskel. Behandling med Trimbow® gav en statistisk signifikant lavere eksacerbationsrate sammenlignet med tiotropium og med ICS/LABA, mens der ingen forskel var på eksacerbationsraten sammenlignet med ICS/LABA + LAMA (se tabel 1 nedenfor).

Tabel 1: Effekten på relevante endepunkter målt efter 24 ugers behandling^(43,44,46)

	Beclometason 100 µg/formoterol 6 µg/glycopurronium 10 µg versus		
	Tiotropium 18 µg (CI 95%)	Beclometason 100 µg/formoterol 6 µg (CI 95%)	Beclometason 100 µg/formoterol 6 µg + tiotropium 18 µg (CI 95%)
Lungefunktion: FEV ₁ (ml) pre-dose, adjusted mean difference (MIREDIF = 100 ml)	51 ml (28-75)	81 ml (52-109)	-11 ml (-39 til 18)
Livskvalitet: SGRQ, adjusted mean difference (MIREDIF = 4 enheder)	-1,03 enheder (-2,19 til 0,14)	-1,33 enheder (-2,66 til 0,01)	1,76 enheder (0,35 til 3,17)
Symptomer: TDI (MIREDIF = 1 enhed)	-	0,21 (-0,08 til 0,51)	-
Eksacerbationer: moderate til svære Eksacerbationer, adjusted rate ratio	0,80 (0,69-0,93)	0,77 (0,65-0,92)	1,01 (0,85-1,21)
MIREDIF = mindste kliniske relevante forskel, SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire, TDI = Transition Dyspnoea Index.			

Bivirkninger

Pneumoni, tremor, alvorlige utilsigtede hændelser, mortalitet:

Andelen af patienter, der oplever bivirkninger ved de fire forskellige behandlinger, er sammenlignelige. Der er ikke rapporteret signifikansberegninger af resultaterne for bivirkningerne i de to studier^(43,44). Det ser ikke ud til, at der hverken er færre eller flere bivirkninger ved at bruge en fast tripelkombination sammenlignet med de tre lægemiddelstoffer i to forskellige devices.

Tabel 2. Bivirkninger målt i løbet af studierne (52 ugers behandling)^(43,44,46)

	Beclometason 100 µg/formoterol 6 µg/glycopurronium 10 µg N=1077/687 (%)	Tiotropium 18 µg N=1076 (%)	Beclometason 100µg/formoterol 6 µg N=680 (%)	Beclometason 100 µg/formoterol 6 µg + tiotropium 18 µg N=537 (%)
Pneumoni:	21/15 (2%)	14 (1%)	7 (1%)	9 (2%)
Tremor:	6/5 (1%)	0 (0%)	3 (<1%)	3 (1%)
Alvorlige utilsigtede hændelser:	140/106 (13-15%)	164 (15%)	123 (18%)	68 (13%)
Mortalitet:	20/15 (2%)	29 (3%)	16 (2%)	8 (1%)

Evidensgennemgangen for tripelkombinationen beclometason/formoterol/glycopurronium viser en statistisk signifikant lavere eksacerbationsrate end ved brug af ICS/LABA eller tiotropium (LAMA). Der er dog ingen forskel, når man sammenligner med ICS/LABA + LAMA i to separate devices. Der er ingen klinisk relevant forskel mellem de forskellige kombinationer for de andre effektmål eller for forekomsten af bivirkninger.

Specialistgruppen vurderer, at effekten af at benytte en fast tripelkombination ikke er bedre end at benytte kombinationen i to separate devices. Kombinationsbehandling i samme inhalationsdevice kan sandsynligvis forbedre patientens adhærens. Det er dog ikke systematisk undersøgt for beclometason/formoterol/glycopurronium, og der kan derfor ikke henvises til dokumentation, der kan tillægge dette væsentlig værdi.

Kontraindikationer

Ingen relevante kontraindikationer.

Interaktioner

Kombination med andre antikolinerge lægemidler kan forstærke de antikolinerge bivirkninger ved LAMA og bør anvendes med forsigtighed.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

For patienter med KOL, der har indikation for tripelbehandling, kan tripelkombinationen beclometason/formoterol/glycopurronium være en mulighed, hvis patienten ønsker færre devices. Lægemidlet administreres i en standard inhalationsspray. Det betyder for nogle patienter med KOL, der har en lav lungefunktion eller har vanskeligheder ved inhalationsteknik, at inhalationssprayen skal kombineres med en spacer for at imødekomme inhalationsproblemer (ca. 20% af patienterne i studierne brugte en spacer). Det vil samtidigt ikke være muligt at skifte til LABA/LAMA uden skift til et nyt device, hvis der i perioder ikke er behov for at behandle pati-

enten med KOL med ICS, da der på nuværende tidspunkt ikke findes LABA/LAMA i en standardsspray.

Det er vanskeligt i praksis at se bort fra adhærens og problemer med at skifte og bruge forskellige devices, og for den enkelte patient kan valget af device være afgørende. Hvis patienten har god erfaring med et bestemt device, kan det være et argument for at vælge dette igen. Der kan ligeledes være forskellige præferencer i forhold til, hvor mange gange lægemidlet skal doseres.

Sammenfatning og rekommandationer

Tripelkombinationen beclometason/formoterol/glycopurronium i et device vurderes som ligeværdigt med tripelkombination i to separate devices i forhold til effekt og bivirkninger. Beclometason/formoterol/glycopurronium rekommanderes i særlige tilfælde, da kun en lille andel af patienter med KOL har behov for behandling med ICS. Patienter med KOL uden astmakomponent anbefales at bruge LABA og/eller LAMA.

Glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister og langtidsvirkende antikolinergikum (ICS/LABA/LAMA)			
Lægemiddel	Device	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet i særlige tilfælde			
Beclometason/formoterol/glycopurronium	Inhalationsspray	2 x 100 µg/6 µg/10 µg 2 gange dagligt (moderat dosis ICS)	<p>Patienter med KOL uden astmakomponent anbefales at bruge LABA og/eller LAMA. Kun en lille andel af patienter med KOL har behov for behandling med ICS.</p> <p>ICS i moderat dosis kan tilføjes behandlingen, hvis LABA/LAMA ikke har haft tilstrækkelig effekt, og/eller der er mange eksacerbationer (≥2 om året). ICS øger risikoen for pneumonier.</p>

Relevante nationale behandlingsvejledninger

Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM): [KOL](#). 2017.

RADS: [Behandlingsvejledning om kronisk obstruktiv lungesygdom til almen praksis](#). 2016.

RADS: [Baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL](#). 2016.

Sundhedsstyrelsen: [Anbefalinger for tværsektorielle forløb for mennesker med KOL](#). 2017.

Sundhedsstyrelsen: [National klinisk retningslinje for rehabilitering af patienter med KOL](#). 2014.

Dansk Lungemedicinsk Selskab: [KOL Retningslinje](#). 2017.

Ændringslog

Dato	Version	Kommentar
4. juli 2017	Høringsversion	Seks ugers offentlig høring
5. oktober 2017	Version 1.0	Tilrettet efter indkomne høringssvar
28. november 2017	Version 2.0	Tilføjelse af fast tripelkombination ICS/LABA/LAMA. Opdatering af relevante nationale behandlingsvejledninger

Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

Lars Christian Laursen (Dansk Lungemedicinsk Selskab)

Lars Peter Nielsen (Dansk Selskab for Allergologi og Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi)

Lone Agertoft (Dansk Pædiatrisk Selskab)

Marianne Stubbe Østergaard (Dansk Selskab for Almen Medicin)

Rune Munck Aabenhus (Dansk Selskab for Almen Medicin)

Uffe Bødtger (Dansk Lungemedicinsk Selskab). Trådt ud af gruppen marts 2017.

Christian Grabow Westergaard (Dansk Lungemedicinsk Selskab). Tiltrådt gruppen september 2017.

Habilitetserklæringer kan findes på www.sst.dk ([IRF's Nationale Rekommandationsliste – Specialistgruppe for luftveje](#)).

Juridiske forhold

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL), udarbejdet af IRF i Sundhedsstyrelsen, kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om præparatvalg inden for en velafgrænset lægemiddelgruppe. NRL klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at relevante fagpersoner anbefales at følge anbefalingerne. NRL er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for lægemiddelvalg. I visse tilfælde kan et lægemiddel, som enten er ”rekommanderet i særlige tilfælde” eller ”ikke rekommanderet” være at foretrække, fordi det passer bedre til den enkelte patients situation.

Referencer

- (1) Anbefalinger for tværsektorielle forløb for mennesker med KOL. 2.0th. Sundhedsstyrelsen : Sundhedsstyrelsen, 2017.
- (2) Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL. Maj 2016. RADS, 2016 (1.5).
- (3) Dansk Selskab for Almen Medicin. KOL. 1st. DSAM : Dansk Selskab for Almen Medicin, 2017.
- (4) Wolf R, Bilde L, Jakobsen M. Konsekvenser ved skift af inhalator for KOL-patienters helbred og forbrug af sundhedsydelse. En litteraturgennemgang. KORA. Det Nationale Institut for Kommuners og Regioners Analyse og Forskning., 2017.
- (5) Hansen EF, Heilmann C, Axelsen SF. Medicinsk behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom - stabil fase og eksacerbationer. Månedsskriftet Rationel Farmakoterapi 2017;7.
- (6) Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika ved nedre luftvejsinfektioner i almen praksis og på hospital. RADS, December 2016 (1.1).
- (7) Brøsen K, Simonsen U, Kampmann JP, Thirstrup S. Basal og klinisk farmakologi. 5. udgave. København : FADL's Forlag, 2014.
- (8) Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4)(4):CD001495.
- (9) Rottenkolber M, Rottenkolber D, Fischer R, Ibanez L, Fortuny J, Ballarin E, et al. Inhaled beta-2-agonists/muscarinic antagonists and acute myocardial infarction in COPD patients. Respir Med 2014;108(8):1075-1090.
- (10) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017 Report Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc., 2017.
- (11) Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Second edition. Hillsdale (NJ) : Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- (12) McIvor RA, Tunks M, Todd DC. Copd. BMJ Clin Evid 2011;2011:1502.
- (13) NICE. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Update guideline. 22 June 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/evidence> : National Institute for Health and Care Excellence, 2010.

- (14) Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD009552.
- (15) Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD010177.
- (16) Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD010844.
- (17) Roskell NS, Anzueto A, Hamilton A, Disse B, Becker K. Once-daily long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease: an indirect comparison of olodaterol and indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:813-824.
- (18) Cope S, Donohue JF, Jansen JP, Kraemer M, Capkun-Niggli G, Baldwin M, et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD: a network meta-analysis. *Respir Res* 2013;14:100-9921-14-100.
- (19) Tricco AC, Striffler L, Veroniki AA, Yazdi F, Khan PA, Scott A, et al. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5(10):e009183-2015-009183.
- (20) Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2012;37(2):204-211.
- (21) Xia N, Wang H, Nie X. Inhaled Long-Acting beta2-Agonists Do Not Increase Fatal Cardiovascular Adverse Events in COPD: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(9):e0137904.
- (22) Scott DA, Woods B, Thompson JC, Clark JF, Hawkins N, Chambers M, et al. Mortality and drug therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2015;15:145-015-0138-4.
- (23) Chung VC, Ma PH, Hui DS, Tam WW, Tang JL. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(8):e70784.
- (24) Jiang FM, Liang ZA, Zheng QL, Wang RC, Luo J, Li CT. Safety and efficacy of 12-week or longer indacaterol treatment in moderate-to-severe COPD patients: a systematic review. *Lung* 2013;191(2):135-146.
- (25) Ni H, Soe Z, Moe S. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD010509.
- (26) Ismaila AS, Huisman EL, Punekar YS, Karabis A. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2495-2517.

- (27) Pleasants RA, Wang T, Gao J, Tang H, Donohue JF. Inhaled Umeclidinium in COPD Patients: A Review and Meta-Analysis. *Drugs* 2016;76(3):343-361.
- (28) Oba Y, Lone NA. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonists in preventing COPD exacerbations: a network meta-analysis and meta-regression. *Ther Adv Respir Dis* 2015;9(1):3-15.
- (29) Halpin DM, Vogelmeier C, Pieper MP, Metzdorf N, Richard F, Anzueto A. Effect of tiotropium on COPD exacerbations: A systematic review. *Respir Med* 2016;114:1-8.
- (30) Stephenson A, Seitz D, Bell CM, Gruneir A, Gershon AS, Austin PC, et al. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Arch Intern Med* 2011;171(10):914-920.
- (31) Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting beta-agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* 2016;71(1):15-25.
- (32) Huisman EL, Cockle SM, Ismaila AS, Karabis A, Punekar YS. Comparative efficacy of combination bronchodilator therapies in COPD: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1863-1881.
- (33) De Coster DA, Jones M, Thakrar N. Beclometasone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009769.
- (34) Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Holmes R, Normansell R. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD003794.
- (35) Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD006829.
- (36) Stynes G, Svedsater H, Wex J, Lettis S, Leather D, Castelnuovo E, et al. Once-daily fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg versus twice daily combination therapies in COPD - mixed treatment comparisons of clinical efficacy. *Respir Res* 2015;16:25-015-0184-8.
- (37) Oba Y, Lone NA. Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:469-479.
- (38) Festic E, Bansal V, Gupta E, Scanlon PD. Association of Inhaled Corticosteroids with Incident Pneumonia and Mortality in COPD Patients; Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2016;13(3):312-326.
- (39) European Medicines Agency. Assessment Report. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. Inhaled corticosteroids (ICS) containing

medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). European Medicines Agency, 2016 (EMA/H/A-31/1415).

(40) Singh D, Nicolini G, Bindi E, Corradi M, Guastalla D, Kampschulte J, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. *BMC Pulm Med* 2014;14:43-2466-14-43.

(41) Agusti A, de Teresa L, De Backer W, Zvarich MT, Locantore N, Barnes N, et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur Respir J* 2014;43(3):763-772.

(42) Larsson K, Janson C, Lisspers K, Jorgensen L, Stratelis G, Telg G, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med* 2013;273(6):584-594.

(43) Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10082):1919-1929.

(44) Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388(10048):963-973.

(45) Tan DJ, White CJ, Walters JA, Walters EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD011600.

(46) European Medicines Agency. . Trimbow: EPAR - product information. Opdateret: 2017. Senest hentet: 08/15.2017. Link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004257/WC500233163.pdf.

Ordliste

CAT	COPD Assessment Test (Skalaen går fra 0-40; jo højere score, des flere begrænsninger)
EMA	European Medicines Agency
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in the first second. Dalværdi måles umiddelbart før næste dosis. Through FEV ₁ måles ca. 24 timer efter den sidst indgivne dosis.
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICS	Inhaled Corticosteroids (glucokortikoid til inhalation)
KOL	Kronisk obstruktiv lungesygdom
LABA	Long-Acting Beta2 Agonists (langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister)
LAMA	Long-Acting Muscarinic Antagonists (langtidsvirkende antikolinergikum)
LCQ	Leicester Cough Questionnaire (Skalaen går fra 3-21; jo højere score, des bedre livskvalitet)
MIREDIF	Minimum Relevant Difference (mindset kliniske relevante forskel)
MRC	Medical Research Council dyspnea scale
mMRC	modified Medical Research Council dyspnea scale
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRL	Den Nationale Rekommandationsliste
OR	Odds Ratio
Outcome	Mål for udfald, endpoints
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT	Randomised Controlled Trial (randomiseret kontrolleret studie)
RR	Relativ Risiko (ratio mellem to risici)
SABA	Short-Acting Beta Agonists (korttidsvirkende selective beta2-adrenoceptoragonister)
SAMA	Short-Acting Muscarinic Antagonists (korttidsvirkende antikolinergikum)
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire (Skalaen går fra 0-100; jo højere score, des flere begrænsninger)
TDI	Transition Dyspnoea Index (Skalaen går fra 0-12; jo lavere score, des højere grad af dyspnø)

Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

Hvad er et fokuseret spørgsmål?

IRF og specialistgruppen identificerer for hvert baggrundsnotat samtlige lægemidler med indikation for sygdommen, og hvor behandlingen med lægemidlet forventes at kunne iværksættes i almen praksis. Lægemidlerne opdeles i grupper efter deres virkningsmekanisme. ATC-klassifikationssystemet kan understøtte denne gruppering. IRF og specialistgruppen formulerer ét fokuseret spørgsmål per lægemiddelgruppe.

De fokuserede spørgsmål beskriver patientgruppen og lægemiddelgruppen og formuleres i en sætning fx ”Er opioider ligeværdige ved behandling af patienter med kroniske smerter med indikation for behandling med opioid?”. Til hvert fokuseret spørgsmål angives hvilke lægemidler og hvilken dosis, der ønskes vurderet. Efterfølgende vælges de outcomes, som skal danne grundlag for rekommandationerne. De valgte outcomes er relevante for klinikerer såvel som for patienten og omfatter både effekt og bivirkninger. For hvert outcome fastlægges ved hvilke tidspunkter eller tidsintervaller, det valgte outcome bliver vurderet. IRF udfører en litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlaget for hvert fokuseret spørgsmål.

Rekommandationerne gives med udgangspunkt i en sammenfatning og vurdering af følgende domæner for hvert enkelt fokuserede spørgsmål: effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner, patientværdier og –præferencer.

Læs mere om metoden for den Nationale Rekommandationsliste på irf.dk.

Korttidsvirkende selektive beta-2-adrenoceptoragonister (SABA)

1a) Hvilke korttidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister (SABA) til inhalation er ligeværdige og rekommanderede til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval)
Salbutamol inhalationsspray	0,1 mg ved behov
Salbutamol inhalationspulver	0,2 mg ved behov
Terbutalin inhalationspulver	0,5 mg ved behov

1b) Hvilke korttidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister (SABA) til peroral brug er ligeværdige og rekommanderede til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval)
Salbutamol peroralt	12 mg dagligt
Terbutalin peroralt	15 mg dagligt

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2) LCQ	<1 måned	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) MRC, 2) mMRC 3) CAT	<1 måned	MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MIREDIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden
Tremor	<1 uge	Ingen MIREDIF vedtaget
Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	Længst mulige opfølgning	
Mortalitet	6-12 måneder	
MRC = Medical Research Council; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; CAT= COPD Assessment Test; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale; MIREDIF=minimum relevant difference		

Korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA)

2) Er ipratropiumbromid til inhalation rekommanderet til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval)
Ipratropiumbromid inhalationsspray	2 x 20 µg 4 gange daglig

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2) LCQ	3 måneder	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) TDI 2) MRC 3) mMRC, 4) CAT	3 måneder	TDI 1 enhed, MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MIREDIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden

Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	6-12 måneder	
Mortalitet	6-12 måneder	
TDI = Transition Dyspnoea Index; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; MRC = Medical Research Council dyspnea scale; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale ; CAT= COPD Assessment Test; MIREDIF=minimum relevant difference		

Korttidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister i kombination med korttidsvirkende antikolinergikum (SABA/SAMA)

3) Er fenoterol/ipratropium til inhalation rekommanderet til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Fenoterol/ipratropium inhalationsspray	50 µg/20 µg efter behov

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2) LCQ	3 måneder	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) TDI 2) MRC 3) mMRC, 4) CAT	3 måneder	TDI 1 enhed, MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MIRE-DIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden
Tremor	<1 uge	Ingen MIRE-DIF vedtaget
Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	6-12 måneder	
Mortalitet	6-12 måneder	
TDI = Transition Dyspnoea Index; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; MRC = Medical Research Council dyspnea scale; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale ; CAT= COPD Assessment Test; MIRE-DIF=minimum relevant difference		

Langtidsvirkende selektive beta-2-adrenoreceptoragonister (LABA)

4) Hvilke langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister (LABA) til inhalation er ligeværdige og rekommanderede til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Formoterol inhalationspulver (turbuhaler)	9 µg 2 gang dagligt
Formoterol inhalationsspray	12 µg 2 gange dagligt
Formoterol inhalationspulver (kapsler til inhalation)	12 µg 2 gange dagligt
Indacaterol inhalationspulver	150 µg 1 gang dagligt
Olodaterol inhalationsspray	2 x 2,5 µg 1 gang dagligt
Salmeterol inhalationsspray	2 x 25 µg 2 gange dagligt
Salmeterol inhalationspulver	50 µg 2 gange dagligt

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Lungefunktion. 1) Dalværdi FEV ₁ dag, 2) 24-h through FEV ₁ -værdi	3 måneder	Dalværdi FEV ₁ dag: 100 ml, 24-h through FEV ₁ -værdi: 150 ml
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2)LCQ	3 måneder	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) TDI 2) MRC 3) mMRC, 4) CAT	3 måneder	TDI 1 enhed, MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MIREDIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden
Exacerbationer: akut forværring af patientens daglige symptomer, som er større end den daglige variation og leder til en væsentlig ændring i behandlingen (fx antibiotika eller kortikosteroider), eller resulterede i hospitalsindlæggelser	12 måneder	Ingen MIREDIF vedtaget
Tremor	6-12 måneder	Ingen MIREDIF vedtaget
Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	6-12 måneder	
Mortalitet	6-12 måneder	
TDI = Transition Dyspnoea Index; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; MRC = Medical Research Council dyspnea scale; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale ; CAT= COPD Assessment Test; MIREDIF=minimum relevant difference		

Langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA)

5) Hvilke langtidsvirkende antikolinergika (LAMA) til inhalation er ligeværdige og rekommanderede til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Tiotropium inhalationsvæske	2 x 2,5 µg 1 gang dagligt
Tiotropium inhalationspulver	10 µg 1 gang dagligt
Tiotropium inhalationspulver	18 µg 1 gang dagligt
Acridinium inhalationspulver	322 µg 2 gang dagligt
Glycopyrronium inhalationspulver	50 µg 1 gang dagligt
Umeclidinium inhalationspulver	55 µg 1 gang dagligt

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Lungefunktion. 1) Dalværdi FEV ₁ dag, 2) 24-h through FEV ₁ -værdi	3 måneder	Dalværdi FEV ₁ dag: 100 ml, 24-h through FEV ₁ -værdi: 150 ml
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2)LCQ	3 måneder	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) TDI 2) MRC 3) mMRC, 4) CAT	3 måneder	TDI 1 enhed, MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MIRE-DIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden
Exacerbationer: akut forværring af patientens daglige symptomer, som er større end den daglige variation og leder til en væsentlig ændring i behandlingen (fx antibiotika eller kortikosteroider), eller resulterede i hospitalsindlæggelser	12 måneder	Ingen MIRE-DIF vedtaget
Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	6-12 måneder	
Mortalitet	6-12 måneder	
TDI = Transition Dyspnoea Index; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; CAT= COPD Assessment Test; MRC = Medical Research Council dyspnea scale; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale; CAT= COPD Assessment Test; MIRE-DIF=minimum relevant difference		

Langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister i kombination med langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA/LABA)

6) Hvilke kombinationsbehandlinger med LABA og LAMA til inhalation er ligeværdige og rekommanderede til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Tiotropium/olodaterol inhalationsvæske	2 x 2,5 µg/2,5 µg 1 gang dagligt
Aclidinium/formoterol inhalationspulver	340 µg/12 µg 2 gange dagligt
Umeclidinium/vilanterol inhalationspulver	55 µg/22 µg 1 gang dagligt
Glycopyrronium/indacaterol inhalationspulver	43 µg/85 µg 1 gang dagligt

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Lungefunktion. 1) Dalværdi FEV ₁ dag, 2) 24-h through FEV ₁ -værdi	3 måneder	Dalværdi FEV ₁ dag: 100 ml, 24-h through FEV ₁ -værdi: 150 ml
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2) LCQ	3 måneder	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) TDI 2) MRC 3) mMRC, 4) CAT	3 måneder	TDI 1 enhed, MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MIREDIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden
Exacerbationer: akut forværring af patientens daglige symptomer, som er større end den daglige variation og leder til en væsentlig ændring i behandlingen (fx antibiotika eller kortikosteroider), eller resulterede i hospitalsindlæggelser	12 måneder	Ingen MIREDIF vedtaget
Tremor	6-12 måneder	
Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	6-12 måneder	
Mortalitet	6-12 måneder	
TDI = Transition Dyspnoea Index; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; MRC = Medical Research Council dyspnea scale; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale ; CAT= COPD Assessment Test; MIREDIF=minimum relevant difference		

Glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister (ICS/LABA) til inhalation

7) Hvilke kombinationsbehandlinger med ICS og LABA til inhalation er ligeværdige og re-kommanderede til behandling af patienter med KOL?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Beclometason/formoterol inhalationsspray	2 x 100 µg/6 µg 2 gange dagligt
Budesonid/formoterol inhalationsspray	2 x 160 µg/4,5 µg 2 gange dagligt
Budesonid/formoterol inhalationspulver	320 µg /9 µg 2 gange dagligt
Fluticasonpropionat/salmeterol inhalationspulver	250 µg/50 µg 2 gange dagligt
Fluticasonpropionat/salmeterol inhalationspulver	500 µg/50 µg 2 gange dagligt
Fluticasonfuroat/vilanterol inhalationspulver	92 µg/22 µg 1 gang dagligt

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Lungefunktion. 1) Dalværdi FEV ₁ dag, 2) 24-h through FEV ₁ -værdi	3 måneder	Dalværdi FEV ₁ dag: 100 ml, 24-h through FEV ₁ -værdi: 150 ml
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2)LCQ	3 måneder	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) TDI 2) MRC 3) mMRC, 4) CAT	6 måneder	TDI 1 enhed, MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MI-REDIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden
Exacerbationer: akut forværring af patientens daglige symptomer, som er større end den daglige variation og leder til en væsentlig ændring i behandlingen (fx antibiotika eller kortikosteroider), eller resulterede i hospitalsindlæggelser	12 måneder	
Pneumoni	12 måneder	
Tremor	6-12 måneder	
Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	6-12 måneder	
Mortalitet	6-12 måneder	

TDI = Transition Dyspnoea Index; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; MRC = Medical Research Council dyspnea scale; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale ; CAT= COPD Assessment Test; MIREDIF=minimum relevant difference

Glukokortikoid i kombination med langtidsvirkende beta-2-adrenoreceptoragonister og langtidsvirkende antikolinergikum (ICS/LABA/LAMA) til inhalation

8) Er kombinationsbehandling med ICS, LABA og LAMA til inhalation rekommanderet til vedligeholdelsesbehandling af patienter med KOL uden astmakomponent?

Lægemiddel	Vurderet dosis
Beclometason/formoterol/glycopurronium inhalationsspray	2 x 100 µg/6 µg/10 µg 2 gange dagligt

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Lungefunktion. 1) Dalværdi FEV ₁ dag, 2) 24-h through FEV ₁ -værdi	3 måneder	Dalværdi FEV ₁ dag: 100 ml, 24-h through FEV ₁ -værdi: 150 ml
Livskvalitet. 1) SGRQ, 2)LCQ	3 måneder	SGRQ 4 enheder
Symptomer. 1) TDI 2) MRC 3) mMRC, 4) CAT	6 måneder	TDI 1 enhed, MRC og mMRC: ikke generelt accepteret MIREDIF, men regner med skift fra en MRC-gruppe til en anden
Exacerbationer: akut forværring af patientens daglige symptomer, som er større end den daglige variation og leder til en væsentlig ændring i behandlingen (fx antibiotika eller kortikosteroider), eller resulterede i hospitalsindlæggelser	12 måneder	
Pneumoni	12 måneder	
Tremor	6-12 måneder	
Alvorlige utilsigtede hændelser (SAE)	6-12 måneder	
Mortalitet	6-12 måneder	
TDI = Transition Dyspnoea Index; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; MRC = Medical Research Council dyspnea scale; mMRC = modified Medical Research Council dyspnea scale ; CAT= COPD Assessment Test; MIREDIF=minimum relevant difference		

Bilag 2. Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

Udvælgelse af evidensgrundlaget

- NICE Guideline: *Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care* ⁽¹³⁾ fra 2010. Vi har læst NICE Guideline om KOL og har vurderet, at vi ikke direkte kan bruge denne guideline, da lægemidler bliver vurderet som en gruppe, eksempelvis LABA, og ikke som enkelt lægemiddelstof, eksempelvis salmeterol. Vi har derfor vurderet, at vi kun i enkelte tilfælde kan bruge denne guideline til besvarelse af de fokuserede spørgsmål og formulering af rekommandationer.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) rapport "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD" gennemgår rationale for den farmakologiske behandling af KOL og giver en oversigt over lægemidler, formuleringer og normale doser ⁽¹⁰⁾. De enkelte lægemiddelstoffer bliver ikke systematisk gennemgået og vurderet op imod hinanden. Dette gør det ikke muligt at vurdere eventuelle forskelle mellem de enkelte lægemiddelstoffer på effekt eller bivirkninger. Vi har derfor vurderet, at vi kun i enkelte tilfælde kan bruge denne guideline til besvarelse af de fokuserede spørgsmål og formulering af rekommandationer.
- RADS har opdateret deres baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL i maj 2016 ⁽²⁾. Formålet med behandlingsvejledningen er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede. Fagudvalget under RADS konkluderer, at der ikke foreligger videnskabelig evidens for klinisk betydende forskelle i effekt og bivirkningsprofil for de enkelte præparater inden for stofgrupperne SABA, LAMA, LABA og ICS. De enkelte lægemidler bliver ikke systematisk gennemgået og vurderet op imod hinanden. Dette gør det ikke muligt at vurdere eventuelle forskelle mellem de enkelte lægemiddelstoffer på effekt eller bivirkninger. Vi har derfor vurderet, at vi kun i enkelte tilfælde kan bruge denne guideline til besvarelse af de fokuserede spørgsmål og formulering af rekommandationer.

Litteratursøgning

- 11. maj 2016
Søgt på Cochrane Database of Systematic Reviews med søgetermer "Chronic obstructive lung disease" + "COPD" + "#1 or #2". 88 resultater under Cochrane reviews – reviews (ikke protocol). 32 blev udvalgt ud fra titel til videre vurdering. Liste med titler og abstracts blev printet ud.
Der blev i første omgang fokuseret på reviews gennemført inden for de sidste 5 år.
 - Det blev vurderet, at de tilgængelige Cochrane reviews ikke kunne svare på alle PICO-spørgsmål. Det var derfor nødvendigt at lave en Pubmed-søgning.
- 6. juni 2016
Pubmed-søgning.

Søgestreng: ((Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search*[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR "network meta-analysis"[Title/Abstract] OR "Comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "Indirect comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment comparison"[Title/Abstract])) AND ((COPD[Title]) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[Title])

Tidsafgrænsning: 2011-2016

895 resultater.

Abstracts blev gennemlæst af Solveig Forberg Axelsen, IRF, og artikler, der virkede relevante for de fokuserede spørgsmål, blev fundet i fuldtæst og gennemlæst. Alle de relevante Cochrane-reviews, der blev fundet ved søgningen udført den 11. maj 2016 var inkluderet i de 895 resultater.

Litteratursøgning for fokuseret spørgsmål nr. 8 (november 2017)
Se præparatanmeldelse for Trimbow® på www.irf.dk.

Flowdiagram

