



**FoUII-centrum
Fyrbodal**

Har N-acetylcystein förebyggande effekt mot KOL-exacerbationer?

Rasa Brazdeikyte-Gudiene, ST-läkare,
Närhälsan Vargön vårdcentral

Rapportnummer 2025-16

Rapport 2025:16

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/285095>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningsätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Johan Granlund, med. dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Maria Eriksson, med. dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

Syftet med denna litteraturstudie var att undersöka om långvarig behandling med slemlösande och antioxidanten N-acetylcystein (NAC) i mer än fyra månader har en förebyggande effekt på antalet exacerbationer vid kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). KOL är den fjärde vanligaste dödsorsaken i världen. Trots adekvat behandling kan exacerbationer fortfarande förekomma. Vanliga exacerbationer leder till försämring av KOL-stadiet, fler inläggningar och ökad sjukfrånvaro. Oxidativ stress är en av orsakerna till exacerbationer. N-acetylcystein är ett vanligt och lättillgängligt läkemedel som används som slemlösande, men också fungerar som en antioxidant. Därför var det av intresse att utforska om N-acetylcystein har förebyggande effekt mot KOL-exacerbationer. Denna fråga utforskades i PubMed databasen genom att söka efter och analysera forskningsartiklar som jämförde N-acetylcystein med placebo. Fyra av de sex studier visade en oklar förebyggande effekt, medan två studier inte påvisade någon förebyggande effekt mot exacerbationer. Resultaten från litteraturstudien tyder på att effekten av långvarig NAC-användning vid KOL är oklar. Litteraturstudien genomfördes inte på ett systematiskt sätt, vilket innebär att resultaten ska tolkas med försiktighet.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

En litteraturstudie med syftet att undersöka om långvarig behandling med N-acetylcystein har en förebyggande effekt för att minska antal exacerbationer hos KOL-patienter. Resultaten i denna litteraturstudie talar för att det finns oklar förebyggande effekt med långvarig NAC behandling. Litteraturstudien genomfördes inte systematiskt, varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

Nyckelord

KOL, exacerbationer, N-acetylcystein

Innehållsförteckning

Introduktion	1
Syfte	1
Metod	1
Resultat	2
Diskussion.....	4
Konklusion/slutsats	6
Referenser	7

Bilaga 1

Introduktion

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) är den fjärde vanligaste dödsorsaken i världen (tidigare den tredje, innan Covid-19, 2021) (1). KOL orsakade 3,5 miljoner dödsfall 2021, cirka 5 % av de globala dödsfallen (2). Globalt hade 10,3% av personer mellan 30 och 79 år KOL år 2019 (3). I Sverige uppskattas antalet KOL-patienter vara mellan 400 000 och 700 000 (4). Oxidativ stress är en viktig patogenesisk faktor vid KOL. Rökning och exacerbationer orsakar oxidativ stress som varar länge, aktiverar belastas och inducerar apoptos, vilket leder till lungskada och emfysem (5). Beroende på lungfunktionen delas KOL in i fyra stadier, från det lättaste (I) till det svåraste (IV). KOL-exacerbation beskrivs som ökad hosta, andfåddhet, väsande andning och varigt slem.

Standardbehandling för KOL är inhalationer med lång- och kortverkande beta-2-agonister (LABA, SABA), lång- och kortverkande muskarinreceptorantagonister (LAMA, SAMA) och glukokortikoider (ICS) i tablett eller inhalation beroende på KOL-stadium och individuella behov. Tidigare var teofyllin ett alternativ för behandlingen, men det rekommenderas inte längre sedan 2018 på grund av biverkningar.

N-acetylcystein (NAC) är ett välkänt slemlösande medel med antioxidantisk effekt som kan vara användbart för att minska oxidativ stress hos KOL-patienter. NAC används i stor utsträckning för att underlätta hosta vid KOL-exacerbationer, men det är oklart om det finns något skäl att använda läkemedlet som en långvarig behandling. Färre exacerbationer leder till en långsammare sjukdomsprogression, mindre medicinering och färre sjukskrivningar, vilket gör frågan om detta intressant (6).

Syfte

Studiens syfte är att undersöka om långvarig (minst 4 månader) behandling med N-acetylcystein har förebyggande effekt mot exacerbationer hos KOL-patienter.

Metod

En sökning gjordes 2025-02-06 i PubMed. Sökningen var COPD AND acetylcystein AND exacerbation, vilket resulterade i 100 träffar. Första urval gjordes utefter rubrikerna därefter lästes abstrakt för bedömning om artikeln kan vara relevant för studiens frågeställning. Totalt sex studier bedömdes besvara frågeställningen.

Resultat

Pela et al. publicerade en öppen, randomiserad, kontrollerad studie år 1999 (7). Den inkluderade 169 patienter med KOL från fem italienska vårdenheter och undersökte effekten av standard KOL-behandling (theophylline, ICS, LABA, SABA) och N-acetylcystein (NAC) på exacerbationsfrekvensen jämfört med standard KOL-behandling. Patienter i åldern 45–75 år randomiserades i två jämförande grupper. 85 patienter fick tillägg behandling med NAC 600 mg dagligen, medan 84 patienter fortsatte med vanlig KOL behandling i 6 månader. Utvärderingen genomfördes vid slutet av studien, efter 6 månader. I gruppen som endast fick standardbehandling hade statistiskt signifikant fler patienter haft minst en exacerbation (63 patienter) jämfört med gruppen som fick NAC (46 patienter) ($p < 0,003$). Andelen patienter som hade mer än två exacerbationer var lägre i gruppen som fick NAC (26 % patienter) än i gruppen med standardbehandling (49% patienter), men skillnaden var inte statistiskt signifikant.

Tse et al. (HIACE) undersökte långvarig behandling (1 år) med NAC och dess effekt på exacerbationer av KOL-patienter i Kina i dubbelblind randomiserad kontrollerad studie år 2013 (8). 120 patienter i åldern 50 till 70 år delades in i två grupper som fick behandling under ett år (2010 – 2011). En grupp fick behandling med NAC 600 mg x 2 och standardbehandling (SABA, SAMA, ICS, LAMA, LABA + ICS) och den andra gruppen fick placebo och standardbehandling. 108 patienter fullföljde studien (52 i behandlingsgruppen, 56 i placebogruppen). Under studien inträffade 50 exacerbationer i gruppen med NAC, medan 96 exacerbationer inträffade i placebogruppen. Frekvenserna av KOL-exacerbationer med NAC var signifikant lägre än med placebo (NAC 0,96/år vs placebo 1,71/år, $p = 0,019$). Andelen patienter utan exacerbationer var högre med NAC än med placebo (53,8 % vs 37,5 %), men skillnaden var inte statistiskt signifikant ($p = 0,088$).

Decramer et al. (BRONCUS): En dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, intention-to-treat studie av effekten av långvarig behandling (3 år, 2000–2003) med N-acetylcystein (NAC) på antalet KOL-exacerbationer (9). Studien inkluderade 523 patienter, 40–75 år, med KOL från 10 europeiska länder. Patienterna delades in i två grupper: placebo och standardbehandling (ICS, SABA, LABA, LAMA, teofyllin) (267 patienter) och behandling med NAC 600 mg dagligen och standardbehandling (256 patienter). Patienterna undersöktes vid 1 månad, 3 månader och därefter var tredje månad fram till studiens slut. Analys inkluderade 506 patienter. Totalt fullföljde 354 patienter studien (186 i NAC-gruppen, 168 i placebo-gruppen). Antalet exacerbationer i båda grupperna var 1351. Det årliga antalet exacerbationer skiljde sig inte mellan patienter som behandlades med NAC och placebo

(1.25 exacerbationer/ år [SD 1.35] vs 1,31 [1.39], HR 0.99 [95% CI 0.89-1.10, p = 0,85].

Zheng et al. (PANTHEON): En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av långvarig behandling (1 år, 2009–2010) med hög dos N-acetylcystein (NAC), 600 mg x 2/dag, och dess effekt på antalet exacerbationer (10). Studien undersökte 1006 patienter med KOL, 40–80 år gamla, från 34 lungmottagningar i Kina. Båda grupperna fick KOL-behandling med ICS, LABA, ICS + LABA, SABA, SAMA, LAMA, teofyllin. Placebogruppen och NAC-gruppen undersöktes varannan månad under 12 månader. Totalt fullföljde 763 patienter studien: 380 i NAC-gruppen och 383 i placebogruppen. Medelperiod för behandlingen var 319 (SD 102,3) dagar i NAC-grupp, 319,1 dagar (SD 105,2) i placebogrupp. Efter ett år observerades en statistiskt signifikant skillnad i antalet exacerbationer mellan grupperna: 497 exacerbationer hos 482 patienter i NAC-gruppen och 641 exacerbationer hos 482 patienter i placebogruppen. Det motsvarar 1,16 exacerbationer per år i NAC-gruppen jämfört med 1,49 i placebogruppen (RR 0,78, 95% CI 0,367–0,90; p = 0,0011). Studien var finansierad av läkemedelsföretaget Hainan Zambon Pharmaceutical.

Zhou et al. år 2024 publicerade en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie av effekten av långvarig behandling med hög dos N-acetylcystein (NAC) för exacerbationer hos KOL-patienter i Kina (11). Det var 968 deltagare mellan 40 och 80 år med KOL diagnos. Patienterna delades in i två grupper: placebo (484) med KOL-behandling (LAMA, ICS + LABA, traditionell kinesisk medicin, teofyllin, aminofyllin, LABA, LABA + LAMA, ICS) och NAC (484) med KOL-behandling, där de fick behandlingen med 600 mg x 2 dagligen i 2 år (den genomsnittliga behandlingstiden var 608 dagar i placebogruppen och 616 dagar i NAC-gruppen). Totalt fullföljde 656 patienter studien: 323 i NAC-gruppen och 333 i placebogruppen. Totalt analyserades 924 patienter (24 från placebogruppen och 20 från NAC-gruppen exkluderades på grund av bristande uppföljning). Det var ingen signifikant skillnad mellan NAC-gruppen och placebogruppen i antalet årliga exacerbationer (0,65 [95% CI, 0.56-0.76] vs 0.72 [95% CI, 0.64–0.84] patient/år. Relativ risk [RR], 0,90; 95% CI, 0,80–1,02, p=0,10).

År 2004 publicerade Bachh et al. en placebokontrollerad, randomiserad, enkelblind studie av behandling med N-acetylcystein (NAC) och dess effekt på KOL-exacerbationer (12). Det var 100 patienter från ett lungsjukdomscenter i Indien som inkluderades i studien. Placebo- och NAC-gruppen bestod av 50 patienter vardera, alla fick KOL-behandling (teofyllin, SABA, LAMA, LABA, ICS). NAC-gruppen fick utöver KOL-behandlingen även 600 mg x 1/dag i 4 månader. Den genomsnittliga åldern var 62,6 år i NAC-gruppen och 60,1 år i placebogruppen. Antalet patienter som hade minst en exacerbation inom 1 år var signifikant lägre i NAC-gruppen (25, 50 %) jämfört med placebogruppen (38, 76 %), p < 0,01.

Skillnaden mellan grupperna för andel patienter som haft två eller fler exacerbationer var inte statistiskt signifikant (15 patienter, 30% i NAC-gruppen, respektive 18 patienter, 36% i placebogrupperna).

Diskussion

Denna litteraturöversikt inkluderade fyra randomiserade placebokontrollerade dubbelblinda studier, en icke-blind randomiserad kontrollerad studie och en randomiserad icke-blind placebokontrollerad studie.

I fyra studier (7, 8, 10, 12) visade behandling med NAC en statistiskt signifikant minskning av exacerbationer jämfört med placebo, medan två (9, 11) visade inte några signifikanta resultat, det var ingen skillnad i antalet exacerbationer mellan grupperna.

De studier som visade statistiskt signifikant minskning av exacerbationer vid behandling med NAC skiljde sig åt i uppföljningstidvaraktighet: Pela et al. (7) varade i sex månader, Tse et al. (8), Zheng et al. (10) pågick i ett år och Bachh et al. (12) genomförde en fyra månader lång behandling med ett års uppföljning. Det är svårt att generalisera resultaten när studierna har olika uppföljningstidvaraktighet. Variationer i uppföljningstiden kan påverka resultaten, eftersom en längre studieduration ökar sannolikheten att observera fler exacerbationer. Samtidigt ökar risken för att andra händelser inträffar, vilket kan leda till en överskattning eller underskattning av behandlingseffekten. Eftersom KOL-exacerbationer är vanligare under vinterhalvåret (13), är det även viktigt att beakta under vilken årstid kortare studier har genomförts.

Det är viktigt att observera att det är svårt att ge en tydlig bild av NAC effekten. I två studier (7, 12) rapporterades hur många som fick en exacerbation och hur många som fick två eller fler, men resultaten gick åt olika håll.

Det fanns också en skillnad i doseringen av NAC: två studier (7, 12) undersökte effekten av 600 mg per dag, medan de andra (8, 10) använde 1200 mg (600 mg x 2). Studier där NAC gavs en gång om dagen visade svårtolkade resultat, vilket gör det svårt att säga om doseringen påverkar antal exacerbationer. Två (8, 10) av dessa studier var randomiserade placebokontrollerade dubbelblinda. Det minskar bias och ger mer objektiv och säkrare resultat.

Tre (7,8,11) av studierna som påvisade att NAC har effekt att minska antalet av KOL exacerbationer hade små populationer och rapporterade ofullständiga statistiska uppgifter, där endast procent och p-värden angavs i artiklarna, vilket gör det svårare att bedöma resultat.

En studie finansierades av ett läkemedelsföretag, vilket kan leda till en intressekonflikt och ses som en svaghet (10).

De största svagheterna i de ovan nämnda studierna var den lilla populationen, vilket minskar pålitligheten, samt ojämlig dosering av NAC och varierande varaktighet, vilket gör det svårt att jämföra studierna och deras resultat. Bara en studie (10) hade den största populationen (1006 patienter), studien pågick i 1 år, NAC användes i dosen 600 mg två gånger om dagen och visade statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna med en riskkvot på 0,78, 95% CI 0,367–0,90; $p = 0,0011$. Med tanke på population och ett års tid av undersökning visade studien mest pålitliga resultat, att 600mg NAC dagligen minskar antalet KOL exacerbationer.

Studierna av Decramer et al. (9) och Zhou et al. (11) visade inte någon skillnad mellan behandling med NAC och placebo för antal av KOL-exacerbationer. Det var 1,25 vs 1,35 exacerbation i Decramer studie och 0,65 vs 0,72 exacerbation i Zou studie. Både studier hade sammanlagt ett urval på totalt 1491 patienter, vilket är fler än i de fyra tidigare nämnda studierna (totalt 1395 patienter). Båda studierna var längre: en varade i tre år, den andra i två år, men båda hade olik dosering av NAC. Med tanke på den större populationen och längre undersökningstid är resultaten mer pålitliga än de studierna som gav resultat att NAC minskar antal av KOL exacerbationer. Längre behandlingstider och studieperioder kan ge mer pålitliga resultat, men ökar också risken för förlorade uppföljningar och andra metodologiska problem.

Hälften av alla studier (8, 10,11) utfördes i Kina, som enligt WHO står för 25 % av alla KOL-diagnoser i världen (14). Två av dem (8,10) visade statistisk signifikans. Resultaten kan vara mer relevanta för den asiatiska befolkningen än för europeiska patienter. Skillnader i rökvanor, miljöföroreningar och genetiska predispositioner kan påverka hur NAC fungerar, och detta gör att resultaten inte nödvändigtvis kan generaliseras globalt.

Det är viktigt att notera att alla studier är relativt gamla: de flesta genomfördes mellan 1999 och 2014, och endast Zhou et al. (11) är från 2024. Under åren utvecklades inhalationsbehandling och rekommendationer för KOL-behandling, vilket också minskar risken för exacerbationer och kanske nya studier påvisar andra resultat.

Det finns ett behov av ytterligare studier med mer större population för att bättre förstå NAC:s potential att påverka antalet av KOL-exacerbationer. I framtida studier bör hänsyn tas till varaktighet och dosering för att säkerställa att resultaten är pålitliga och generaliserbara.

Den här litteraturstudien är inte en systematisk översikt. Sökningen efter studier utfördes i en databas med hjälp av en särskild söksträng, vilket innebär att det finns en risk att andra viktiga studier inte har inkluderats. Därför kan litteraturstudien inte anses ge en fullständig bild av den aktuella forskningen. De studier som inkluderats har inte genomgått en

systematisk granskning, vilket innebär att det finns en risk för bias och däremot påverkat pålitlighet i resultaten.

Konklusion/slutsats

Denna litteraturstudie visade att behandling med NAC i mer än 4 månader har en oklar effekt som förebyggande medel mot KOL-exacerbationer. Litteraturstudien genomfördes inte systematiskt varför resultaten ska tolkas med försiktighet. Språkgranskning av den här litteraturstudien utfördes med ChatGPT.

Referenser

1. WHO - The top 10 causes of death. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [åtkomst 2024-08-07]
2. WHO - Chronic obstructive pulmonary disease. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) [åtkomst 2024-11-06]
3. Blanco I, Diego I, Bueno P. Geographic distribution of COPD prevalence in the world displayed by Geographic Information System maps, *Eur Respi J* 2019 54(1): 1900610.
4. Socialstyrelse. Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL. URL: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2020-12-7135.pdf> [åtkomst 2020-12]
5. Kirkham PA, Barnes PJ Oxidative Stress in COPD. *CHEST* 2012 Jul; 144(1):266-273.
6. Wedzicha JA, Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention, *Lancet* 2007 Aug 30;370(9589):786-796.
7. Pela R, Calcagni AM, Subiaco S, Isidori P, Tubaldi A. Sanguinetti CM N-Acetylcysteine Reduces the Exacerbation Rate in Patients with Moderate to Severe COPD. *Respiration* 1999, 66: 495-500.
8. Tse HN, Raiteri L, Ying Wong K, Yee KS, Ng LY, Wai KY, Loo ChK et al. High-Dose N-Acetylcysteine in Stable COPD The 1-Year, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled HIACE Study, *CHEST* 2013; 144(1):106-118.
9. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen R, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005 Apr; 9470 (365): 1552-1560.
10. Zheng JP, Wen FQ, Bai ChX, Wan HY, Kang J, Chen P, Yao WZ Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet resp. med.* 2014 Mar; 2(3): 187-194.
11. Zhou Y, Wu Y, Shi Z, Cao J, Tian J, Yao W Effect of high-dose N-acetylcysteine on exacerbations and lung function in patients with mild-to-moderate COPD: a double-blind, parallel group, multicentre randomised clinical trial. *Nature commun.* 2024 Sept, 15.
12. Bachh AA, Shah NN, Bhargava R, Ahmed Z, Pandey DK, Dar KA et al. Effect of Oral N-acetylcystein In COPD – A Randomised Controlled Trial. *JK pract.* 2007 Jan-Mar 1 (14): 12-15

13. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW, Vestbo J et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Europ. Resp. Jour.* 2011 39(1): 38-45.
14. WHO: Advancing COPD care in China through a comprehensive approach. URL: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/advancing-copd-care-in-china-through-a-comprehensive-approach> [åtkomst 2023-11-15]

Förkortningar:

KOL – kronisk obstruktiv lungsjukdom

NAC – N-acetylcystein

ICS – inhalationssteroider

LABA – långverkande beta-2-agonister

SABA – kortverkande beta-2-agonister

LAMA – långverkande antikolinergika

SAMA – kortverkande antikolinergika

FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal