

Patientfall KOL

Utbildningsdag Skövde 18 okt 2023

Terapigrupp Allergi Andningsorgan ÖNH VG-regionen

Ronny Larsson Distriktsläkare Göteborg

Primärvårdsperspektivet

Praktiska verktyg i kliniken

Basfakta små luftvägar och KOL

Patientfall KOL (2 st)

Central & perifer bronkoberstruktivitet

Spirometritips

Extra-fin inhalation

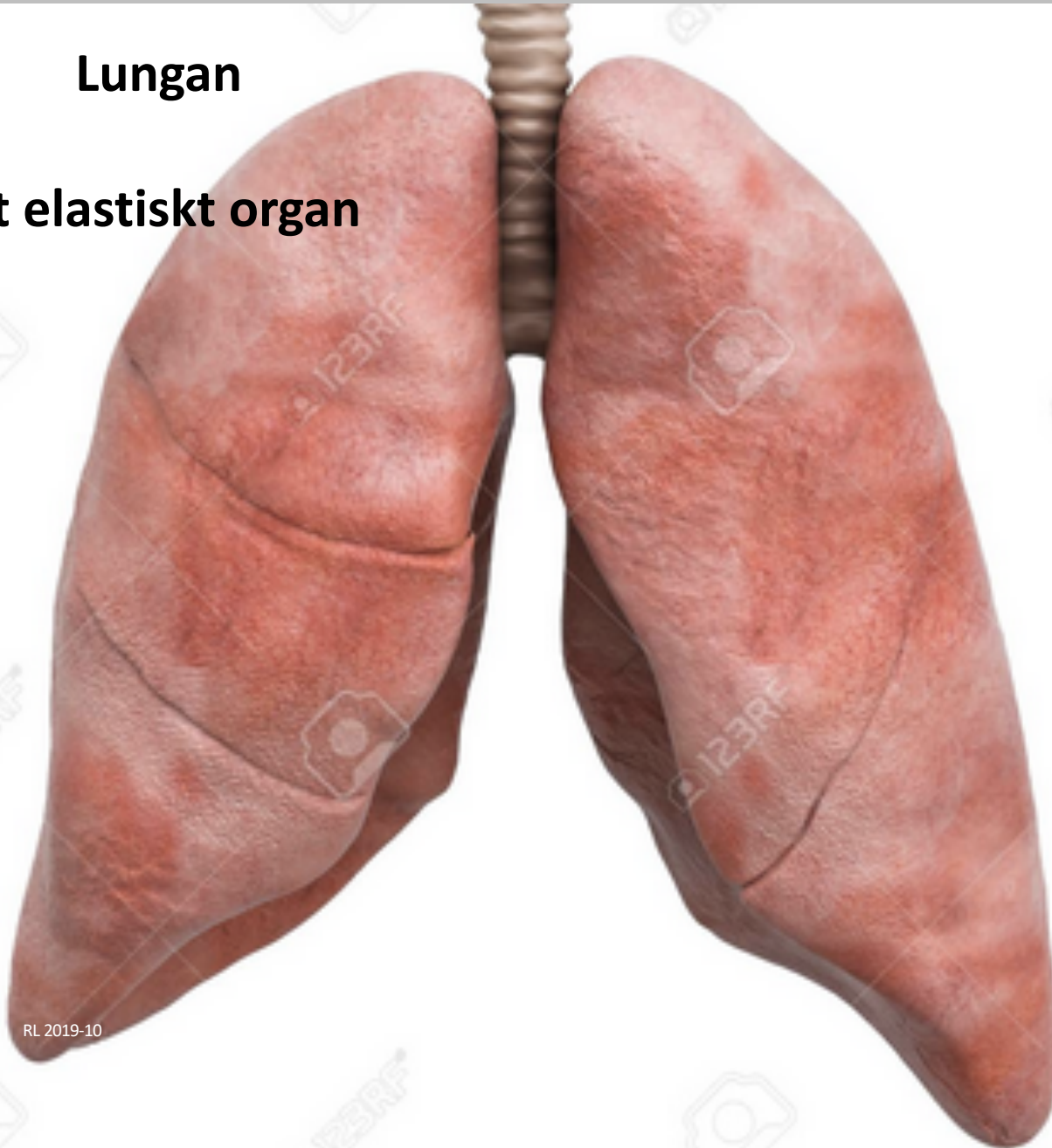
Lite lungfysiologi

&

Basfakta om KOL

Lungan

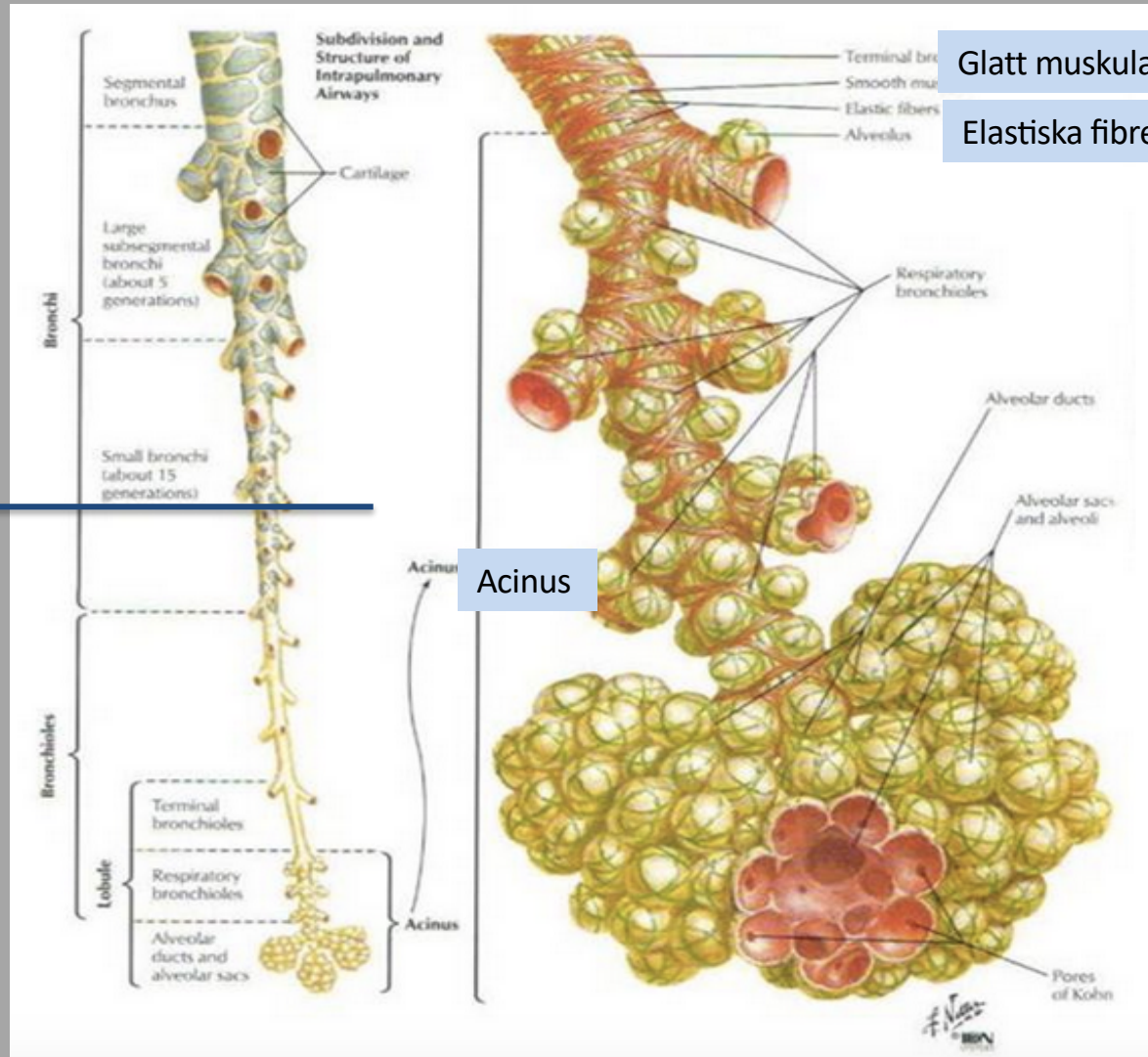
ett elastiskt organ



RL 2019-10

RL 2023

SMÅ LUFTVÄGAR - Vad är det?



Glatt muskulatur

Elastiska fibrer

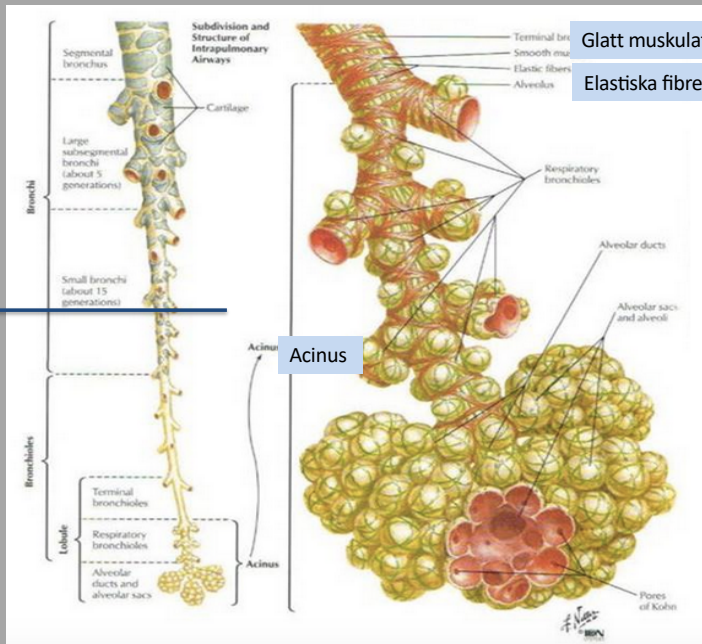
Receptorer

Beta-2-

Kolinerga (Muskarin-)

Steroid-

Små
luftvägar
Diam < 2 mm

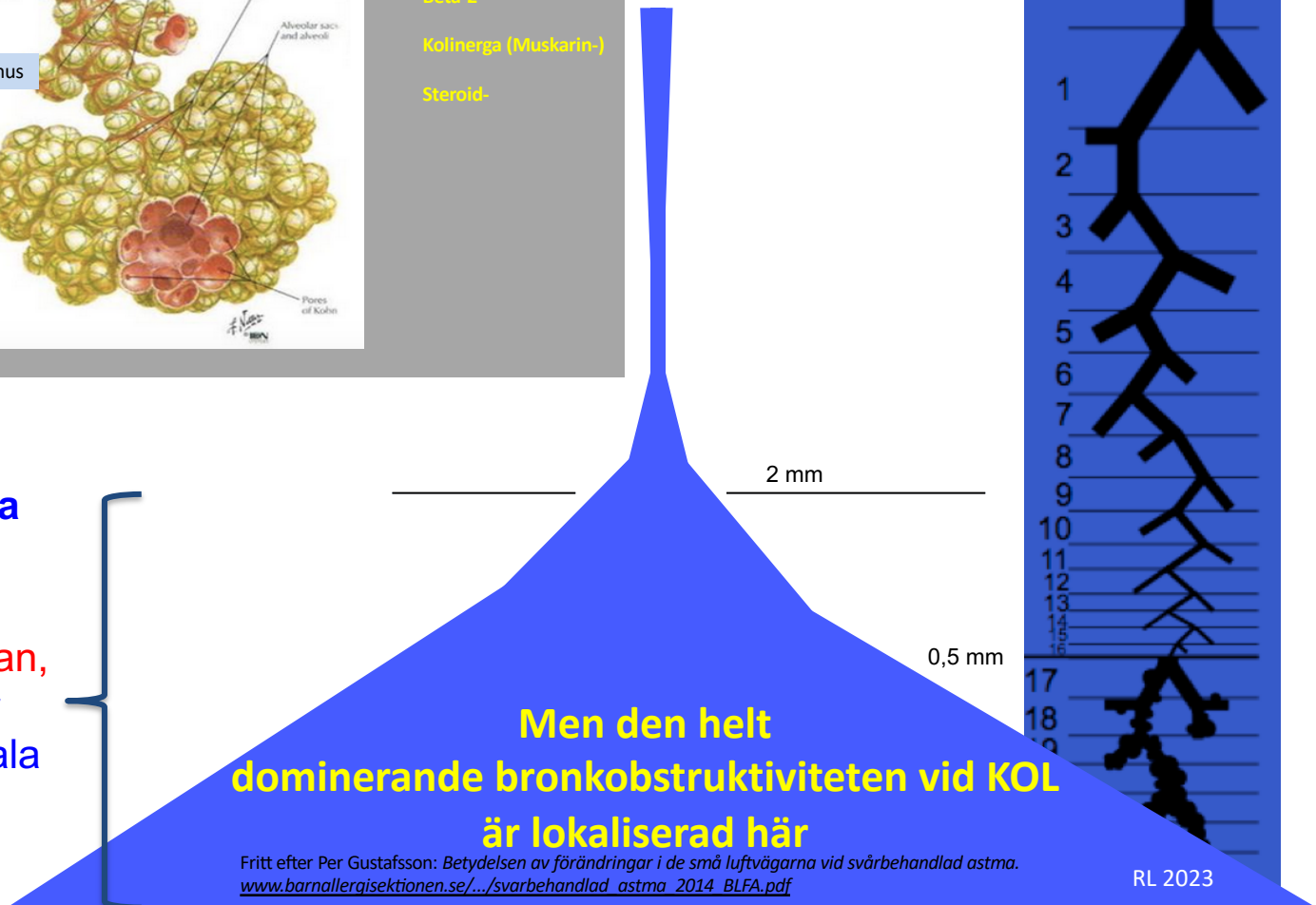


Glatt muskulatur
Elastiska fibrer

Receptorer
Beta-2-
Kolinerga (Muskarin-)
Steroid-

Små
luftvägar
Diam < 2 mm

De små luftvägarna representerar cirka **95%** av den totala lungvolymen och ytan, men svarar bara för 10 - 20% av det totala luftvägsmotståndet hos friska ind.



Men den helt **dominerande bronkobstruktiviteten vid KOL är lokaliserad här**

Fritt efter Per Gustafsson: *Betydelsen av förändringar i de små luftvägarna vid svårbehandlad astma.* www.barnallergisektionen.se/.../svarbehandlad_astma_2014_BLFA.pdf

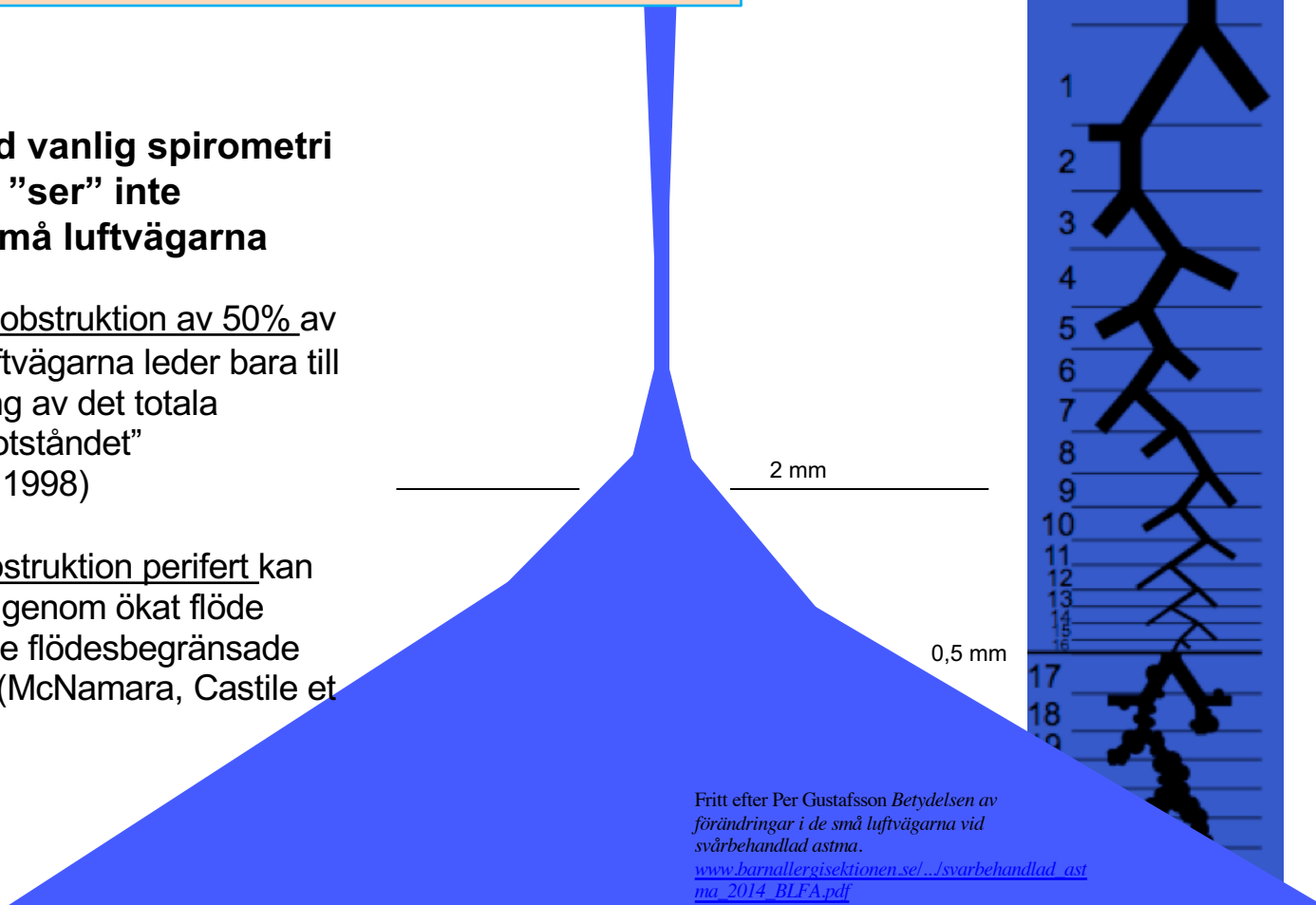
75 % of the small airways must be obstructed before changes can be detected using routine pulmonary function tests e.g. forced expiratory volume in 1 s [FEV1]

Braido et al. Manifesto...World Allergy Organization J (2016)

FEV1 vid vanlig spirometri "ser" inte de små luftvägarna

"Komplett obstruktion av 50% av de små luftvägarna leder bara till 10% ökning av det totala luftvägsmotståndet"
(Macklem 1998)

"Ojämn obstruktion perifert kan maskeras genom ökat flöde genom icke flödesbegränsade luftvägar" (McNamara, Castile et al 1987)

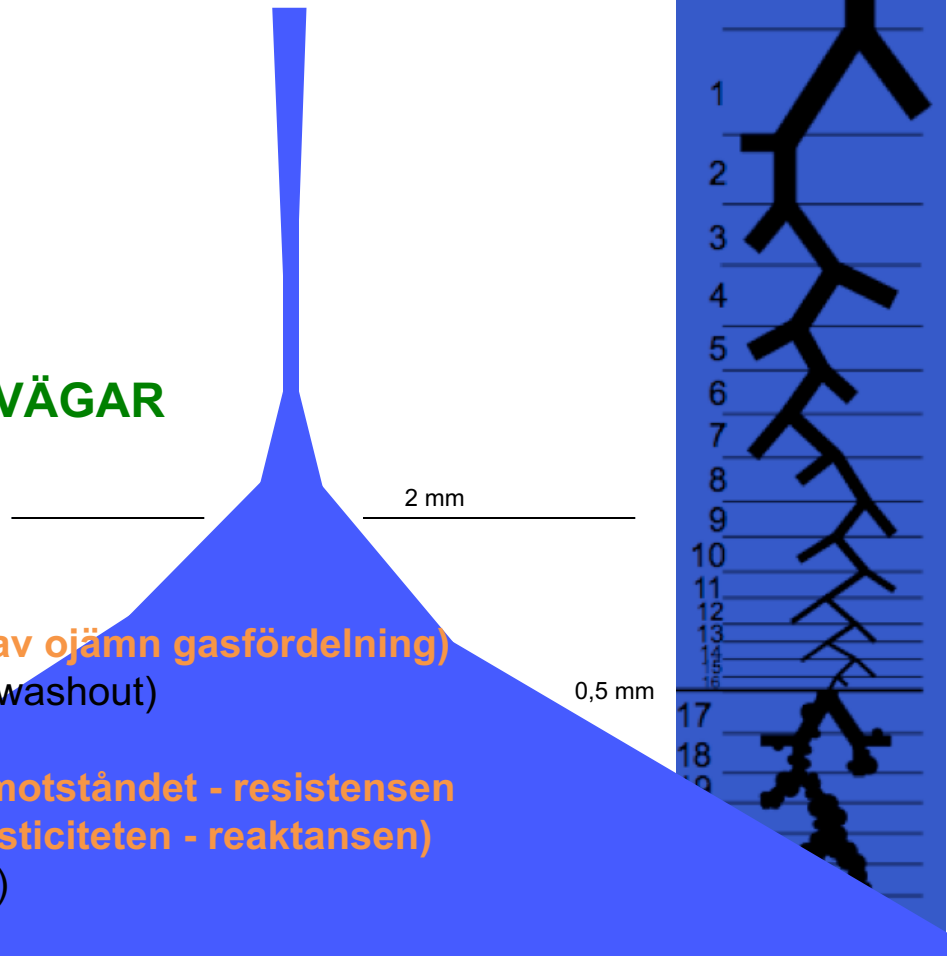


Fritt efter Per Gustafsson *Betydelsen av förändringar i de små luftvägarna vid svårbehandlad astma.*
www.barnallergisektionen.se/.../svarbehandlad_astma_2014_BLFA.pdf

MÄTMETODER – SMÅ LUFTVÄGAR

Två lungfysiologiska metoder

- **Inertgasutsköljning (mäter grad av ojämn gasfördelning)**
(N₂-utsköljning med multiple breath washout)
- **Impulsoscillometri (IOS) (mäter motståndet - resistensen och elasticiteten - reaktansen)**
(FOT – forced oscillation technique)
(ljudvågor med olika frekvens)

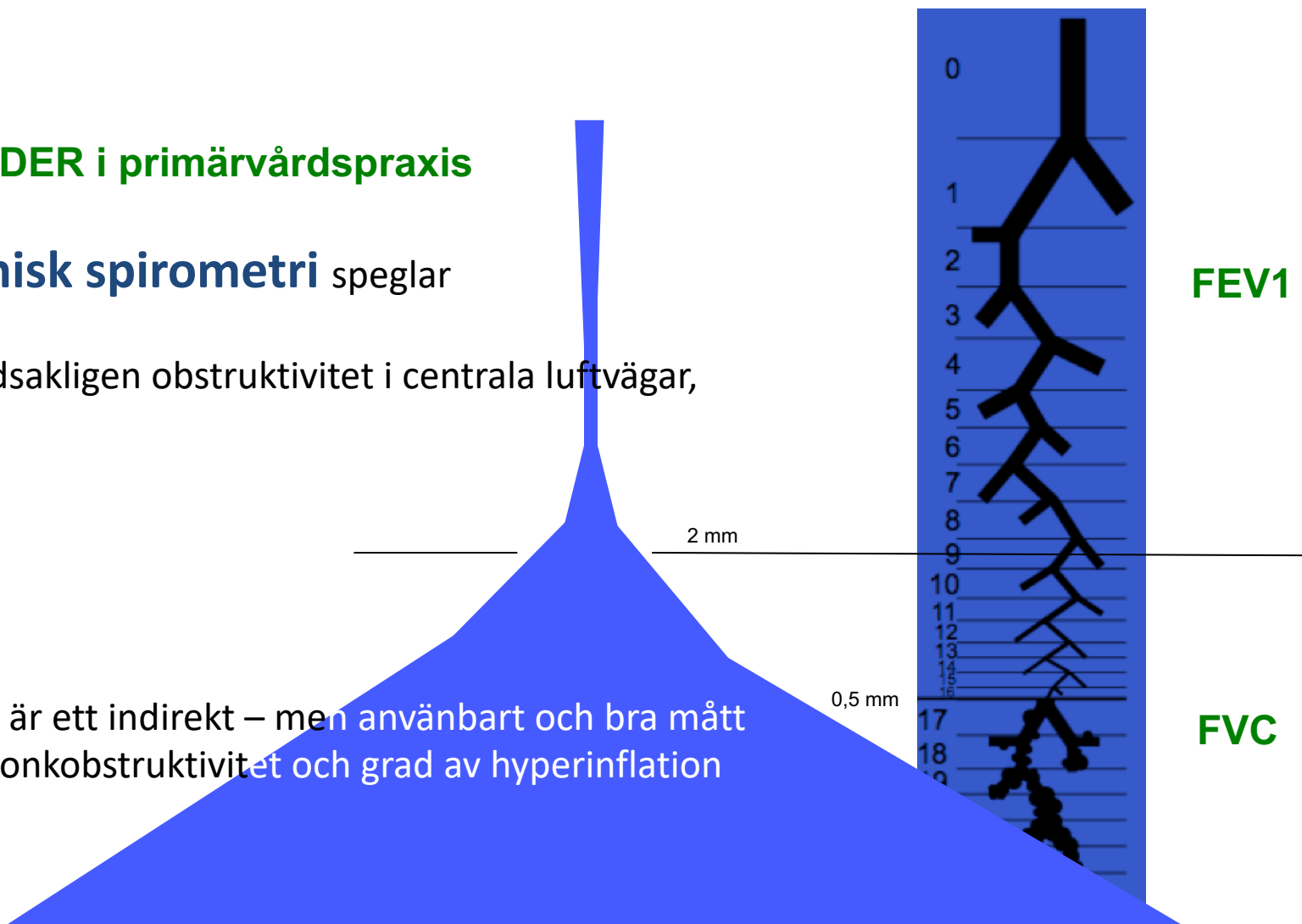


MÄTMETODER i primärvårdspraxis

Vid **dynamisk spirometri** speglar

FEV1 huvudsakligen obstruktivitet i centrala luftvägar,

medan **FVC** är ett indirekt – men användbart och bra mått på perifer bronkobstruktivitet och grad av hyperinflation



KOL

När?

Rökare...

> 40åå

10 % av befolkn > 40åå

Var?

Perifert i lungan
(små luftvägar)

Hur?

Bronkiolit

Bronkkonstriktion

Emfysemutveckling

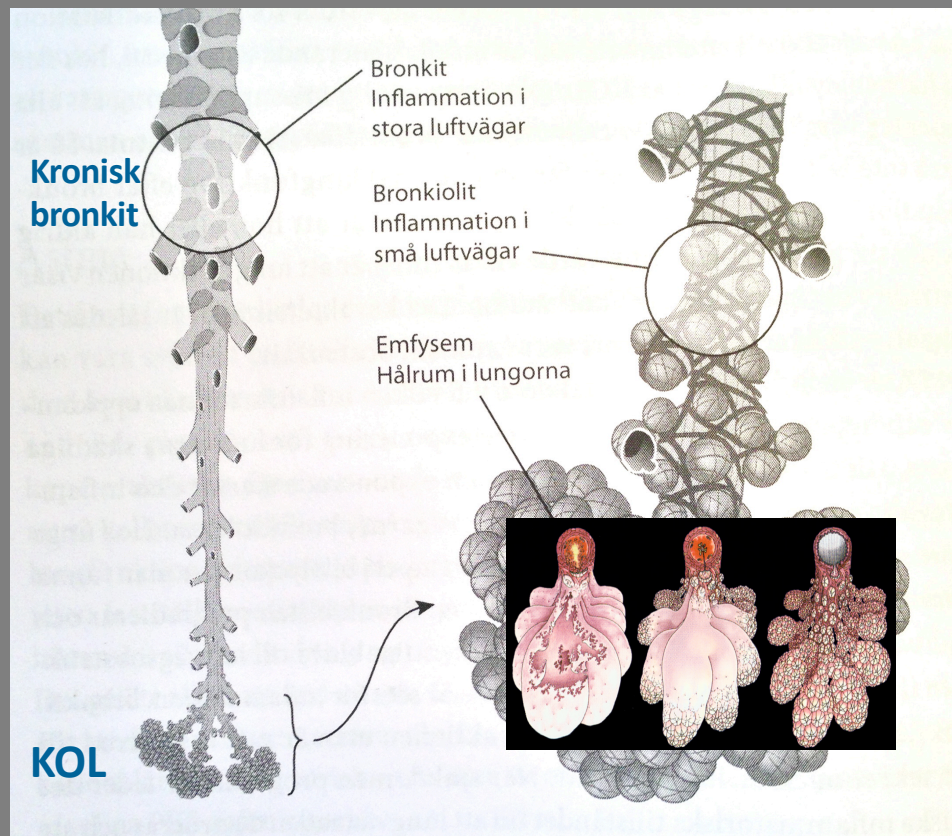
Central inflammations-mekanism: Neutrofila leukocyter



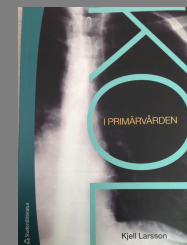
Förstörd lungvävnad
(inkl elastiska fibrer
och alveolväggar)

→ minskad elasticitet

→ försämrad syreupptagning



Kjell Larsson: KOL i Primärvården 2:a uppl. Studentlitteratur 2018

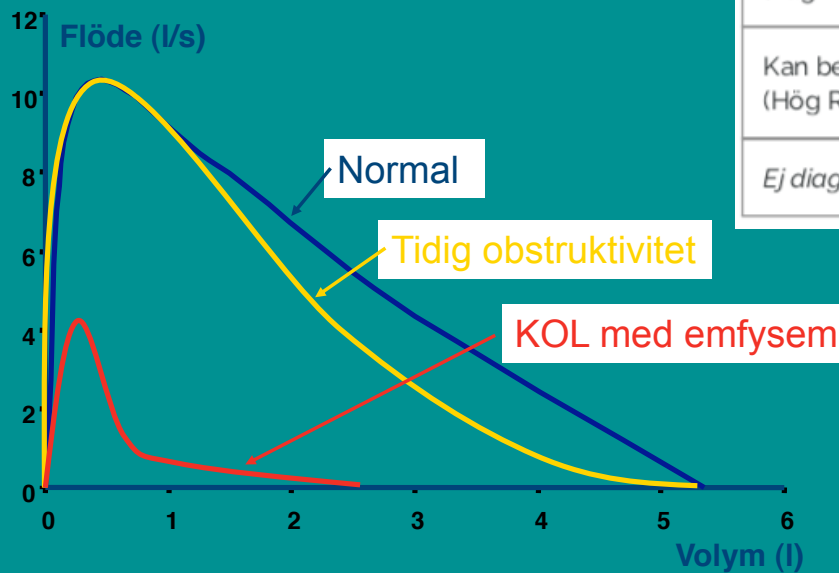


Hyperinflation
"Airtrapping"

Flera olika (feno-)typer av KOL

Dynamisk spirometri

Flöde-volymkurva:



Låg vitalkapacitet VC/FVC	Låg FEV ₁	Låg kvot FEV ₁ /FVC
Kan bero på restriktivitet (Låg TLC)	Kan bero på restriktivitet (små lungor)	
Kan bero på obstruktivitet (Hög RV)	Kan bero på obstruktivitet (försvärat flöde)	Beror på obstruktivitet
<i>Ej diagnostiskt</i>	<i>Ej diagnostiskt</i>	Diagnostiskt!

För **KOL-diagnos** krävs

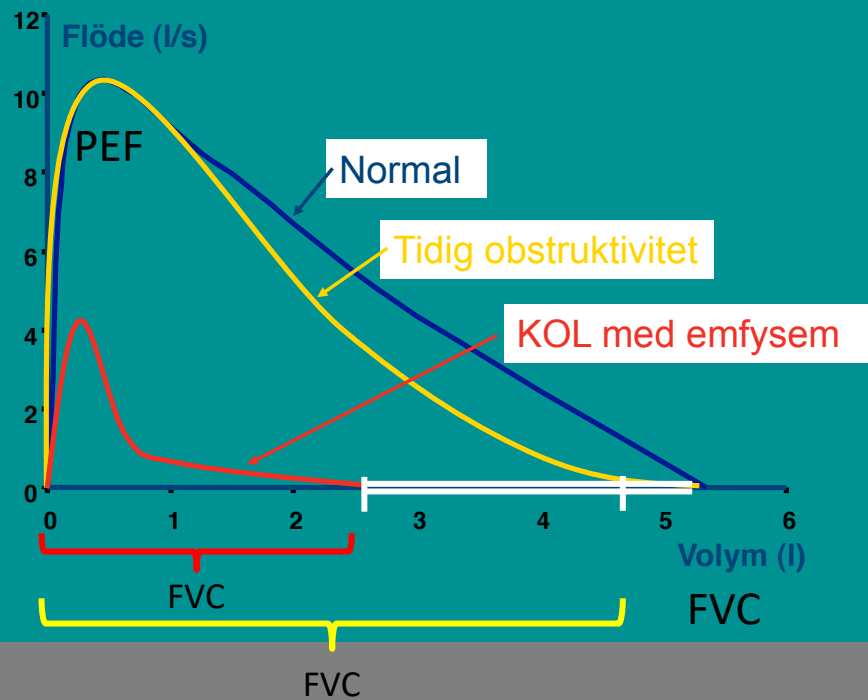
- Anamnes: **Symtom! Exposition** (rökning, yrke)? Ev hereditet?
- Spirometrikvot **FEV₁/FVC < 0,7** (efter beta2-inhalation)*

OBS felkällor! OBS samsjuklighet! OBS diff-diagnoser!

***Screening:** COPD₆-mätare FEV₁/FEV₆ motsvarar ung FEV₁/FVC ; Cut off 0,73

Dynamisk spirometri

Flöde-volymkurva:



PEF

FEV1

Revers
efter
Beta2

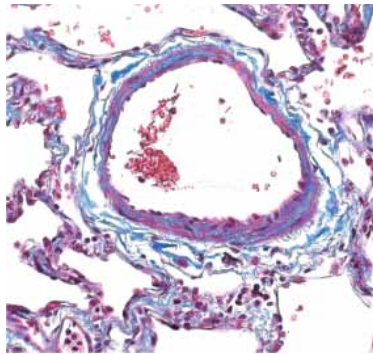
Speglar
huvudsakligen
situationen i
centrala
luftvägar

↓ FVC – Ett indirekt mått på airtrapping
/obstruktivitet i små luftvägar

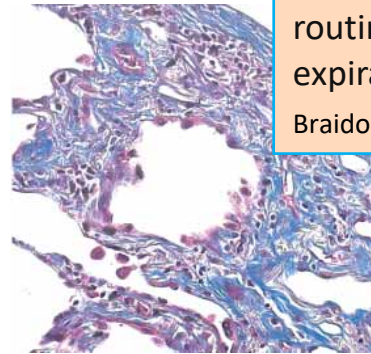
Sorkness et al, J Appl Physiol 104: 394–403, 2008 ; doi:10.1152/jappphysiol.00329.2007

75 % of the small airways must be obstructed before changes can be detected using routine pulmonary function tests. e.g. forced expiratory volume in 1 s [FEV₁]

Braido et al. Manifesto...World Allergy Organization J (2016)



Normal small airways



Remodelling and loss of small airways

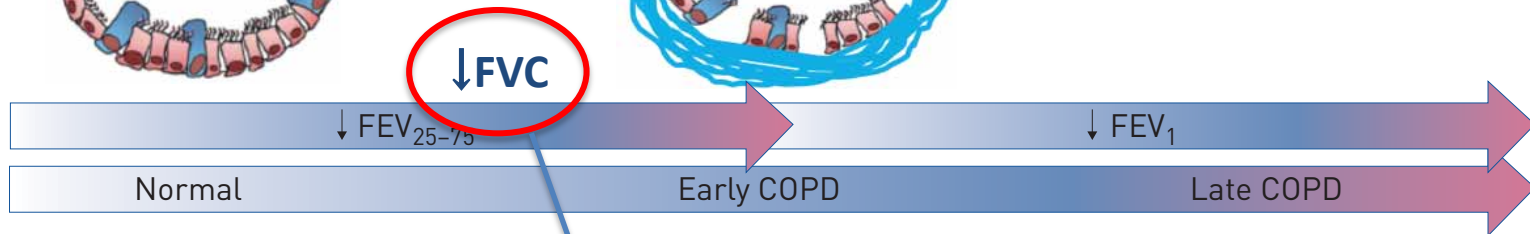
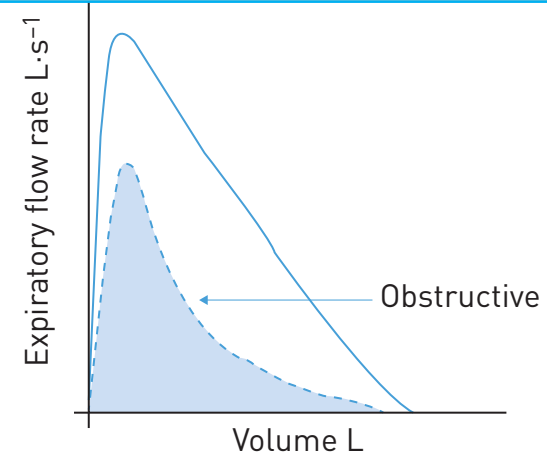
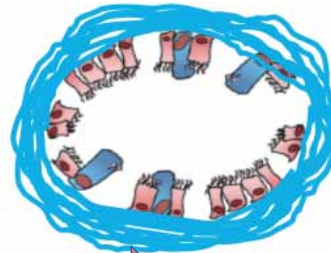
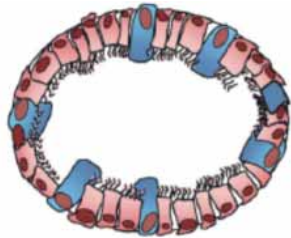


FIGURE 1 Pathology samples of respiratory biopsies. The small airways are the major site of airflow obstruction in susceptible smokers, leading to accelerated loss of lung function in the early stages of COPD. Representative pictures of a) a small airway in a 43-year-old never smoker (female); and b) a small airway with severe remodeling in a 45-year-old smoker without COPD (male). Trichrome staining of formalin-fixed paraffine embedded sections. Magnification 40×. The blue staining represents areas of remodeling around the airways. FEF₂₅₋₇₅: forced expiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume in the first second.

↓ FVC korrelerar bättre med airtrapping (RV, RV/TLC) än ↓ FEF₂₅₋₇₅

Ref Sorkness JAP 2008. Sutherland, JACI 2004. ATS Standards of Lung Function AmRevRespDis 1991

Bearbetad bild från

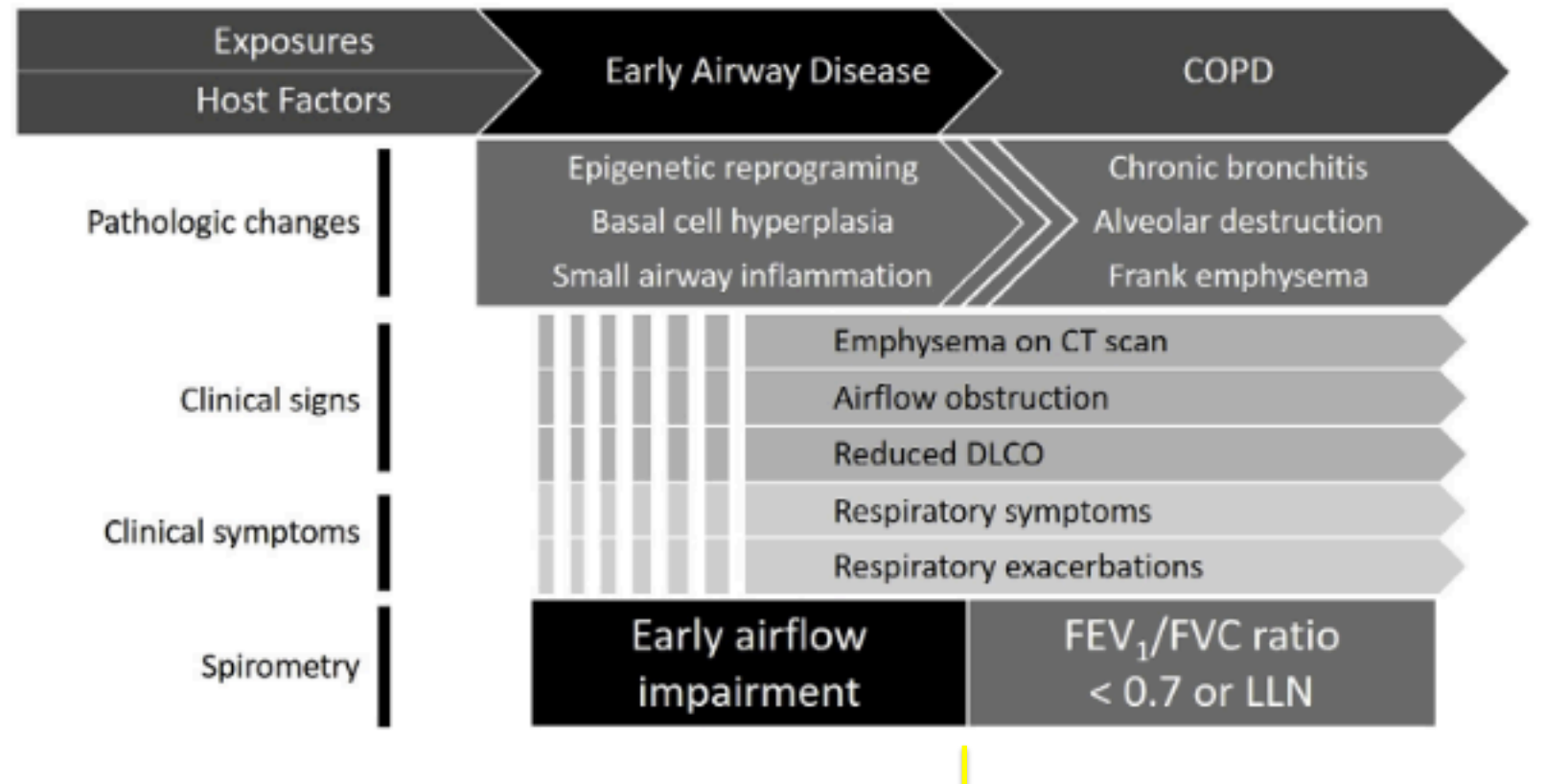
Polverino F, Soriano JB. Small airways and early origins of COPD: pathobiological and epidemiological considerations.

Eur Respir J 2020; 55: 1902457 [https://doi.org/10.1183/13993003.02457-2019]

RL okt 2023

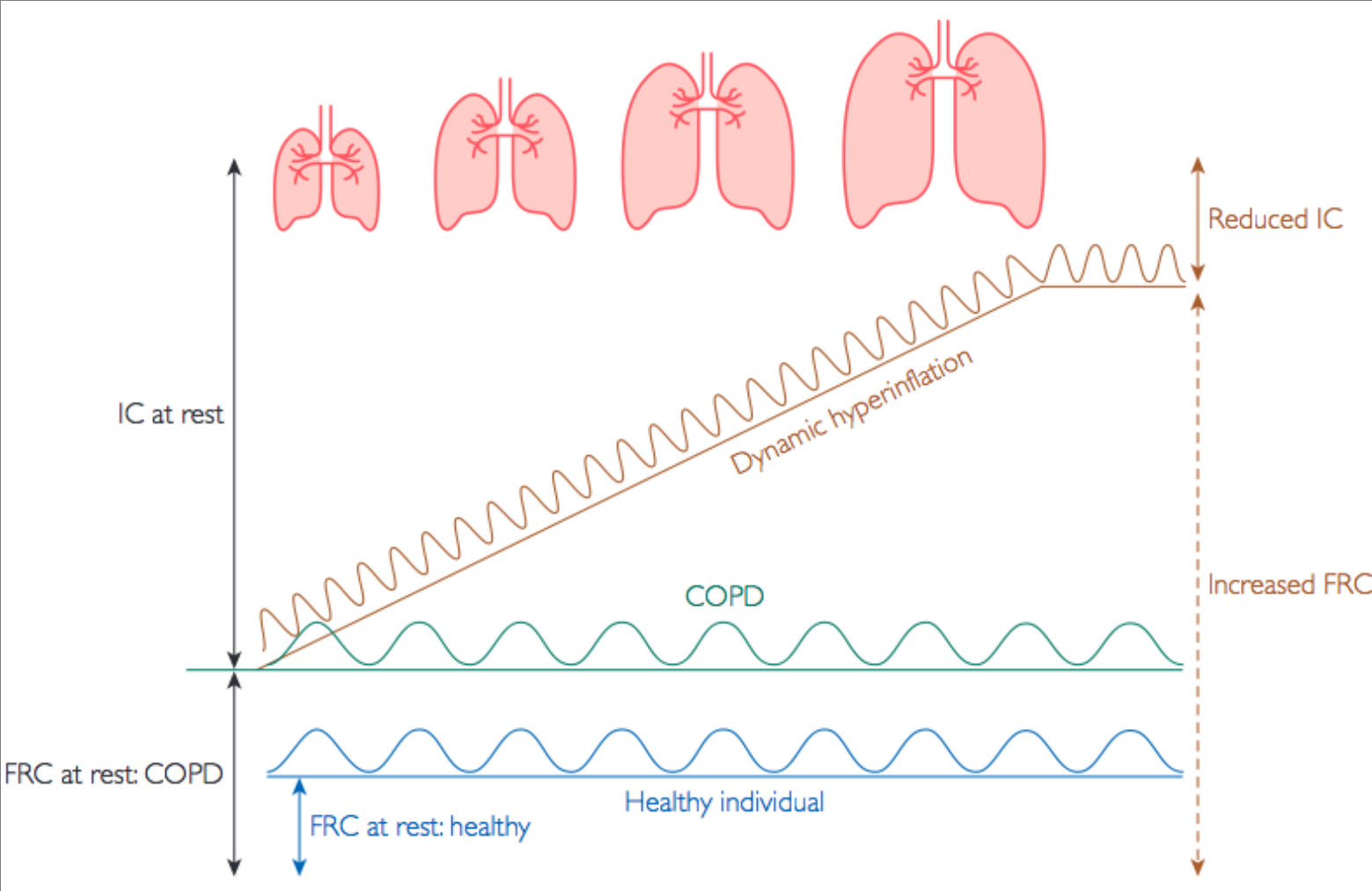
Sjukdomsförloppet vid KOL

D. Hoesterey, et al. *Respiratory Medicine* 156 (2019) 58–68



Processen har pågått en lång tid innan kvoten FEV₁/FVC blivit < 0,7

Dynamisk hyperinflation (airtrapping) vid KOL



Bronkdilatation av små luftvägar:

- ⇒ sänkning av medelandningsläget,***
- ⇒ minskad "airtrapping"***
- ⇒ Förbättring av FVC***
- ⇒ Minskad dyspné***

Patientfall. Man 61 år.



En exacerbation senaste året som behandlades på VC.

Rökt sedan 14 års åldern med ca 45 paketår.

Röker 10 cigg/dag + snusar.

Låter rosslig, slemhosta och andfåddhet. Ibland pipande andning.

Nuvarande behandling: LAMA. Har ingen B2.

CAT: 13 poäng = Medelhög påverkan på livskvalitet.

Spirometri: FEV1: 2,0 L motsv 78% av förväntat värde. Reversibel

med 7 %. FEV1/FVC: 0,66 **FVC 3,03 L**



Egenvård vid KOL
- Du kan göra skillnad!

Författare: Claire Johnson
Astma/KOL-sjuksköterska, Distriktsköterska

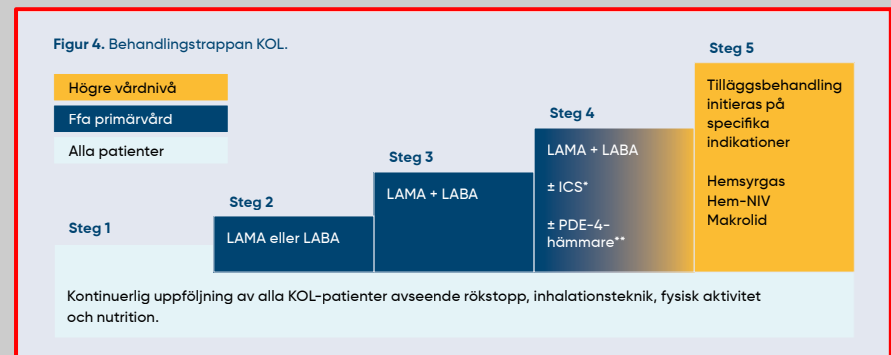
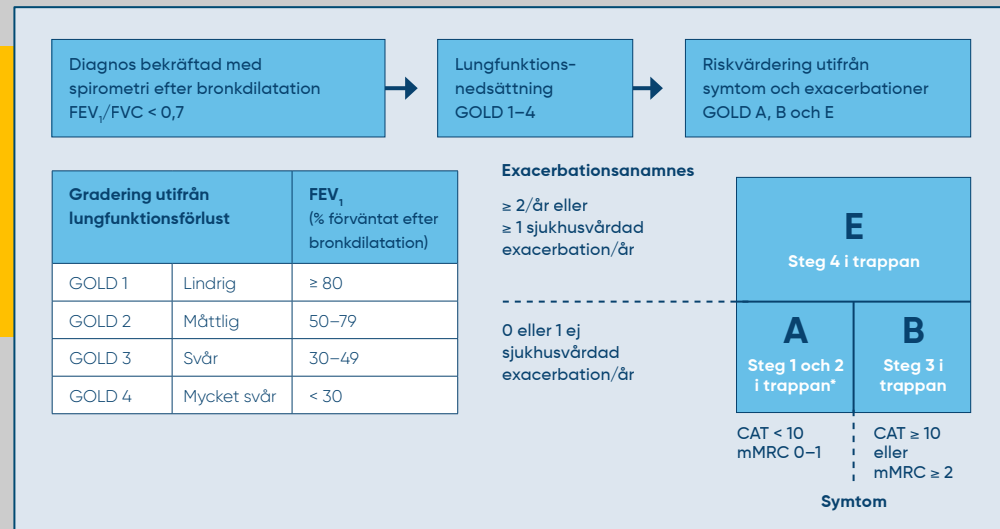
Kan vi optimera behandling för att minska Kallé's symtom?

1. Lägga till kortverkande luftrörsvidgande då han inte hade det
2. Byta till kombination LABA+LAMA + B2
3. Byta till trippel-kombination LABA+LAMA+ICS pga exacerbation i år

Patientfall. Man 61 år.

Hur gick vi vidare...

- Spirometri tydande på KOL i GOLD 2 i kategori B
Samtal om rökstopp. Får muntlig och skriftlig undervisning om KOL, egenvård och dess behandling.
- Optimerar behandling för KOL . Tänker att nuvarande behandling inte lindrar hans symtom tillräckligt.
Förenklar med dosering en gång per dag och får pröva LABA/LAMA + Får en skriftlig behandlingsplan.
- Remiss till träning och andningsövningar till Rehab Center.
- Behandlingsutvärdering och uppföljning egenvård inbokas efter 2 månader.



Patientfall. Man 61 år.

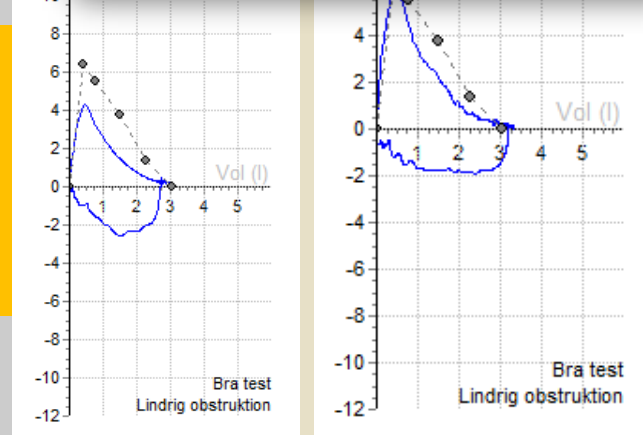
Återbesök

- Mår mkt bättre sedan LM-bytet för 2 månader sedan. Mindre hosta och slem och ingen pipande andning längre.
- Behandling: LABA/LAMA 2x1 + B2 (Extrafin LAMA+LABA)
- CAT: 7 poäng = Låg påverkan på livskvalitet.
- Spirometri: FEV1: 2,23 (ökning med 230 ml) motsv 87 % av förväntat värde och reversibilitet på 2%. FEV1/FVC: 0,67 (förra besök: KOL 2 i grupp B) **FVC 3,33 (ökning med 300 ml)**

Klart förbättrad i både lungfunktion och symtom. Berömmande samtal om träning och rökminskning. Lockar till fler rökfria dagar med förhoppning om rökstopp. Åter om 1 år.

TOLKNING:

FVC ökat med 300 ml (perifer bronkdilatation, sänkt andningsmedelläge, mindre airtrapping). Mindre besvär från centrala luftvägar (inget pip, FEV1 ökat)



Patientfall. Man 73år.

- Telefonsamtal från läkare på medicinavdelning. Önskar snart nybesök på KOL-centrum
- Patienten inte nöjd med pulverinhalatorer, tycker inte de hjälper. Täta vårdtillfällen



Patientfall. Man 73år.

- Rökare sedan ungdomen, ca 10 cig per dag, slutat för någon månad sedan
- Tidigare etylproblem
- Förmaksflimmer. Hypertoni. KOL. Hjärtsvikt EF skattat 35-45%

Patientfall. Sökt akut 10 ggr pga dyspné och trötthet

17-07-11	Akutmottagning Sahlgrenska (AKUT02)
17-07-01	Akutmottagning Sahlgrenska (AKUT02)
17-06-25	Akutmottagning Sahlgrenska (AKUT02)
17-06-17	Akutmottagning Sahlgrenska (AKUT02)
17-05-24	Akutmottagning Sahlgrenska (AKUT02)
17-05-17	Akutmottagning Sahlgrenska (AKUT02)
17-05-02	Akutmottagning Sahlgrenska (AKUT02)
17-05-02	Akutmottagning Sahlgrenska (AKUT02)
17-02-06	Akutmottagning Sahlgrenska (AKUT02)
17-01-31	Akutmottagning Sahlgrenska (AKUT02)

Sökt pga trötthet och dyspné

Genomgång av journal:

- Andfådd redan efter några meter vid senaste akutbesök
- Ibland generellt nedsatt andningsljud ibland expiratoriska ronchi
- Insatt på Anoro (LAMA/LABA) för 4 veckor sedan. Ventoline Diskus v b



Läkartidningen 2020-10:

”Läkemedelsbehandling vid KOL baseras på luftrörsvidgande behandling som både ger symtomlindring och förebygger exacerbationer”

Spirometri i maj under exacerbation

		Före bronkdilatation		
		Uppmätt värde	Avvikelse i SD	% ref. v.
Vitalkapacitet	VC	3,4	-1,8	75
Forcerad vitalkapacitet	FVC	2,2	-3,5	50
Forcerad expiratorisk volym på 1 s	FEV ₁	1,1	-4,6	34
FEV-kvot	FEV%	34	-5,9	49
<hr/>				
CO-upptag (mmöhin ⁻¹ · kPa ⁻¹)		3,4	-4,0	42
CO-upptag/VA (mmöhin ⁻¹ · kPa ⁻¹ · l ⁻¹)		0,8	-2,7	58

Fortsatt läkemedelsbehandling?

De flesta nuvarande inhalationsläkemedlen

når inte effektivt

de små luftvägarna (diam < 2 mm)
(95 % av lungornas volym och yta)

...men ett fåtal når dit bättre

De med **extrafina partiklar**,
med **MMAD < 2,0 μm**

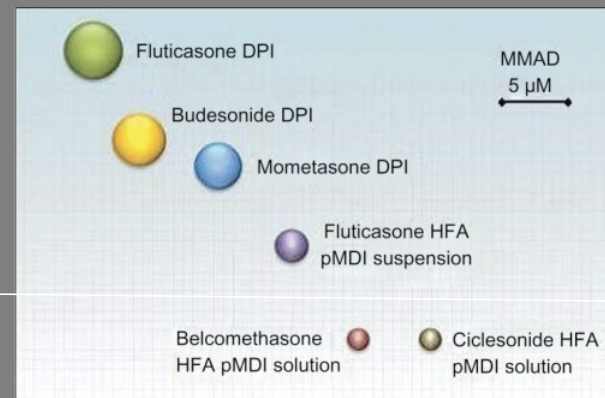
Ref: Lipworth
Lancet Respir Med 2014;2:497-506

Nomenklaturen:

Den **finpartikulära (respirabla) fraktionen** (MMAD < 5 μM)

"Fine"
("non-extrafine")

"Extra fine"



2 μM
Extra finpartikulära

Bearbetad bild från:

From inhaler to lung: clinical implications of the formulations of ciclesonide and other inhaled corticosteroids.

Nave R, Mueller H - [Int J Gen Med \(2013\)](#)

Ny ordination. Man 73 år

- Läger till spray Aerobec (ICS) med spacer Optichamber
- Byte Anoro till Spiolto Respimat (LAMA+LABA)
- Ventoline Evohaler i spacer

- Byte till extra finpartikulär LAMA+LABA

- Samtidigt steroidtest/provbehandling med extrafin ICS

Besök KOL-centrum efter drygt en månad

Man 73 år

- Mår mycket bättre, radikal förbättring
- Promenerar 45 min dagligen
- Hosta, slem och pip i luftrören försvunnit
- B-eosinofila 0,4 (övre normalgräns)



spirometri 1

		Före bronkdilatation		
		Uppmätt värde	Avvikelse i SD	% ref. v.
Vitalkapacitet	VC	3,4	-1,8	75
Forcerad vitalkapacitet	FVC	2,2	-3,5	50
Forcerad expiratorisk volym på 1	FEV1	1,1	-4,6	34
FEV-kvot	FEV%	34	-5,9	49
N ₂ -test (%N ₂ · l ⁻¹)				
CO-upptag (mmöhin ⁻¹ · kPa ⁻¹)		3,4	-4,0	42
CO-upptag/VA (mmöhin ⁻¹ · kPa ⁻¹ · l ⁻¹)		0,8	-2,7	58

spirometri 2

Före bronkdilatation			Efter bronkdilatation		
Uppmätt värde	Avvikelse i SD	% ref. v.	Uppmätt värde	Differens %	% ref. v.
5,1	1,0	114	4,7	-8	105
4,9	0,9	113	4,6	-6	106
3,0	-0,4	94	3,2	7	100
59	-1,8	84	68	15	97
4,8	-2,8	59			
0,7	-3,3	51			

Vad i patientens spirometrier talar för att han har "small airways **asthma**"?

"central **astma**"?

spirometri 1

spirometri 2

Vad talar för **KOL**?

		Före bronkdilatation		
		Uppmätt värde	Avvikelse i SD	% ref. v.
Vitalkapacitet	VC	3,4	-1,8	75
Forcerad vitalkapacitet	FVC	2,2	-3,5	50
Forcerad expiratorisk volym på 1	FEV1	1,1	-4,6	34
FEV-kvot	FEV%	34	-5,9	49
N ₂ -test (% $\dot{V}_E \cdot l^{-1}$)				
CO-upptag (mmöhin ⁻¹ · kPa ⁻¹)		3,4	-4,0	42
CO-upptag/VA (mmöhin ⁻¹ · kPa ⁻¹ · l ⁻¹)		0,8	-2,7	58

Före bronkdilatation			Efter bronkdilatation		
Uppmätt värde	Avvikelse i SD	% ref. v.	Uppmätt värde	Differens %	% ref. v.
5,1	1,0	114	4,7	-8	105
4,9	0,9	113	4,6	-6	106
3,0	-0,4	94	3,2	7	100
59	-1,8	84	68	15	97
4,8	-2,8	59			
0,7	-3,3	51			

Vilken förändring har haft störst betydelse för patientens kraftigt minskade dyspné?

Vad i patientens spirometrier talar för att patienten har "small airways **asthma**"?
 "central **astma**"?

Vad talar för **KOL**?

spirometri 1

spirometri 2

		Före bronkdilatation		
		Uppmätt värde	Avvikelse i SD	% ref. v.
Vitalkapacitet	VC	3,4	-1,8	75
Forcerad vitalkapacitet	FVC	2,2	-3,5	50
Forcerad expiratorisk volym på 1 s	FEV1	1,1	-4,6	34
FEV-kvot	FEV%	34	-5,9	49
N ₂ -test (%N ₂ · l ⁻¹)				
CO-upptag (mmöhin ⁻¹ · kPa ⁻¹)		3,4	-4,0	42
CO-upptag/VA (mmöhin ⁻¹ · kPa ⁻¹ · l ⁻¹)		0,8	-2,7	58

Före bronkdilatation			Efter bronkdilatation		
Uppmätt värde	Avvikelse i SD	% ref. v.	Uppmätt värde	Differens %	% ref. v.
5,1	1,0	114	4,7	-8	105
4,9	0,9	113	4,6	-6	106
3,0	-0,4	94	3,2	7	100
59	-1,8	84	68	15	97
4,8	-2,8	59			
0,7	-3,3	51			

Vilken förändring har haft störst betydelse för patientens kraftigt minskade dyspné?

Svar: Fr. a. den kraftiga ökningen av FVC på cirka 2,5 liter, som innebär en uttalad sänkning av medelandningsläget och hyperinflationen. Ökningen av FEV1 har också inverkat (central astmakomponent)

SAD

(small airways disease)

Klinik: Airtrapping (hyperinflation)

Astma

Eosinofil
inflammation

ICS-behandling

KOL

Neutrofil
inflammation

50 - 60% har SAD

25 - 30 % har enbart SAD

SAD är regel vid flera fenotyper:

- Svår/are astma (inkl fatal astma)
- Astma hos rökare/exrökare
- Astma hos äldre
- Långvarig astma

"Alla" har SAD

* Kan likna KOL

SAD

(small airways disease)

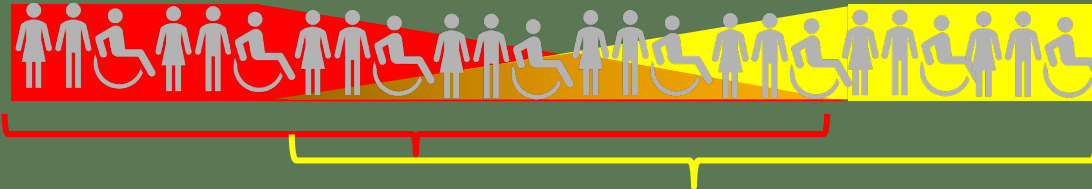
Klinik: Airtrapping (hyperinflation)

Verkligheten

"Real life"

Astma

KOL



50 - 60% har SAD

25 - 30 % har enbart SAD

SAD är regel vid flera fenomen

- Svår/are astma (inkl fatiga)
- Astma hos rökare/exrökare
- Astma hos äldre
- Långvarig astma

Både KOL & Astma (ACO):
Upp till 2/3 av patienter
med KOL-diagnos

Uchida et al 2018

Sämre prognos
Fler exacerbationer
"Vulnerabel" grupp
Optimerad farmakoterapi !
(individuellt anpassad)

"Alla" har SAD

SAD

(small airways disease)

Klinik: Airtrapping (hyperinflation)

Astma

KOL

50 - 60% har SAD

25 - 30 % har enbart SAD

Alla har SAD

SAD är regel vid flera fenotyper:

- Svår/are astma
- Astma hos rökare/exrökare
- Astma hos äldre
- Långvarig astma



Viktigt att inte missa
SAD-astma
vid KOL-utredning !

Kan ha spirometri-bild som vid KOL !

Differentialdiagnostiska verktyg:

- Anamnes!
- DLCO (gasdiffusionstest / "CO-diff")
- B-Eosinofila
- Inhalationsläkemedel med extra-fina partiklar (steroidtest/Provbehandling)

INHALATIONS-LÄKEMEDEL VID KOL

Det bästa vi kan erbjuda som underhållsbehandling idag:

- ▶ Effektiv bronkdilatation (LAMA+LABA)
- ▶ ICS ges
 1. alltid om samtidig astma
 2. som tillägg om kvarstående exacerbationer trots LAMA+LABA (B-eosinofila i övre normalområdet vid upprepad mätning ger stöd)
- ▶ Extra finpartikulära beredningar (MMAD < 2 µm), som
 - når små (perifera) luftvägar
 - är effektivast "real life" *
 - ges i lägre doser (fördel ur biverkningsperspektiv)
 - inte är dyrare än traditionella inhalations-lm

Gäller även
astma

* Flertalet RCT (randomized, controlled trials) är ej representativa för PV

KÄRNBUDSKAP:

SAD (small airways disease)

vid KOL & Astma

Airtrapping (hyperinflation)
Perifer bronkdilatation - FVC

Astma i små luftvägar är vanligt
- kan feltolkas som KOL

Extrafin inhalationsbehandling
- har fördelar

Vägen till behandlingsmålet:

"Precision medicine"

som är

Individanpassad



Extrabilder

Med diskussions-anknytning

Vad innebär **riktlinjer** för KOL och astma?

Struktur och riktlinjer utgör en gedigen och genomarbetad bas och ett stabilt ramverk
De är (med nödvändighet) generaliserade

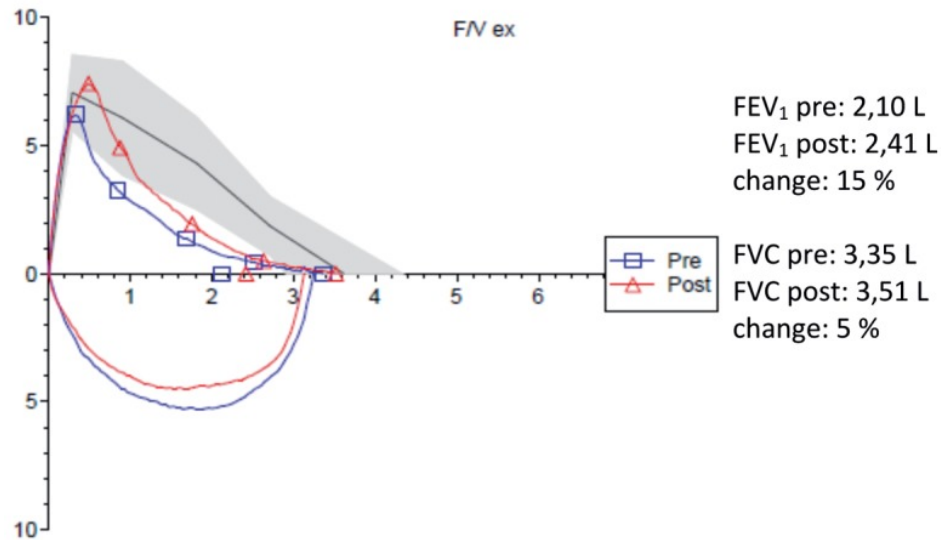
Mycket av de senaste årens forskningsrön med tillämpning i klinisk praxis har tagits med,
men en del återstår – ”Nya rön tar tid att inarbeta”

Det gäller t ex:

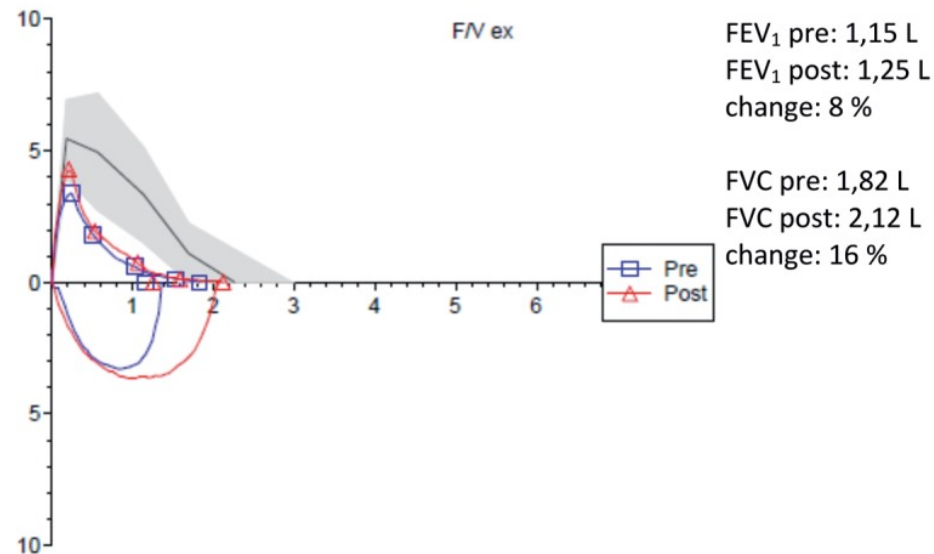
- Stora **subgrupper (fenotyper)** inom astma- och KOL-diagnoserna finns, där generella behandlings-rekommendationer är mindre framgångsrika och modifiering kan optimera behandlingsmöjligheterna
- Innovationer och forskningsframsteg de senaste åren om **de små luftvägarnas betydelse** vid astma och KOL
- ”the quiet zon is no longer quiet” -
- Utveckling av **inhalatorer som levererar extra-fina partiklar** av läkemedel med möjlighet att nå de små luftvägarna.

REAKTIONER PÅ BRONKDILATATION: ("Reversibilitet")

"Flow responder"
(centrala luftvägar)
FEV₁



"Volume responder"
(små luftvägar)
FVC



Bearbetad bild från:

Vigna et al, Flow and volume response to bronchodilator in patients with COPD 2019

Se fö Ref Pisi et al, International Journal of COPD 2015:10