

# KOL – EN MULTIFAKTORIELL SYSTEMSJUKDOM

Tidigare sågs KOL enbart som en lungsjukdom orsakad av rökning. Idag betraktas den som systemisk och multifaktoriell. Inte bara exponering för rök, gaser och partiklar utan även våra försvarskrafter och genetiken avgör om KOL utvecklas.

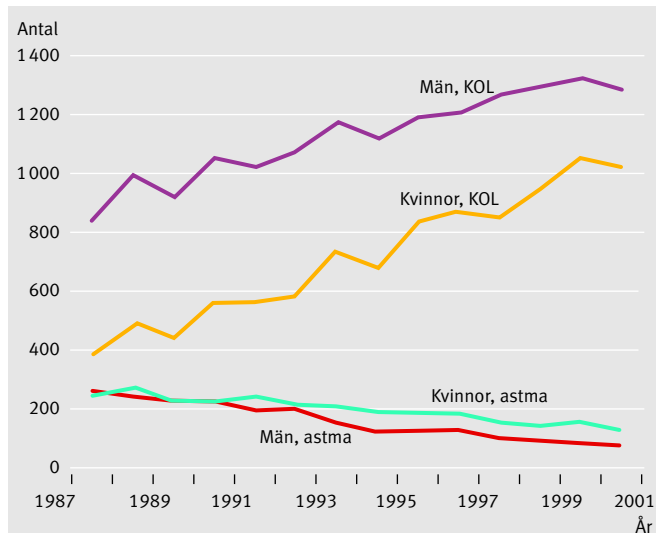


**SVEN A LARSSON**, leg läkare, professor, lungkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg  
Sven.Larsson@lungall.gu.se

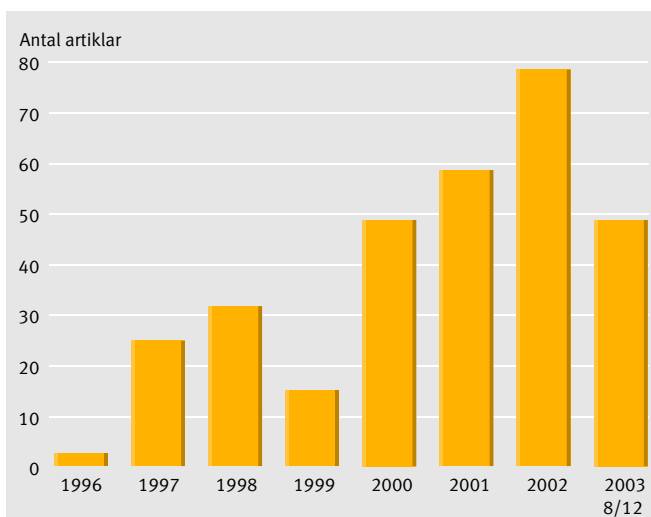
**CLAES-GÖRAN LÖFDAHL**, leg läkare, professor, lung- och allergikliniken, Universitetssjukhuset i Lund  
claes-goran.lofdahl@med.lu.se

Att rökning kan ge en allvarlig obstruktiv lungsjukdom har varit känt sedan 1950-talet. Smogkatastrofen i London, då överdödlighet i respiratorisk insufficiens noterades på sjukhusen, blev en väckarklocka. Intresset för rökningens skadeverkningar i lungorna startade, men det är först under den senaste 10-årsperioden som fokus verkligen har riktats mot kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Alarmerande prevalens- och mortalitetsciffror i västvärlden, inklusive Sverige (Figur 1), har varit ett kraftfullt incitament för intresset, och KOL har blivit uppmärksammat i medierna.

Intresset för KOL har ökat, och i Figur 2 visas antalet artiklar om KOL i svensk press under senare år som ytterligare har ökat markant sedan 2003. Intresset för KOL visar sig på många andra sätt. Läkemedelsindustrin ser KOL som ett möjligt fält för framtida expansion. Antalet presentationer vid vetenskapliga möten ökar kontinuerligt. I Sverige ser vi intresset t ex genom att SBU givit ut sitt arbete om Behandling av astma och KOL [1],



**Figur 1.** Antal män och kvinnor avlidna i Sverige till följd av KOL och astma mellan 1987 och 2000. År 2003 dog 1 331 män och 1 201 kvinnor av KOL (Källa: Svenskt dödsorsaksregister).



**Figur 2.** Antalet artiklar om KOL i svenska medier åren 1996–2003, enligt bevakning av »Effektiv media«.

Läkemedelsverket har hållit sitt första konsensusmöte om farmakoterapi vid KOL [2] och Socialstyrelsen år 2004 publicerade nationella riktlinjer för astma och KOL [3]. Ett värdefullt nationellt vårdprogram för KOL finns nu lätt tillgängligt på nätet [4], och patientföreningen engagerar sig starkt för de drabbades situation. KOL är inte längre en bortglömd och anonym sjukdom.

## Från lungsjukdom till systemsjukdom

Synen på KOL har också ändrats under den senaste 10-årsperioden. Tidigare betraktade man KOL enbart som en lungsjukdom; i dag ser man KOL mer som en systemsjukdom [5]. Systemisk är KOL i den bemärkelsen att då sjukdomen är svår är en rad komplikationer kopplade till diagnosen. Till dessa extrapulmonella manifestationer hör malnutrition, muskelpåverkan, osteoporos, påverkad smak, nedsatta kognitiva funktioner, makuladegeneration med mera. Vid KOL föreligger ofta en systemisk inflammation som kan vara en av kopplingarna till de extrapulmonella manifestationerna; andra förklaringar kan

## SAMMANFATTAT

**Alarmerande prevalens- och mortalitetsdata** har stegrat intresset för KOL.

**KOL betraktas nu** som en multifaktoriell systemsjukdom och inte längre som en isolerad lungsjukdom enbart förorsakad av cigaretrökning.

**KOL beror på** sjukdomsprocesser i alveoler (emfysem) och små luftrör (bronkiolit). Cigaretrök har en proinflammatorisk effekt på luftrörslemhinnor som leder till an-

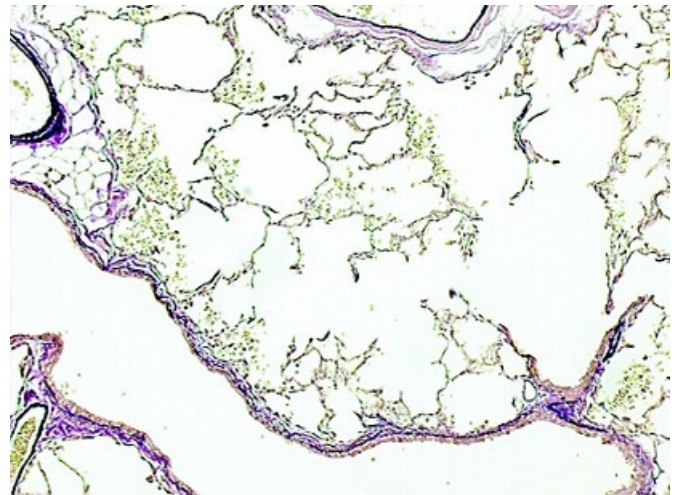
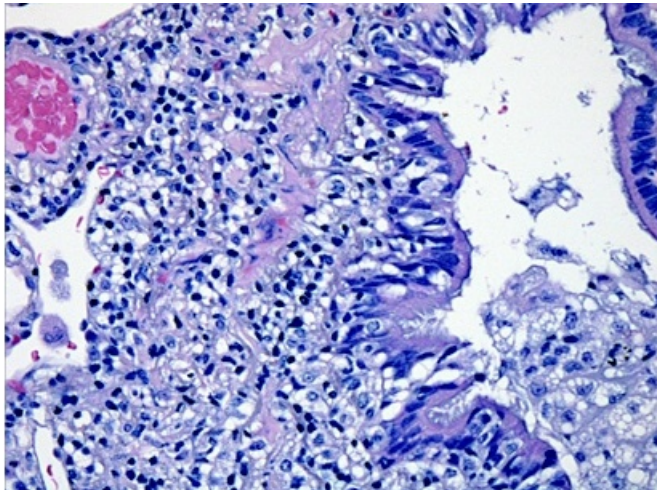
samling av inflammatoriska celler av betydelse för sjukdomsutvecklingen.

**Diagnos kräver** spirometriundersökning.

**Huvudsymtom** andfåddhet utvecklas ofta sent. Diagnosen ställs ibland inte förrän andningssvikt utvecklats.

**Spirometri är därför** särskilt viktig för tidig diagnos.

**Spirometrar finns nu** i stor utsträckning att tillgå i primärvården.



**Figur 3.** Histologiska snitt av perifer lungvävnad hos patienter med måttligt svår KOL-sjukdom, det vill säga FEV<sub>1</sub> ca 50 procent av förväntat värde. Vänstra bilden visar en bronkiol, med en kraftig inflammatorisk peribronkiolit, och i lumen en ansamling av makrofager. Den högra bilden visar perifer lungvävnad med lätt emfysem.

vara hypoxi, koldioxidretention och immobilisering. Det finns en stark koppling mellan nedsatt lungfunktion av obstruktiv karaktär och utveckling av kardiovaskulär sjukdom [6]. Även här kan systemisk inflammation vara den gemensamma nämnaren.

**Från »cigaretto« till multifaktoriell sjukdom**

För 10 till 15 år sedan fanns en strävan att se KOL som en sjukdom vars enda orsak var cigarettökning. En önskan att döpa om sjukdomen till »cigaretto« framfördes. Motivet för detta var ganska klart. Rökningen har stor betydelse och prevention av KOL var målet. Kunskaperna om sjukdomens etiologi har emellertid ökat och nu betraktar vi sjukdomen som multifaktoriell [5]. Det är inte längre trovärdigt att hävda rökning som enda orsak, och vi riskerar med det gamla synsättet även att förbise viktiga riskfaktorer. Som exempel kan nämnas att exponering för förbränningsgaser i bostäder med primitiva eldstäder som används för uppvärmning och matlagning i dag betraktas som ett stort hälsoproblem. I utvecklingsländer bidrar sådan exponering starkt till en hög prevalens av KOL [7]. I Sverige kan yrkesmässig exponering för rök, gaser och partiklar på arbetsplatser spela en viss roll för utveckling av KOL. Nyare studier anger att upp till 15 procent av etiologin förklaras av yrkesmässig exponering [8]. Vi har nu nått en punkt där vi ibland måste fundera på om fortsatt arbete med exponering kan vara lämpligt för KOL-patienter [8].

Det är inte enbart exponeringen som avgör om KOL utvecklas eller inte. Våra försvarskrafter tycks vara olika, och genetiken har betydelse. Det finns en klar familjär ansamling av KOL som inte har med rökvanor att göra [9, 10]. Kostens innehåll av frukt och grönt har också betydelse. Lungfunktionen är bättre hos dem som äter mycket av dessa livsmedel [11].

**Från exponering till KOL**

Patologisk-anatomiskt finns två huvudmanifestationer av KOL i lungan: dels bronkiolit, dels emfysem. Dessa manifestationer

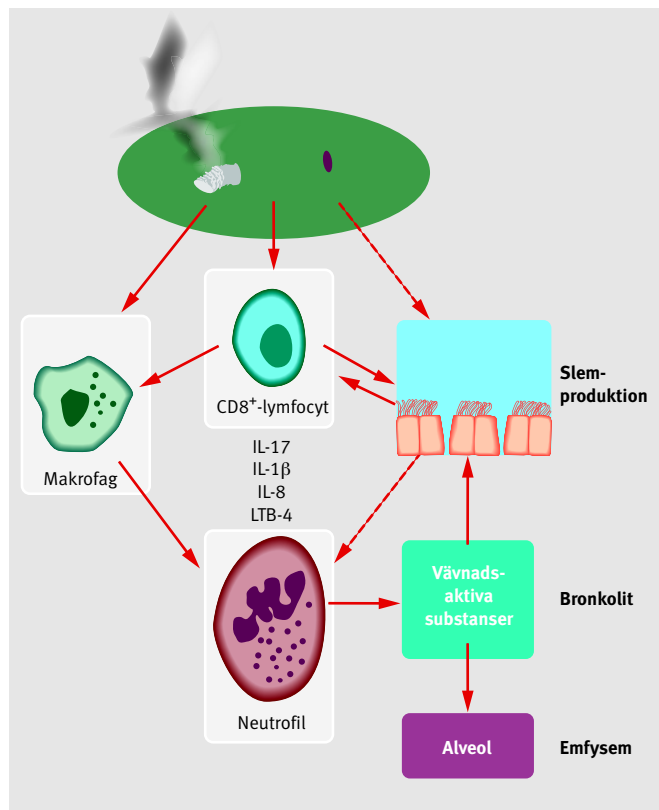
förekommer ofta tillsammans, men proportionerna kan säkerligen variera mycket mellan olika patienter. Den form som har mest utpräglad emfysemkomponent är den KOL som beror på alfa-1-antitrypsinbrist. Såväl bronkiolit som emfysem är förändringar som är lokaliserade perifert i luftvägen, men även i centrala luftvägar finns förändringar som sannolikt mest är relaterade till en ökad slemproduktion.

Figur 3 visar att även patienter med måttligt svår KOL har uttalade bronkiolitförändringar, med såväl lymfocytär som neutrofil infiltration. Man kan också notera att det centralt förekommer en ackumulering av makrofager, som sannolikt är ett gemensamt svar hos de flesta rökare. I figuren finns också en alveolär bild av begynnande emfysem hos en patient med måttligt svår KOL. Datortomografiundersökning av lungorna hos rökare har visat att även utan KOL-diagnos har upp till ca 45 procent av rökarna vid 60 års ålder begynnande emfysematösa förändringar. En schematisk framställning av de sekvenser vi för när-

**FAKTA 1. Skillnader mellan astma och KOL**

- Astma debuterar i alla åldrar. KOL ses sällan före 40 års ålder.
- Astma debuterar ofta relativt akut. KOL utvecklas långsamt.
- Vid astma är anfall eller episoder av luftvägsobstruktion med täppthet i bröstet och lockänsla för andningen typiskt. Vid KOL är andfåddhet vid ansträngning typiskt.
- Vid astma föreligger ofta eosinofili. Vid KOL föreligger låggradig leukocytos, dock inte av sådan omfattning att den kan identifieras hos en enskild individ.
- Vid astma föreligger ofta ett gott svar på behandling med luftrörsvidgande medel, vilket motsvaras av en betydande spirometrisk förbättring. Vid KOL är svaren på luftrörsvidgande läkemedel sämre, men ofta befintliga.
- Lungfunktionen är ofta normal hos en astmapatient i anfallsfritt skede. Vid KOL är lungfunktionen aldrig normal.
- Vid astma är lungröntgen i anfallsfritt skede normal. Vid KOL kan lungröntgen visa typiska förändringar med hyperinflation av lungorna.
- Vid astma hörs vid auskultation ibland ronki i olika tonarter. Vid KOL är framför allt vid emfysem tysta lungor mer karakteristiskt.

»Det finns en klar familjär ansamling av KOL som inte har med rökvanor att göra ... Kostens innehåll av frukt och grönt har också betydelse.«



**Figur 4.** Tänkbara patogenetiska samband, som visar hur tobaksrök påverkar inflammatoriska celler i bronkslemhinnan till sputumproduktion, bronkiolitutveckling och emfysem.

varande anser har del i den patogenetiska utvecklingen av KOL finns i Figur 4.

Rökningen leder till en direkt påverkan på epitelceller, epiteliala och luminala makrofager [12]. Många studier har visat att cigarett rök har en proinflammatorisk effekt på epitelet, som leder till frisättning av cytokiner, som aktiverar det inflammatoriska svaret i slemhinnan. Bland annat leder det till kemotaxis av neutrofiler. Det har också visats att epitelcellerna är relativt resistent mot rökens toxiska effekter och därmed har möjlighet att vara inflammatoriskt aktiva även under pågående rökexponering. Makrofagerna ackumuleras och stimuleras av röken, vilket också leder till frisättning av proinflammatoriska cytokiner och mediatorer, som i sin tur sannolikt ökar kemotaxis för neutrofila leukocyter och förmår att aktivera dessa till frisättning av inflammatoriska mediatorer och proteolytiska enzymer. Neutrofilaktivering med ökad proteolys i den perifera luftvägen och alveolen, vilken skyddande substanser som t ex alfa-1-antitrypsin inte förmår att neutralisera, är säkerligen förklaringen till emfysemet. Ökningen av neutrofiler kring bronkiolerna leder också till en ökad inflammation med inslag av andra inflammatoriska celler.

Av särskild betydelse vid KOL-utvecklingen tycks det cellulära immunologiska försvaret vara. Flera studier av rökare med och utan KOL har visat att en ackumulation av CD8-positiva (cytotoxiska) lymfocyter i slemhinnan hos rökare är relaterad till svårighetsgraden av luftvägsobstruktion, och därmed till KOL-utveckling. För närvarande pågår studier för att närmare försöka förstå dessa interaktioner.

Det förefaller emellertid helt klart att den lymfocytära reaktionen vid KOL-utveckling klart skiljer sig från utvecklingen av astma, då CD4-positiva lymfocyter tycks ha en dirigerande roll

i patogenesen. Det är emellertid viktigt att påpeka att kunskapen om KOL-patogenesen ännu är mindre klar än kunskapen om astmapatogenesen.

### Spirometri krävs för diagnos och differentialdiagnos vid KOL

KOL definieras som en sjukdom med kronisk luftvägsobstruktion som är permanent även efter optimal farmakologisk behandling. För att ställa diagnosen måste således luftvägsobstruktion påvisas, vilket kräver undersökning med spirometer. Med spirometern kan man mäta FEV<sub>1</sub>, den forcerade expiratoriska enskundsvolymen, och vitalkapaciteten, VC. Kvoten mellan dessa kallas i Sverige FEV<sub>1</sub>%. När luftvägsobstruktion uppstår sjunker kvoten.

Värden på FEV<sub>1</sub>/VC under 70 procent är en signal som bör leda tanken till luftvägsobstruktion och KOL. Enligt det svenska vårdprogrammets senaste version har man för patienter som är äldre än 65 år satt denna gräns vid 65, då det finns en normalvariation mot lägre värden med ökande ålder. Finns det sådant värde bör man kontrollera om det ligger under normalvärdesgränsen för patienten. Är detta fallet föreligger luftvägsobstruktion.

I tidiga stadier ger KOL ringa symtom, och en förutsättning för diagnos är då spirometri. Man har anledning att misstänka KOL hos alla rökare över 40 års ålder med luftvägsbesvär eller andfäddhet och bör då se till att en spirometri blir gjord. Arbetet med att popularisera spirometriundersökningen och föra ut spirometrar i primärvården har pågått i en tioårsperiod och ser nu ut att ha lyckats. De flesta primärvårdsmottagningar i landet har nu spirometrar.

Någon gång innan diagnosen KOL ställs bör man fundera över alternativa diagnoser, i första hand astma (Fakta 1). Kronisk luftvägsobstruktion förklaras oftast av KOL, men det finns andra sällsynta sjukdomar som också karakteriseras av kronisk obstruktion, t ex vissa bronkiolitsjukdomar, sena stadier av cystisk fibros, lymfangioleiomyomatos med flera. De tillstånden brukar man inte räkna in i begreppet KOL. Astma kan också gå över i ett stadium där kronisk irreversibel luftvägsobstruktion föreligger. Dessa astmatiker skiljer sig från KOL-patienterna på flera sätt; prognosen är bättre och systemeffekterna inte lika uttalade.

### Kronisk bronkit är inte synonymt med KOL

Kronisk bronkit definieras som ett tillstånd med kronisk sekretproduktion i luftvägarna. Hosta med slem är det typiska symtomet. Många rökare drabbas av detta. Symtombilden beror på tillväxt av slemproducerande element i de centrala luftvägarna. Det får betraktas som ett parallellfenomen till KOL eftersom många rökare har både kronisk bronkit och KOL.

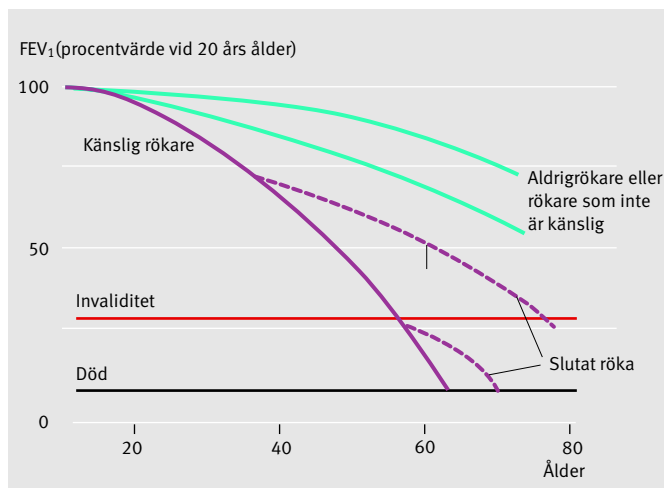
Kronisk bronkit hos rökare utan luftvägsobstruktion är inte heller ovanligt. KOL utan samtidig kronisk bronkit förekommer. Då kronisk bronkit förekommer vid KOL är det en allvarlig komplikation som medför ökad risk för bakteriella infektioner och exacerbationer.

### Exacerbationer vid KOL ett gissel för patienterna

Under de senare åren har exacerbationernas betydelse vid KOL blivit alltmer uppmärksammas, då dessa mycket märkbart påverkar patienternas tillstånd [13, 14]. Försämringsepisoderna utlöses oftast av virala eller bakteriella infektioner. Patienter med exacerbationer har sämre prognos än KOL-patienter med i övrigt lika svår sjukdom.

Livskvaliteten är nedsatt hos patienter med exacerbationer. Exacerbationer kan vara olika svåra. De kan leda till en kortare period med litet ökad andnöd, mer hosta och ofta missfärgade upphostningar, som ofta går över av sig själv. De allvarligaste ex-





Figur 5. Utvecklingen av FEV<sub>1</sub> under livstiden hos patienter som utvecklar KOL (efter Peto och Fletcher 1977) [16].

acerbationerna leder till sjukhusinläggning, ibland på intensivvårdsavdelningar, på grund av respiratorisk svikt. Exacerbationer kan leda till döden och påverkar på så sätt prognosen hos KOL-patienter. Nyare undersökningar tycks också antyda att sjukdomens progresstakt ökar på grund av exacerbationer, särskilt hos KOL-patienter som inte slutar röka [15].

**KOL – progressen från symptomfri till andningsinvalid**

Sjukdomsprogressen vid KOL är mycket långsam. Tidiga studier för mer än 30 år sedan visade att den ventilatoriska förmågan mätt med t ex FEV<sub>1</sub> försämras under decennier hos de rökare som utvecklar KOL, till skillnad från det normala åldrande man ser hos rökare som inte utvecklar KOL, då fallet i FEV<sub>1</sub> är mycket mindre med åren (Figur 5). Denna faktor gör att patienterna har mycket stora möjligheter att adaptera sig till den nedsatta lungfunktion de faktiskt har. Spontanrapporterad andfåddhet hos patienter kan därför komma förhållandevis sent i förloppet, till och med efter att FEV<sub>1</sub> sjunkit till under 50 procent av förväntat värde. Fortfarande söker vissa patienter inte sjukvården för sin KOL förrän de i samband med infektion eller annan försämring utvecklar andningssvikt.

Svårighetsgraden vid KOL relateras till graden av luftvägsob-

struktion. Epidemiologiska studier visar att patienter med måttligt svår KOL emellertid även i tidigare skeden kan ha andfåddhet eller andra luftvägssymtom. Som ett hjälpmedel att svårighetsgradera en sådan andfåddhet rekommenderas MRC-skalan för andfåddhetsgradering. Det är klart visat att förutom graden av luftvägsobstruktion även andfåddhetsgraden har en relativt kraftig påverkan på prognosen vid KOL. Någon studie antyder till och med att patientens subjektivt värderade andfåddhet enligt MRC har en starkare influens på överlevnaden vid KOL än gradering enligt FEV<sub>1</sub>-nivå [17].

Vid svår KOL förekommer också avmagring, och det är av betydelse att värdera dess svårighetsgrad eftersom även detta är en fristående riskfaktor för KOL-mortalitet. Väsentligen rekommenderas att följa dessa patienters BMI, som är det enkla mått som bäst relaterar till överlevnad. Särskilt allvarligt verkar emellertid malnutrition som leder till muskelutarmning vara. Kroppssammansättningen, som enkelt kan studeras med mätningar av bioelektrisk impedans, visar här starkare samband med överlevnad än BMI, som mäter påverkan endast på kroppsvikten.

Senare i förloppet kommer en utveckling till hypoxi och andningssvikt. Patienter med FEV<sub>1</sub> under 40 procent av förväntat värde skall någon gång kontrolleras med blodgaser. Många har fortfarande normala blodgaser vid denna nivå, men man skall vara medveten om att andningssvikt kan förekomma särskilt när patienten får exacerbationer av KOL. Patienter med en sådan FEV<sub>1</sub>-nivå, med akut försämring och som söker sjukhus eller annan vårdinstans bör undersökas med blodgasanalys, särskilt om syremättningen är under 90 procent.

När försämringen med hypoxi och/eller andningssvikt progredierar får många patienter vätskeretention, vilken också kan förstärkas av den ökade komorbiditet som finns med kardiovaskulär sjukdom. Tecken på kardiell påverkan ger också en försämrad överlevnadsmöjlighet för patienterna.

Patienter med måttligt svår och svår KOL får på grund av sin nedsatta rörelseförmåga uttalade svårigheter att upprätthålla sina sociala kontakter, och den skamkänsla som är förenad med en »självorsakad« sjukdom som KOL kan ytterligare förvärra problemet. Rehabiliteringsåtgärder och möten med andra patienter i liknande situation kan därför vara av vikt för dessa patienter.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**REFERENSER**

- Behandling av astma och KOL. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2000. SBU-rapport 151.
- Behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom. [http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/RecommendationsPage\\_2601.aspx](http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/RecommendationsPage_2601.aspx)
- Socialstyrelsens riktlinjer för vård av astma och kronisk obstruktiv lungsjukdom/KOL. Faktadokument och beslutsstöd för prioriteringar. Stockholm: Socialstyrelsen; 2004.
- Nationellt vårdprogram för KOL. 2006. <http://www.slmf.se/kol/>
- Agusti A. COPD, a multicomponent disease: Implications for management. *Respir Med.* 2005;99:670-89.
- Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest.* 2005;127(6):1952-9.
- Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: A major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ.* 2000;78(9):1078-92.
- Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):787-97.
- Montn emery P, Lanke J, Lindholm LH, Lundb ack B, Nyberg P,  delroth E, L fdahl CG. Familial related risk-factors in the development of chronic bronchitis/emphysema as compared to asthma assessed in a postal survey. *Eur J Epidemiol.* 2000;16(11):1003-7.
- DeMeo DL, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2003;24(2):151-60.
- Van Duyn MA, Pivonka E. Overview of the health benefits of fruit and vegetable consumption for the dietetics professional: Selected literature. *J Am Diet Assoc.* 2000;100(12):1511-21.
- Ekberg-Jansson A, L fdahl C. Inflammatoriska mekanismer vid KOL. I: Larsson K, redakt r. KOL. Kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Sk rholmen: Boehringer Ingelheim; 2006.
- Haughney J, Partridge MR, Vogelmeier C, Stahl E, Brice R, L fdahl CG. Exacerbations of COPD: Quantifying the patient's perspective using discrete choice modelling. *Eur Respir J.* 2005;26(4):623-9.
- Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, L fdahl CG, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: An observational, interview-based study. *Chest.* 2006;130(1):133-42.
- Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care.* 2003;48(12):1204-13; discussion 1213-5.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977;1(6077):1645-8.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121(5):1434-40.