



**Dansk register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom**

**DrKOL**

**Dokumentalistrapport**

**Version 3.0**

**Januar 2017**

Dansk Register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (DrKOL)

Postadresse:

Kompetencecenter for Klinisk Kvalitet og Sundhedsinformatik (KCKS) Vest

Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP)

c/o Regionshuset Aarhus, Olof Palmes Allé 15, DK-8200 Aarhus N

Telefon: (+45) 7841 3981

Web-adresse: [www.kcks-vest.dk](http://www.kcks-vest.dk)



## INDHOLDSFORTEGNELSE

STYREGRUPPEN FOR DANSK REGISTER FOR KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM (DRKOL) .....	4
INDIKATOROVERSIGT .....	5
KILDEREDEGØRELSE OG SØGESTRATEGI.....	6
BAGGRUND FOR VALG AF SYGDOMSOMRÅDE.....	7
Prævalens af KOL.....	7
Incidens af KOL i Danmark.....	8
Mortalitet .....	8
Morbiditet og ressourceforbrug .....	8
Kvaliteten af diagnostik og behandling.....	9
Aktiviteter på området .....	9
OM INDIKATORERNE .....	11
EVIDENS FOR INDIKATORERNE I INDIKATORSÆTTET .....	12
Lungefunktion (FEV <sub>1</sub> i % af forventet) .....	12
Ernæring (Body Mass Index) og indsats for at forhindre underernæring .....	16
Åndenød (MRC-skalaen) .....	19
Rygning (rygestatus og rygestop) .....	21
KOL-rehabilitering .....	24
Medicinsk behandling i stabilfasen af KOL .....	27
Inhalationsteknik .....	30
Eksacerbationer .....	32
Non-invasiv ventilation (NIV).....	34
Mortalitet i relation til indlæggelse .....	36
Genindlæggelse.....	39
PROGNOSTISKE FAKTORER .....	41
Køn og alder.....	41
Værdien af FEV <sub>1</sub> , BMI og MRC.....	41
Comorbiditet .....	41
REFERENCER .....	43



## **STYREGRUPPEN FOR DANSK REGISTER FOR KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM (DRKOL)**

### **Formandskab**

Peter Lange, professor, overlæge, dr.med., Institut for Folkesundhed, Københavns Universitet  
 Anne Dichmann Sorknæs, forskningssygeplejerske, cand. cur., ph.d. OUH Svendborg Sygehus  
 Jørgen Steen Andersen, praktiserende læge, Skovlunde

### **Øvrige styregruppemedlemmer**

Ejvind Frausing, specialeansvarlig overlæge, Lungemedicinsk Sektion, Medicinsk Enhed, Hvidovre Hospital  
 Carl Nielsen, overlæge, Lungemedicinsk Afdeling, Aalborg Sygehus  
 Steffen Kristensen, overlæge, Medicinsk Afdeling, Vejle Sygehus  
 Nina Godtfredsen, overlæge, Lungemedicinsk Sektion, Medicinsk Enhed, Hvidovre Hospital  
 Anders Løkke, overlæge, Lungemedicinsk Afd. B, Århus Sygehus  
 Jesper Lykkegaard, Almen praktiserende læge, ph.d., Praksis i Vejle, Forskningsenheden for almen praksis, Syddansk Universitet  
 Linette Marie Kofod, specialeansvarlig fysioterapeut, Hvidovre Hospital  
 Henrik Hansen, fysioterapeut, cand.scient.san, ph.d. stud, Dansk Selskab for Fysioterapi  
 Maja Primdal Hansen, ergoterapeut, Slagelse Sygehus  
 Marie Lavesen, Sygeplejerske, Lunge-og Infektionsmedicinsk Ambulatorium, Nordsjællands Hospital - Hillerød  
 Annette Overgaard, iltsygeplejerske, Lungemedicinsk Afdeling, Regionshospitalet Viborg, Skive  
 Alice Pedersen, hjemmesygeplejerske, Faaborg Kommune  
 Kristina Johansen, specialkonsulent, Københavns Kommune  
 Anne Brandt, direktør, Danmarks Lungeforening  
 Birthe Søndergaard, Sundhedsfaglig direktør, Danmarks Apotekerforening

### **Dokumentalist**

Ejvind Frausing, specialeansvarlig overlæge, Lungemedicinsk Sektion, Medicinsk Enhed, Hvidovre Hospital

### **Klinisk epidemiologi**

Reimar W. Thomsen, overlæge, lektor, ph.d., Kompetencecenter for Klinisk Epidemiologi og Biostatistik Nord (KCEB Nord)

### **Statistikere**

Rikke Bjerring, cand.scient. ph.d., Kompetencecenter for Klinisk Epidemiologi og Biostatistik Nord (KCEB Nord)

### **Dataansvarlig myndighed**

Anne Gammelgaard, chefkonsulent, Koncern Kvalitet, Region Midtjylland

### **Kompetencecenter for Klinisk Kvalitet og Sundhedsinformatik Vest (KCKS Vest)**

Katrine Abildtrup Nielsen, kompetencecenterleder, kontaktperson for DrKOL



## INDIKATOROVERSIGT - INDIKATORER OG STANDARDER GÆLDENDE FRA 1. JANUAR 2017

Indikatorområde	Indikator	Type	Standard
Lungefunktion	1. Andelen af <b>ambulante</b> patienter, som får målt og registreret FEV <sub>1</sub> i % af forventet mindst én gang om året	Proces	Mindst 90%
Ernæringstilstand	2. Andelen af <b>ambulante</b> patienter, som får beregnet og registreret BMI mindst én gang om året	Proces	Mindst 90%
Åndenød	3. Andelen af <b>ambulante</b> patienter, som får målt og registreret åndenød med MRC skalaen mindst én gang om året	Proces	Mindst 90%
Rygning	4. Andelen af <b>ambulante</b> patienter, som bliver forespurgt om og får registreret rygestatus mindst én gang om året	Proces	Mindst 90%
KOL-rehabilitering	5. Andelen af <b>ambulante</b> patienter med MRC-grad $\geq 3$ , der har afsluttet KOL-rehabilitering (i enten hospitalsregi eller kommunalt regi) inden for de sidste to år, og som har gennemført det planlagte forløb	Proces	Ikke fastlagt
	6. Andelen af <b>ambulante</b> patienter, der påbegynder KOL-rehabiliteringsforløb i hospitalsregi, som gennemfører minimum 50% af det planlagte forløb	Proces	Ikke fastlagt
Medicinsk behandling	7a. Andelen af <b>ambulante</b> patienter med MRC-grad $\geq 2$ , som behandles med langtidsvirkende inhaleret bronkodilatator enten som LAMA eller LABA (herunder ULTRA-LABA)	Proces	Mindst 90%
	7b. Andelen af <b>ambulante</b> patienter med MRC-grad $\geq 2$ , langtidsvirkende inhaleret bronkodilatator-behandling, og FEV <sub>1</sub> < 50% af forventet værdi og 2 eller flere exacerbationer, som behandles med inhalationssteroid	Proces	Ikke fastlagt
Inhalationsteknik	8. Andelen af <b>ambulante</b> patienter behandlet med inhalationsmedicin, som får tjekket deres inhalationsteknik med de relevante inhalatorer mindst én gang om året	Proces	Mindst 90%
Exacerbationer	9. Andelen af <b>ambulante</b> patienter, som mindst én gang om året bliver forespurgt om og får registreret antallet af exacerbationer (pludselig forværring) i det forgangne år	Proces	Ikke fastlagt
NIV-behandling	10. Andelen af patienter <b>indlagt</b> på grund af akut exacerbation, som får NIV-behandling under det enkelte indlæggelsesforløb	Proces	5 – 20%
Genindlæggelse	11. Andelen af patienter <b>indlagt</b> på grund af akut exacerbation, som genindlægges inden for 30 dage efter udskrivelse	Resultat	Ikke fastlagt
Mortalitet	12. Andelen af patienter <b>indlagt</b> på grund af akut exacerbation, som dør inden for 30 dage efter indlæggelsen	Resultat	Ikke fastlagt

## **KILDEREDEGØRELSE OG SØGESTRATEGI**

Den sidste version af dokumentalistrapporten fra 2011 er blevet opdateret i 2016 primært med udgangspunkt i de nyeste udgaver af internationale og danske retningslinjer for diagnostik og behandling af KOL (1-3)

I 2016 er evidensen for hvert indikatorområde blevet opdateret på følgende prioriterede søgestrategi:

- Identifikation og gennemgang af nye centrale referencer fra internationale guidelines
- Identifikation af nye Cochrane-reviews og metaanalyser
- Nye søgninger af øvrig relevant litteratur via PubMed med søgetermer som "COPD", "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" og "Chronic Obstructive Lung Disease" i kombination med søgetermer der beskrev indikatorområdet.

Desuden er der på grundlag af de løbende diskussioner, som styregruppen har i forbindelse med de årlige audits, foretaget et valg af og beskrivelse af dokumentation for modifikation af indikatorerne, som omhandler rehabilitering, exacerbationer og brug af NIV- behandling. Disse indikatorer er blevet løbende tilpasset i perioden 2012–2016.

## BAGGRUND FOR VALG AF SYGDOMSOMRÅDE

Kronisk obstruktiv Lungesygdom (KOL) blev i 2006 valgt som sygdomsområde i Det Nationale Indikatorprojekt med henblik på at monitorere kvaliteten af behandlingen af KOL i både primær- og sekundærsektoren. KOL er en folkesygdom og den eneste af de store kroniske sygdomme, hvor man i løbet af de sidste 20 år ikke har observeret fald i dødelighed. I det følgende beskrives kort sygdommens epidemiologi i Danmark, herunder prævalens, incidens, morbiditet, mortalitet og det skønnede ressourceforbrug.

### Prævalens af KOL

Opgørelser af prævalensen af KOL afhænger af, om man anvender det fysiologiske kriterium, hvor KOL defineres ved hjælp af lungefunktionsmåling, eller om man opgør antallet af personer, som enten er i medicinsk behandling for KOL og/eller har fået stillet KOL diagnosen på sygehuset eller hos sin egen læge.

Den respirationsfysiologiske definition af KOL er baseret på påvisning af luftvejsobstruktion (begrænsning i luftstrømningshastigheden) ved spirometri, hvilket i praksis vil sige: Forceret Ekspiratorisk Volumen (FEV<sub>1</sub>), som er mindre end 70% af hele det volumen, der kan udåndes (FVC= den Forcerede Vitalkapacitet). Luftvejsobstruktionen må ikke være fuldstændig reversibel, hvilket betyder, at den fortsat skal være til stede efter inhalation af luftvejsudvidende medicin (bronkodilatator) (1). Imidlertid omfatter de fleste epidemiologiske undersøgelser ikke denne "reversibilitetstest" og tenderer derfor til at overestimere forekomst af KOL. Beregningerne kompliceres yderligere af, at der ikke hersker en universel konsensus, om luftvejsobstruktion bør defineres ved FEV<sub>1</sub>/FVC –ratio under 70%, eller om man skal anvende de nederste 5% i normalbefolkningen i den givne aldersgruppe til at definere luftvejsobstruktion: såkaldt Lower Limit of Normal (LLN) definition (4). Med de ovenfor nævnte forbehold tyder de epidemiologiske undersøgelser på, at 300.000 - 400.000 mennesker i Danmark opfylder de respirationsfysiologiske diagnostiske kriterier for KOL, hvilket betyder, at de har en grad af lungefunktionsnedsættelse, som er forenelig med sygdommen (5, 6).

Undersøgelser, som fokuserer på de kliniske diagnoser og medicinforbrug estimerer, at kun mellem 100.000 og 120.000 danskere er i medicinsk behandling for KOL (7).

Der er således en betydelig diskrepans mellem estimerer baseret på befolkningsundersøgelser og det faktiske antal af danskere, som har kendt KOL. Forklaringen på denne diskrepans er primært, at KOL-sygdommen udvikler sig snigende, således at man vænner sig til symptomerne og begrænser sine dagligdagsaktiviteter så meget, at symptomerne begrænses. Derfor har mange mennesker med KOL relativt sent kontakt til egen læge for første gang, typisk sker det når sygdommen er så fremskreden, at en betydelig del af lungefunktionen allerede er gået tabt. Der skønnes derfor, at være et stort antal personer i befolkningen, som har ikke-diagnosticeret KOL selv om de har lungefunktionsnedsættelse som definerer KOL. Blandt de personer, som i Herlev-Østerbroundersøgelsen fik påvist svær KOL ved lungefunktionsmåling (FEV<sub>1</sub>/FVC <0,7 og FEV<sub>1</sub> under 50 % af forventet værdi) var således 40% ikke i medicinsk behandling for sygdommen.

Sammenlignet med de fleste andre lande er forekomsten af KOL i Danmark meget høj. Dette tilskrives at den "storrygende generation" af danskere, som blev født i tiden omkring anden verdenskrig, nu har nået den alder, hvor sygdommen slår igennem med den højeste incidens (8). Der har imidlertid igennem de sidste 30 år været et jævnt fald i antallet af rygere, sådan at der i 2016 skønnes at være ca. 18 % af den voksne danske befolkning som er dagligrygere. Umiddelbart er det forventeligt, at antallet af nye tilfælde af KOL vil falde fremover, men da antallet af storrygere falder betydeligt langsommere end antallet af rygere, betyder det, at KOL incidensen ikke nødvendigvis vil falde i samme omfang, som faldet i antallet af rygere.



## Incidens af KOL i Danmark

Der findes ikke egentlige incidens-undersøgelser i Danmark, som belyser, hvor mange nye tilfælde af KOL udvikles hvert år. Sundhedsdatastyrelsen estimerer at ca. 10 000 danskere registreres med KOL for første gang på baggrund af antallet af personer, som i løbet af ét år er registreret med KOL i Landspatientregistret eller Dødsårsagsregistret for første gang. Denne opgørelse medtager imidlertid kun de sværeste tilfælde af KOL, da den ikke omfatter data fra almen praksis eller fra receptregistret. En tidligere opgørelse af førstegangssindlæggelser med en KOL-diagnose viste ca. 230 tilfælde per 100.000 personår, svarende til ca. 13.000 førstegangssindlagte KOL-patienter per år i Danmark (9).

Longitudinelle data fra Østerbroundersøgelsen, hvor man i 25-år har fulgt flere tusinde personer i aldersgruppen 30-60 år med normal lungefunktion ved undersøgelsens start viser, at 10% af aldrig-rygere udviklede KOL i løbet af 25 år, mens 35% af vedvarende rygere udviklede sygdommen (10). En ny artikel baseret på både danske og amerikanske kohorter bekræfter at tobaksrygning er en afgørende faktor for udvikling af KOL og at især personer, som allerede i den tidlige voksenalder har nedsat lungefunktion har den største risiko for at udvikle sygdommen (11). Sundhedsdatastyrelsens opgørelser viser, at det største antal af incidente KOL tilfælde ses blandt danskere med kort uddannelse, hvilket stemmer godt overens med den skæve fordeling af rygevaner i befolkningen.

## Mortalitet

I 2013 blev KOL registreret som den primære dødsårsag blandt 3500. Dette antal har været svagt stigende siden 2002. Ved yderligere ca. 2000 dødsfald blev KOL anført som bidragende dødsårsag. Sammenlagt medvirker KOL således direkte og indirekte ca. 5.500 dødsfald i Danmark hvert år, hvilket svarer til ca. 10 % af alle dødsfald i Danmark (12).

Sammenlignet med andre europæiske lande er dødeligheden af KOL i Danmark betydeligt højere. Mens, danske mænds risiko er 1,7 gange højere end gennemsnittet i EU, har danske kvinder en 3,7 gange højere risiko for at dø af KOL end gennemsnittet i EU (13). Dødeligheden i de forskellige aldersgrupper afspejler forskelle i rygemønsteret mellem mænd og kvinder gennem årene. I de seneste år har man set en faldende dødelighed af KOL i aldersgruppen 65-74 år hos såvel mænd og kvinder, ligesom der de seneste år dør lige mange kvinder som mænd i aldersgruppen 75-84 år. Det er først i aldersgruppen 85+, der ses en fortsat stigende dødelighed, og hvor dobbelt så mange mænd som kvinder dør af sygdommen.

Prognosen for førstegangssindlagte patienter med KOL i Danmark er alvorlig: 180 dage efter indlæggelsen er 16% af patienterne døde, og mellem 181 dage og 5 år efter indlæggelsen dør 46% af de KOL-patienter der overlevede de første 180 dage. Dette svarer til en 2.9 (95% KI 2.9-3.0) gange øget dødelighed i forhold til kontrolpersoner i befolkningen med sammenlignelig alder og komorbiditet (9).

## Morbiditet og ressourceforbrug

Sundhedsdatastyrelsen estimerer, at erhvervsaktive personer med KOL har 180 000 flere sygedage end erhvervsaktive personer uden KOL og at KOL hvert år koster 1.200 mio kr på grund af tabt produktion. Ca. 300 danskere får hvert år førtidspension på grund af KOL.

Personer med KOL har årligt 490 000 flere besøg hos alment praktiserende læge end personer uden KOL, men da praktiserende læger ikke på nuværende tidspunkt i fuldt omfang anvender sygdomsspecifikke diagnosekoder, kender vi ikke antallet af henvendelser i almen praksis som skyldes KOL.

På sygehusene er KOL en af de hyppigste indlæggelsesårsager på medicinske afdelinger. Antallet af indlæggelser har været nogenlunde stabilt de senere år efter en flerdobling af indlæggelserne op gennem





1990-erne, dog med en klart stigende tendens siden 2009. De forskellige opgørelser varierer afhængigt af om man medtager akut respirationsinsufficiens forårsaget af KOL som en "KOL – diagnose". Hvis dette er tilfældet, som i Dansk Register for KOL, var der i 2014 næsten 24 000 indlæggelser hvor KOL var anført som den primære diagnose (dvs. diagnosen KOL eller diagnosen akut respirationssvigt som følge af KOL), mens hvis akut respirationsinsufficiens ikke medtages er antallet af indlæggelser er tallet på ca. 17 000 årligt. Flere kvinder end mænd indlægges med KOL. En tidligere analyse viste, at antallet af hospitalsindlæggelser som følge af KOL kan være undervurderet, idet KOL ikke er anført i op til halvdelen af de indlæggelser, hvor diagnosen er angivet som respirationsinsufficiens, mens den tilsvarende fejkodning hvad angår manglende KOL-sygdom ved de indlæggelser, hvor KOL er anført, er mindre hyppigt forekommende (14,15). Antallet af ambulatoriebesøg på de danske hospitaler ligger på ca. 60 000.

For nogle år siden udregnede Bilde et al. de omkostninger, som KOL påfører samfundet, dog uden at medtage omkostninger til medicinudgifter (16). Deres skøn var, at der bruges ca. 2 mia kr årligt på KOL, hvilket svarer til ca. 6% af alle sundhedsudgifter. Sundhedsdatastyrelsens seneste skøn vedrørende omkostninger til behandling og pleje af KOL ligger på ca. 1,3 mia kr, men samtidig angiver de, at tidlig død på grund af sygdommen resulterer i en årlig besparelse af fremtidige omkostninger til behandling og pleje på 1,4 mia kr.

### **Kvaliteten af diagnostik og behandling**

Før KOL blev et sygdomsområde under NIP og derefter DrKOL, var der relativ sparsom information om kvaliteten af KOL-behandling i Danmark. Der forelå dog enkelte undersøgelser af kvaliteten af iltbehandling i hjemmet i regi af Dansk Iltregister (17) og der blev foretaget kvalitetsmålinger af KOL behandlingen i almen praksis (18) og på sygehusenes lungeambulatorier (19). Generelt viste disse projekter, at kvaliteten ikke var helt optimal og der var således var plads til forbedring. Data fra projektet Den Gode Medicinske Afdeling viste, at i forbindelse med den akutte sygeindlæggelse på grund af forværring i KOL blev måling af lungefunktion udført meget sjældent (20). En undersøgelse fra Fyn, viste at fokus på en vigtig KOL-comorbiditet, osteopose, er mangelfuld, således, at alt for få patienter fik foretaget knoglescanning og blev sat i forebyggende osteoporosebehandling (21). DrKOL data har i løbet af de sidste år vist meget bedre registrering og en klar forbedring i indikatoropfyldelsen (22).

I almen praksis blev der i 2014 gennemført ca. 13 000 årskontroller af patienter med KOL, som blev indberettet til DrKOL. Dette tal dækker over betydende underrapportering, da mange ikke indrapporterer kontrollerne.

Der er ikke et landsdækkende overblik over kvaliteten af de rehabiliteringstilbud som tilbydes til borgere med KOL i regi af kommunerne, men der arbejdes på at få overblik over data. Tidligere undersøgelser baseret på KOALA-databasen har vist gode resultater med hensyn til forbedring af funktionsniveauet efter endt rehabilitering (23).

### **Aktiviteter på området**

I løbet af de sidste 10 år kommet en stigende fokus på KOL. Regionernes forløbsprogrammer for personer med KOL, har defineret den rolle, som almen praksis, hospitalerne og kommunerne skal spille. Der er kommet evidensbaserede guidelines, som beskriver diagnostik, behandling, rehabilitering og opfølgning af disse patienter.

Der har i de seneste år været øget fokus på tidligere diagnostik af KOL både internationalt og i Danmark. I to store danske undersøgelser tilbød man lungefunktionsundersøgelse til patienter, der kom i almen praksis uden kendt lungesygdom, men som tilhørte målgruppen for tidlig opsporing for KOL: det vil sige alder over



35 år, rygere eller tidligere rygere eller personer som havde arbejdet i risikoerhverv som dog her havde et højt kumuleret tobaksforbrug samt et eller flere lungesyntomer (24, 25). Man påviste lungefunktionsnedsættelse forenelig med KOL hos mellem 23 % og 35 %, svarende til at der skulle gennemføres knap fem spirometrier for at finde en person med ikke tidligere erkendt KOL. Hos de fleste var lungefunktionsnedsættelsen mild eller moderat, mens 20% havde en svær eller meget svær ikke tidligere erkendt sygdom. I begge studier var der tale om såkaldt opportunistisk case-finding, det vil sige, at man tilbød spirometri til personer, som mødte op i klinikken af anden grund, og spirometrien blev gennemført, hvis personen opfyldte kriterierne og indvilgede i at indgå i undersøgelsen. Mens man således har gode grunde til at tilbyde spirometri til personer, som rapporterer lungesyntomer, er der ikke evidens for at gennemføre brede screeninger blandt asymptomatiske rygere (26).

I december 2015 lancerede regeringen, Danske Regioner og Kommunernes Landsforening (KL) en national satsning for mennesker med lungesyndomme. Satsningen, som der er sat 250 mio. kr til omfatter følgende punkter:

- Kompetenceløft i almen praksis
- Lungekampagne, som skal få borgere med kroniske lungesyntomer til at gå til egen læge
- Styrket tidlig opsporing af KOL i kommunerne
- Udarbejdelse og udbredelse af undersøgelsesprogram for børneastma
- Udarbejdelse og implementering af et forløbsplan for KOL
- National udbredelse af telemedicinsk behandling af lungepatienter

Lungesatsningen er en del af en samlet kronikersatsning, som er aftalt mellem regeringen, KL og Danske Regioner i forbindelse med økonomiaftalerne for 2016.



## OM INDIKATORERNE

Styregruppen har i 2007 identificeret de indikatorer, som bedst afspejler kvaliteten i den samlede behandlingsindsats for KOL i det danske sundhedsvæsen. Indikatorerne er evidensbaserede, fagligt accepterede, validerede, målbare, entydige og modificerbare. Det blev samtidig besluttet at man i videst muligt omfang skulle basere dataindsamlingen på data i tilgængelige registre for at minimere besværet for de kliniske enheder med indrapportering af data. Styregruppen identificerede ved litteratursøgning 75 mulige indikatorer, og ud fra ovenstående kriterier blev der udvalgt 5 indikatorområder for KOL-patienter, der bliver fulgt i hospitalsambulatorier, 2 indikatorområder for indlagte KOL-patienter og 1 indikatorområde for patienter i almen praksis. Der har i styregruppen været enighed om, at der i princippet skulle gælde samme indikatorer for almen praksis som for hospitalsambulatorier. I forbindelse med datafangstmodulen i almen praksis, blev mange indikatorer, som indgår i KOL-årskontrollen medtaget, men indrapportering fra almen praksis ophørte i september 2014 om end vi forventer, at den kommer i gang igen i løbet af 2017.

Siden det første indikatorsæt blev defineret i 2007 er der sket en række ændringer og antallet af indikatorer er nu 13 omfattende 10 indikatorer for de ambulante patienter og 3 for de indlagte. Standarderne er også blevet løbende justeret.

Det er vigtigt at påpege, at indikatorområderne ikke udgør et komplet billede af hvad der er god og evidensbaseret behandling af KOL-patienter. Langtids-iltbehandling samt kirurgisk behandling (transplantation, volumenreducerende kirurgi) er heller ikke dækket af de valgte indikatorområder trods god evidens på disse områder, men synspunktet har her været, at der var tale om mindre patientpopulationer, hvor det kunne være vanskeligt at definere målgruppen ud fra tilgængelige data.

Til trods for indikatorsættets ufuldkommenhed, er styregruppen overbevist om, at de valgte indikatorer afspejler centrale kvalitetsmål på KOL-området, og at en opfyldelse af standarderne på de valgte indikatorområder vil være en klar kvalitetsmæssig landvinding. I forhold til det første indikatorsæt omfatter den nyeste opdatering af nye indikatorer omfattende farmakologisk behandling af KOL, herunder om der er foretaget instruktion i korrekt inhalationsteknik, samt indikatorer som belyser eksacerbationer og gennemførelse af et rehabiliteringsprogram.



## EVIDENS FOR INDIKATORERNE I INDIKATORSÆTTET

### Lungefunktion (FEV<sub>1</sub> i % af forventet)

#### Generelt om lungefunktion og FEV<sub>1</sub>

Måling af lungefunktion med FEV<sub>1</sub> og FVC er central for diagnostik, stadietinddeling og behandling af KOL og anerkendes som sådan af nationale og internationale guidelines (1-3). Nedsat forhold mellem FEV<sub>1</sub> og FVC definerer luftvejsobstruktion som skal være tilstede ved KOL. Af praktiske årsager har man i de kliniske vejledninger valgt en fikseret ratio som grænse for luftvejsobstruktion, idet FEV<sub>1</sub>/FVC skal være nedsat til under 0,70 for at stille KOL-diagnosen, uagtet at ratioen naturligt falder med alderen og at 0,70 kan være indenfor normalområdet hos ældre personer, medførende en risiko for overdiagnosticering hos ældre (4). Omvendt er der risiko for underdiagnostik hos yngre, idet den normale FEV<sub>1</sub>/FVC ratio hos en person på 30 år er ca. 0,85 hvilket er betydeligt højere end de 0,7 som anvendes i KOL-definitionen. I epidemiologisk forskning benyttes lower limit of normal (LLN) som afgrænser den nederste 2,5% percentil til definition af luftvejsobstruktion, men de toneangivende kliniske retningslinjer har indtil videre holdt fast i den fixerede FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio på 0,7 og derfor har vi også gjort det i DrKOL.

Selv om FEV<sub>1</sub>/FVC ratio er en god markør for tidlig sygdom er forholdet i sig selv ikke nogen god markør for sværhedsgraden af sygdommen, idet FVC ofte falder proportionalt med FEV<sub>1</sub> ved svær sygdom på grund af air trapping, således at forholdet mellem FEV<sub>1</sub> og FVC kan være relativt stabilt, trods progression i sygdommen. Det er alment accepteret at den enkeltfaktor der bedst afspejler sværhedsgraden af KOL, er FEV<sub>1</sub> i % af forventet værdi, dvs. FEV<sub>1</sub> standardiseret for køn, alder og højde. De fleste retningslinjer anbefaler, at FEV<sub>1</sub> i forbindelse med påvisning af diagnosen måles efter inhalation af en bronkodilatator (postbronkodilatatorisk FEV<sub>1</sub>), således at man får et mål for den maksimalt opnåelige lungefunktion, men det er også anerkendt, at reversibilitetstest af praktiske årsager ofte kun udføres i forbindelse med den initiale diagnostiske udredning, og at man efterfølgende måler FEV<sub>1</sub> uden reversibilitet som led i kontrol af patientens sygdom. Det er vist, at den postbronkodilatatoriske FEV<sub>1</sub> er en bedre prædikator for mortalitet end den præbronkodilatatoriske værdi (27,28), men undersøgelser peger også på at forskellen ved at benytte den præbronkodilatatoriske og postbronkodilatatoriske værdi i den kliniske situation er lille (29). Tabel 1 viser den spirometriske inddeling af KOL baseret på FEV<sub>1</sub> i % af forventet værdi – den såkaldte GOLD 1-4 stadietinddeling (1).

Tabel 1. Stadietinddeling af KOL ved den spirometriske GOLD 1-4 klassifikation

GOLD 1 Mild KOL	FEV <sub>1</sub> /FVC <0,7 og FEV <sub>1</sub> ≥ 80 % af forventet værdi
GOLD 2 Moderat KOL	FEV <sub>1</sub> /FVC <0,7 og 50 % ≤ FEV <sub>1</sub> < 80% af forventet værdi
GOLD 3 Svær KOL	FEV <sub>1</sub> /FVC <0,7 og 30 % ≤ FEV <sub>1</sub> < 50% af forventet værdi
GOLD 4 Meget svær KOL	FEV <sub>1</sub> /FVC <0,7 og FEV <sub>1</sub> < 30% af forventet værdi

For ca. 40 år siden beskrev Fletcher og Peto i et banebrydende arbejde naturhistorien af KOL med excessivt fald i FEV<sub>1</sub> og deraf følgende irreversibel lungefunktionsnedsættelse (30). Det normale årlige FEV<sub>1</sub>-fald angives til ca. 30 ml, mens patienter med KOL kan opleve 2 til 3 gange højere årlige FEV<sub>1</sub>-fald. Nye studier viser imidlertid, at mange personer, som i 60-70 års alderen har KOL, har udviklet sygdommen ved at have



normal aldersbetinget FEV<sub>1</sub>-fald, mens de allerede som unge voksne havde nedsat lungefunktion (11). Dette viser, at der er stor heterogenitet i udviklingen og i naturhistorien af KOL og at den maksimalt opnåelige FEV<sub>1</sub> som følge af lungernes udvikling i barndommen og under teenageårene spiller en stor rolle for fremtidig risiko for at udvikle sygdommen (31).

Den prognostiske værdi af FEV<sub>1</sub> for forløbet af KOL er velbeskrevet, men flere undersøgelser tyder på at prognosticeringen kan forbedres ved at inddrage andre parametre end FEV<sub>1</sub> i en stadietdelingsmodel. Der er udarbejdet forskellige prognostiske index, herunder BODE-index, ADO-index og DOSE-index, som også inddrager andre parametre herunder graden af dyspnø, alder, vægt og funktionsniveau. (32-34). I GOLD retningslinierne har man siden 2011 anvendt en stadietdeling af KOL baseret på en standardiseret vurdering af symptomer ved MRC- eller CAT-score i kombination med en vurdering af exacerbationsrisikoen (1). Denne klassifikation af KOL benævnes GOLD A-D (se afnit om eksacerbationer). Flere undersøgelser har sammenlignet den prognostiske værdi af de to kliniske klassifikationer. En stor dansk undersøgelse viser, at GOLD A-D er bedre til at prædiktere exacerbationer, mens GOLD 1-4 er bedre til at prædiktere mortalitet (35).

### **Relationen mellem FEV<sub>1</sub> og andre sygdomsmarkører**

FEV<sub>1</sub> er den sygdomsmarkør der isoleret set bedst prædikterer mortalitet hos patienter med KOL uanset sværhedsgraden af sygdommen (36-38). I et studie med 105 patienter med svær KOL var FEV<sub>1</sub> endvidere det lungefunktionsmål, der bedst korrelerede til maksimal arbejdskapacitet (39), og i The National Emphysema Trial (NETT) var FEV<sub>1</sub> også en god prædiktor af 6-minutters gangtest og maksimal arbejdskapacitet (40). FEV<sub>1</sub> har vist god korrelation til forskellige mål for helbredsrelateret livskvalitet (41-42), men det er dog også klart, at helbredsrelateret livskvalitet påvirkes af en lang række andre forhold end lungefunktion og fysiologiske variable. Komorbiditet spiller en stor rolle ved KOL og især svage muskler, tilstedeværelse af hjertesygdom, under- eller overernæring samt psykologiske faktorer spiller en stor rolle for en patients maksimale arbejdskapacitet og daglige funktionsniveau (43). Et studie fra Sverige viser, at helbredsrelateret livskvalitet er relativt normal indtil FEV<sub>1</sub> er faldet til under 50 % af forventet (44). Hyppigheden af exacerbationer, som er forbundet med betydelig mortalitet, nedsat helbredsrelateret livskvalitet og stort merforbrug af sundhedsydelse, er godt korreleret til graden af lungefunktionsnedsættelse bedømt ved FEV<sub>1</sub> (45-46). Forbruget af sundhedsydelse herunder indlæggelser er derfor også godt korreleret med niveauet af FEV<sub>1</sub> (47).

### **Effekt af behandling på FEV<sub>1</sub>**

Som følge af den stærke prognostiske værdi af FEV<sub>1</sub> har den behandlingsmæssige ambition for KOL-behandling i mange år været fokuseret på at forbedre FEV<sub>1</sub> og reducere det årlige fald i FEV<sub>1</sub> som kendetegner KOL-progressionen, hvad enten man har haft en normal eller allerede nedsat lungefunktion som ung voksen. Rygestop fører til forbedring af en gennemsnitlig størrelsesorden på 100 til 200 ml, hvilket også svarer til den forbedring, som man ser ved behandling med inhalerede luftvejsudvidende midler (1-3). Dette, at forbedringen som følge af medicinindtagelse er relativt beskeden, er ikke overraskende, da KOL (modsat astma) er defineret ved netop irreversibel lungefunktionsnedsættelse og hvis forbedringen i lungefunktionen som følge af behandling var større, ville patienten med stor sandsynlighed blive karakteriseret som havende astma og ikke KOL. I de seneste år er der publiceret en række undersøgelser, som viser, at kombinationen af to langtidsvirkende bronkodilatorer (langtidsvirkende beta-2-agonist (LABA) og langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA)) fører til en større forbedring i FEV<sub>1</sub> end kun én bronkodilator (48).

Igennem årene har der været stor fokus på at ændre sygdommens naturhistorie og øge overlevelsen. Indtil videre har resultaterne på dette område kun med sikkerhed vist, at rygeophør har en sikker dokumenteret gavnlig effekt på faldet i FEV<sub>1</sub>. I The Lung Health Study blev 5887 personer med mild KOL randomiseret til rygeophør, farmakologisk intervention eller placebo og fulgt i 5 år (49). Rygeophør viste – i modsætning til



inhalationsbehandling med korttidsvirkende antikolinergikum – at kunne reducere faldet i FEV<sub>1</sub> og havde således en sygdomsmodificerende effekt. Efterfølgende er rygestop vist også at medføre en reduktion i mortaliteten efter 14,5 år (50). Omkring år 2000 blev der publiceret 4 randomiserede undersøgelser der alle undersøgte effekten af inhalationssteroid (ICS) på forløbet af lungefunktionen hos KOL patienter (51-54). Alle undersøgelser viste, at der ikke var nogen effekt af denne behandling på faldet i lungefunktion, uanset sværhedsgraden af sygdommen, men hos personer med svær KOL kunne behandlingen reducere antallet af exacerbationer (51). En senere metaanalyse af disse 4 studier samt en række mindre studier har dog vist at inhalationssteroid reducerer faldet i lungefunktion med gennemsnitligt 8 ml/år, hvilket dog næppe er klinisk betydningsfuldt (55). Post-hoc analyse af resultaterne fra den stor TORCH-undersøgelse, som havde mortalitet som den primære endepunkt, har dog vist, at kombinationsbehandling med ICS og LABA reducerede faldet i FEV<sub>1</sub> svarende til 14 ml/år hvilket må siges at være relevant (56). En helt ny undersøgelse af kombinationen af ICS og LABA bekræfter at FEV<sub>1</sub> falder ca. 8 ml langsommere per år på denne behandling sammenlignet med placebo (57).

En stor 4-årig undersøgelse af effekten af langtidsvirkende bronkodilatator (Tiotropium) har heller ikke kunnet vise en klinisk betydende opbremsende effekt på lungefunktionsfaldet af behandlingen (58), selv om man i en undergruppe af patienterne med mildere KOL kunne se et fald i FEV<sub>1</sub> som var ca. 6 ml/år mindre (59). Sammenfattende må man sige, at vi med ret stor sikkerhed ved, at behandling med korttidsvirkende bronkodilatatorer og med ICS alene ikke har klinisk betydende effekt på det longitudinelle fald i lungefunktionen. Med hensyn til effekten af behandling med en kombination af inhalationssteroid og langtidsvirkende bronkodilatator på lungefunktionsfald må man konstatere, at data er for usikre til, at man kan give en entydig anbefaling og derfor er denne behandling primært indiceret med henblik på at afhjælpe symptomer og forebygge eksacerbationer.

### Praktiske forhold

Adgangen til lungefunktionsmåling er generelt god i Danmark, såvel i sekundær- som i primærsektoren. Der er ikke lavet officielle undersøgelser heraf, men i et dansk kvalitetssikringsprojekt i almen praksis fra 2007, hvor der deltog 154 læger, havde 86 % mulighed for selv at udføre spirometri (18). På landsplan skønnes det, at over 90 % af de praktiserende læger i 2016 havde eget spirometer, mens de øvrige henviser til lungeklinikker, hospitalsambulatorier og private klinikker. Alle hospitaler som behandler patienter med KOL har adgang til spirometri. Et spirometer kan erhverves for få tusinde kroner, dog vil et spirometer i robust kvalitet med PC-opkobling typisk beløbe sig til 15.000 kr. Moderne spirometre har indbygget kontrol af målingernes reproducerbarhed og acceptabilitet, hvilket i et vist omfang reducerer behovet for oplæring mht. kvalitetskontrol af spirometri. Basal kompetence til at udføre og tolke spirometri kan erhverves på relativ kort tid. En konsensusrapport om lungefunktionsmåling fra Dansk Lungemedicinsk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin anbefaler kurser af 2-3 dages varighed, men anerkender, at lokal træning kan være tilstrækkelig (60). Der er et nyt initiativ på vej fra det Europæiske Lungemedicinske Selskab (ERS) om standardiserede kurser, såkaldt Spirometry driving licence, som er ved at blive tilpasset danske forhold og som vil resultere i certificering (61).

Generelt er spirometri med måling af FEV<sub>1</sub> og FVC standardiseret og valideret (62), og der foreligger relevante normalmaterialer (63,64). FEV<sub>1</sub> er særdeles reproducerbar med en maksimal acceptabel variation mellem målinger på 150 ml eller 5 %. FEV<sub>1</sub> er endvidere en følsom markør for dynamiske og strukturelle ændringer i de små luftveje, hvor de dominerende patologiske processer ved KOL foregår. Der foreligger ingen undersøgelser, der dokumenterer hvor hyppigt FEV<sub>1</sub> bør måles som led i kontrollen af patienter med KOL. De fleste guidelines anbefaler, at patienter med mild til moderat sygdom vurderes med bl.a. spirometri mindst én gang årligt, mens patienter med svær sygdom vurderes mindst ½-årligt (1).

Sundhedsstyrelsen foreslog allerede i 2007, at alle personer over 35 år som ryger eller er udsat for lungeskadelige påvirkninger på deres arbejdsplads og som har lungesyntomer tilbydes spirometri for at diagnosticere KOL så tidligt som muligt. Flere danske undersøgelser i regi af almen praksis, som brugte disse





kriterier til at tilbyde spirometri viser, at ca. 30% af de personer, som får foretaget spirometri i denne gruppe har uerkendt KOL og ca. 20% af dem har svær eller meget svær KOL (24,25).

### Konklusion

- Nedsat FEV<sub>1</sub>/ FVC –ratio hos personer uden astma og med relevant eksposition er den definerende faktor ved KOL
- Selv om nogle patienter med KOL har normalt aldersbetinget tab i FEV<sub>1</sub> er sygdommens progression i de fleste tilfælde tæt forbundet med et excessivt fald i FEV<sub>1</sub> (Evidens A).
- FEV<sub>1</sub> er den sygdomsmarkør, der bedst prædikerer mortalitet som følge af KOL, og FEV<sub>1</sub> er ligeledes stærkt korreleret til maksimal arbejdskapacitet og helbredsrelateret livskvalitet (Evidens A).
- Faldet i FEV<sub>1</sub> modificeres ved rygeophør, og FEV<sub>1</sub> er således et relevant effektmål i forhold til den centrale intervention ved KOL (Evidens A).
- Farmakologisk intervention ved KOL med bronkodilatorer fører til en relativ beskedent, men klinisk signifikant, stigning i FEV<sub>1</sub>, hvilket hænger sammen med sygdommens definition, hvori der indgår en komponent af irreversibilitet. Stigningen er dog korreleret til symptomreduktion og til en nedsættelse i risikoen for exacerbation.
- Farmakologisk intervention med enten korttidsvirkende inhaleret bronkodilator eller med inhaleret binyrebarkhormon har ikke vist klinisk betydningsfuld effekt på det accelererede fald i FEV<sub>1</sub> som fører til sygdomsprogression (Evidens A), men kombinationsbehandling med inhaleret binyrebarkhormon og langtidsvirkende bronkodilator givet samtidig kan have gavnlig effekt og formentlig medføre nogen reduktion af det accelererede tab af lungefunktion.
- FEV<sub>1</sub> er ukompliceret at måle, og der er generelt en god tilgængelighed i hele Danmark til spirometri. Måling af FEV<sub>1</sub> er standardiseret, og der foreligger relevant normalmateriale.

### Konsensus og anbefalinger

Patienter med KOL bør, uanset om de følges i almen praksis eller i hospitalsambulatorium og uanset sværhedsgrad af sygdommen, have målt FEV<sub>1</sub> mindst én gang årligt (Evidens A).

### I 2016 revisionen af dokumentalistrapporten fastholder styregruppen følgende indikator:

- Måling af FEV<sub>1</sub> anvendes som procesindikator som udtryk for, at sværhedsgraden af sygdommen er vurderet, og at der dermed er skabt basis for at tilbyde patienten de relevante interventioner.
- FEV<sub>1</sub> indrapporteres i procent af forventet, og værdien anvendes som prognostisk faktor.
- Mindst 90 % af alle ambulante patienter med diagnosen KOL skal have målt FEV<sub>1</sub> mindst én gang årligt.



## Ernæring (Body Mass Index) og indsats for at forhindre underernæring

### Generelt om ernæring og KOL

Vægttab og tab af fedtfri masse (FFM) er hyppigt ved KOL og er et udtryk for den negative energibalance og negative proteinbalance, der er en væsentlig faktor i den systemiske komponent af KOL. Vægttab forekommer derfor også med en stigende prævalens ved tiltagende sværhedsgrad af sygdommen og der er en højere forekomst af undervægt og utilsigtet vægttab blandt patienter med KOL end i baggrundbefolkningen. Andelen af undervægtige blandt patienter med KOL antages at være fra 20-50 % (65, 66).

Samtlige guidelines anbefaler at man som led i vurderingen af den systemiske dimension i KOL beregner body mass index (BMI) (1-3). Selv om lavt BMI er hyppigst ved svær KOL, ses det også ved mildere grader af sygdommen, hvorfor man anbefaler, at alle uanset sværhedsgrad får beregnet BMI. Grænserne mellem undervægt, normalvægt og overvægt er arbitrære, men der synes dog at være enighed om at fastsætte grænsen for undervægt og dermed for ernæringsmæssig intervention ved BMI på 20 – 21 kg/m<sup>2</sup> eller mindre. Overvægt defineres ved BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> og fedme ved BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Et vægttab defineres som et vægttab > 10 % indenfor 6 måneder eller > 5 % indenfor 1 måned.

### Relation mellem BMI og andre sygdomsmarkører

Utilsigtet vægttab og undervægt er selvstændige risikofaktorer for øget dødelighed og sygelighed blandt KOL-patienter (67-69). Tilstedeværelsen af alvorlig afmagring (kakeksi) er stærkt associeret med øget dødelighed, nedsat muskelfunktion, osteoporose og fysisk ydeevne samt dårligere gasudvekslingsevne (diffusionskapacitet (70-72). Lav Fedtfri Masse (FFM) er en prædikator for genindlæggelse som følge af KOL eksacerbation og er korreleret til reduceret gangdistance og livskvalitet (73). Det er specielt patienter med tab af muskelmasse, som har dårlig prognose (54). Hos patienter med mild til moderat KOL er såvel undervægt som overvægt associeret med øget mortalitet, mens kun undervægt er associeret med øget mortalitet ved svær KOL (67).

Patienter, som er i stand til at øge deres vægt med > 2 kg har en bedre prognose end de, der ikke kan øge vægten (69), men det kan imidlertid være vanskeligt for patienterne at tage på i vægt.

Sammenhængen mellem malnutrition og andre facetter af KOL-sygdommen er ikke særlig velbelyst. I et studie, der søgte at validere et multidimensionalt stadietopdelingsystem, fandt man, at 30 udvalgte variable relaterede til 6 komponenter ved "Principal Component Analysis", og at BMI, FEV<sub>1</sub> og MRC relaterede til hver sin komponent som udtryk for at de afspejler forskellige dimensioner af sygdommen (74). Generelt synes hyppigheden af malnutrition at stige med tiltagende sværhedsgrad af sygdommen, bedømt ved FEV<sub>1</sub>, men i et studie af 389 patienter med moderat til svær KOL fandt man ikke nogen forskel mellem undervægtige og normalvægtige patienter med hensyn til FEV<sub>1</sub> i % forventet, dyspnø score eller helbredsstatus (65). I et andet studie af 83 patienter med stabil KOL og gennemsnitlig FEV<sub>1</sub> på 1,3 liter fandt man, at undervægtige patienter sammenlignet med normalvægtige patienter havde signifikant mere dyspnø, bedømt ved Oxygen Cost Diagram (OCD) og signifikant dårligere helbredsstatus bedømt ved SGRQ og Short Form-36 (SF-36) (75).

### Effekt af behandling på BMI

I litteraturen har der igennem årene været uenighed om, hvorvidt ernæringsterapi har en gavnlig effekt på KOL-patienternes tab af FFM og om ernæringsterapi kan forbedre patienternes fysiske funktionsniveau og livskvalitet (76), men i løbet af de sidste år er der kommet flere undersøgelser som viser gavnlig effekt og det sidste opdaterede Cochrane review er positivt over for ernæringsintervention (77).





I regi af Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinjer (NKR) har én arbejdsgruppe i 2014 gennemgået evidensen for værdien af ernæringsterapi som en del af et rehabiliteringsprogram for patienter med KOL (78). Arbejdsgruppen konkluderede, at der er evidens af moderat kvalitet for, at ernæringsterapi øger vægten med ca. 1,7 kg. NKRs officielle anbefaling var derfor: Overvej at tilbyde ernæringsterapi til underernærede patienter med KOL i forbindelse med et rehabiliteringsprogram.

Andre interventioner end ernæringsterapi - evt. i kombination med rehabilitering - er ikke systematisk undersøgt hvad angår effekt på BMI. Dog er der et enkelt ukontrolleret studie der belyser sammenhængen mellem kronisk hjemmeventilationsbehandling og BMI. Her fandt man, at undervægtige patienter kunne øge deres BMI med 6 % efter 6 måneder og 13 % efter 12 måneder, mens normalvægtige ikke tog på under behandlingen med non-invasiv ventilation (79). Mekanismen er antagelig at ventilationsstøtten reducerer hyperinflation og det respiratoriske arbejde og nedsætter dermed energiforbruget i hvile.

### Praktiske forhold

Kvalitetsprojekter i almen praksis og hospitalssektoren har vist, at barriererne i almen praksis gælder både registrering af højde og vægt hos patienten, men også konkret udregning af BMI, selv om data hertil foreligger (18). Alle danske læger er bekendt med BMI-beregning, og de basale tekniske forudsætninger i form af vægt og højdemåler skønnes også at være til stede i alle ambulatorier og praksis. Der er ikke krav om høj nøjagtighed eller præcision af målingerne, idet den konkrete BMI-værdi er mindre vigtigt end en stratificering i f.eks. 4 strata: Undervægt ( $BMI \leq 20 \text{ kg/m}^2$ ), normalvægt ( $20 \text{ kg/m}^2 < BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$ ), overvægt ( $25 \text{ kg/m}^2 < BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$ ) og fedme ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ). Det kan dog ikke anbefales at BMI beregnes ud fra selvrapporert højde og vægt.

Måling af fedtfri masse (FFM) med krops-impedansmåling er et alternativ til BMI og er i princippet en bedre markør for den prognostisk ugunstige situation med katabolisme og tab af muskelmasse hos visse KOL-patienter (73), men målingen af FFM er ikke udbredt ud over i forskningsmiljøer, hvorfor den ikke er relevant som kvalitetsmål.

Der er ingen studier, der belyser værdien af anvendelsen af BMI som led i opfølgning af KOL-patienter. I GOLD gives der ikke nogle faste rekommandationer.

### Konklusion

- Vægttab og fald i BMI afspejler en af de vigtigste systemiske konsekvenser af KOL, og klinisk betydningsfuld undervægt forekommer hos 25 – 50 % af patienterne med moderat til svær KOL (Evidens A).
- BMI er en prognostisk faktor for overlevelse, uafhængigt af FEV<sub>1</sub> og MRC. Vægtøgning er associeret med en forbedret overlevelse (Evidens A).
- Forholdet mellem BMI og andre domæner som f.eks. dyspnø og helbredsstatus er dårligt belyst, og resultaterne af de få studier er inkonsistente (Evidens D).
- Ernæringsterapi bør overvejes til underernærede patienter og bør kombineres med rehabilitering (Evidens B).
- BMI er ukompliceret at måle og beregne. Den kan anvendes til at monitorere ernæringsstatus som led i opfølgningen af KOL-patienter.

### Konsensus og anbefalinger

Patienter med KOL bør, uanset sværhedsgraden af sygdommen, have registreret BMI mindst én gang årligt (Evidens B).



**Styregruppen anbefaler følgende:**

- At BMI anvendes som procesindikator som udtryk for, en vigtig ekstrapulmonal manifestation af KOL er vurderet, og at der dermed er skabt basis for at tage stilling til om patienten skal have tilbudt intervention i form af f.eks. ernæringsterapi + pulmonal rehabilitering.
- Værdien af BMI indrapporteres og anvendes som prognostisk faktor.
- Mindst 90 % af patienterne med KOL, som følges i et hospitalsambulatorium, skal have beregnet og registreret BMI mindst én gang årligt.
- Der var planer om at indføre fra 2017 en ny indikator "Andelen af ambulante patienter med BMI < 21, som har indløst mindst en "grøn" recept på ernæringstilskud". Imidlertid har det vist sig, at de "grønne ernæringsrecepter" ikke er digitaliseret og derfor er denne indikator blevet forladt.



## Åndenød (MRC-skalaen)

### Generelt om åndenød og MRC-skalaen

Åndenød ved anstrengelse er kardinalsymptomet ved KOL og er det symptom, der er mest invaliderende for patienterne. Åndenød ved KOL skyldes først og fremmest øgning af det respiratoriske arbejde, som er forårsaget af luftvejsforsnævring og hyperinflation. Men åndenød kan også forværres af overvægt, dårlig kondi, svage muskler og hjertesygdom.

Såvel internationale som nationale guidelines understreger vigtigheden af at få objektiviseret patientens åndenød, og anbefaler at den engelske MRC-skala (**M**edical **R**esearch **C**ouncils **D**yspnea **S**cale) en bruges hertil (1-3). I GOLD retningslinierne har man siden 2011 opereret med en stadietopdelning baseret på 2 dimensioner (symptomer og exacerbations-risiko), hvor enten MRC eller såkaldt **COPD Assessment Test** (CAT) kan anvendes til at kvantificere graden af symptomer (1).

MRC-skalaen blev udviklet for snart 50 år siden (80), men den har først indenfor de senere år fået en central rolle med hensyn til vurdering af åndenød hos KOL-patienter. MRC er en simpel skala med kun 5 niveauer, og det tager kun få sekunder at kategorisere patienten til ét af de 5 niveauer. MRC registrerer ikke sværhedsgraden af åndenød, modsat flere andre åndenødsskalaer, men derimod det niveau af aktivitet der medfører åndenød og er således en lungemedicinsk pendant til NYHA-klassifikationen af åndenød ved hjertesygdom. MRC er let at administrere, og er velegnet til at diskriminere mellem grupper af patienter. Ulempen er, at den ikke er særlig følsom for ændringer over tid og heller ikke til at detektere ændringer som følge af interventioner, som f.eks. farmakologisk behandling eller rehabilitering. Der er generel konsensus om at MRC er velegnet til at stratificere patienter forud for rehabilitering og før medicinsk behandling, og at MRC grad 3 eller derover afgiver indikation for pulmonal rehabilitering. I GOLD retningslinjerne anvendes den modificerede MRC-skala (mMRC), som går fra 0 til 4, mens MRC-skalaen går fra 1 til 5. Trin 2 på mMRC skalaen svarer til trin 3 på MRC skalaen.

### Relation mellem MRC og andre sygdomsmarkører

Litteraturen, der korrelerer MRC til andre sygdomsmarkører er relativt beskedent. I et japansk studie af 227 patienter med en gennemsnitlig FEV<sub>1</sub> på 1,0 liter var MRC en bedre prædiktør af 5-års overlevelse end en grov stadietopdelning af patienterne ud fra FEV<sub>1</sub> (81). Generelt er der konsensus om, at MRC bidrager til at prædiktere mortalitet med en dimension, som ikke nødvendigvis er indeholdt i en FEV<sub>1</sub>-måling. I en kohorte af 207 patienter med KOL blev en score med 4 dimensioner, bestående af FEV<sub>1</sub>, MRC, Body Mass Index (BMI) og 6-minutters gangtest (BODE-index) fundet at prædiktere overlevelse bedre end FEV<sub>1</sub> alene (32). I samme studie blev denne score valideret prospektivt i en anden kohorte af 625 patienter med KOL med samme resultat. Efterfølgende er BODE-index valideret i flere KOL-kohorter, hvor den er fundet at være bedre end FEV<sub>1</sub> til at prædiktere overlevelsen efter volumenreducerende kirurgi (82), hospitaliseringer med KOL (83) og prognosen efter pulmonal rehabilitering (84). I ADO-indexet indgår dyspnø sammen med alder og lungefunktionsnedsættelse og i DOSE-indexet sammen med lungefunktionsnedsættelse, rygestatus og hyppighed af exacerbationer (33,34).

MRC er blevet valideret i forhold til øvrige markører for helbredsstatus i et enkelt studie (85). I en kohorte af KOL-patienter med MRC grad 3-5 blev MRC fundet at korrelere til gangdistance, helbredsstatus bedømt ved SGRQ eller CRQ, depressionsscore (HAD) og score for daglige aktiviteter (EADL). I en multivariat analyse fandt man dog, at forskellen mellem MRC grad 4 og 5 kun var bestemt af alder og gangdistance, mens forskellen mellem MRC grad 3 og grad 4 var bestemt af gangdistance, SGRQ og HAD-score. I enkelte studier har man vist at MRC før deltagelsen i et rehabiliteringsprogram prædikterer effekt af rehabilitering, idet effekt på gangdistance og helbredsstatus er signifikant mindre hos patienter med svær dyspnø (MRC grad 5) end effekten hos patienter med lavere MRC score (86,87).



### Effekt af behandling på MRC

MRC er et robust mål for åndenød, men er ikke beregnet til at registrere ændringer som følge af interventioner. Enkelte studier har alligevel opgjort MRC før og efter intervention og fundet et respons på denne parameter. I et studie af volumen-reducerende kirurgi til KOL patienter med svær emfysem blev der fundet en reduktion af MRC-score 3 måneder efter den kirurgiske intervention på 1,9 point (fra 3,5 til 1,6). Samme intervention var associeret med en stigning i FEV<sub>1</sub> på 47 % (82).

### Praktiske forhold

Efter at GOLD i 2011 har indført A-D klassifikationen, som blandt andet danner grundlag for valg af medicinsk behandling og henvisning til rehabilitering, betragtes MRC-registrering i dag som rutine i den kliniske situation. Der er ingen praktiske problemer forbundet med at anvende skalaen, som kan læres på få minutter. I Danmark har vi anvendt MRC og ikke mMRC skalaen. Der foreligger os bekendt ikke en officiel, valideret dansk oversættelse, hvilket imidlertid skønnes at være et mindre problem, da patienten alligevel ikke eksponeres direkte for de 5 udsagn, men for uddybende spørgsmål der har til hensigt at indkredse niveauet af åndenød hos patienten.

### Konklusion

- Åndenød er kardinalsymptomet ved KOL, og samtlige relevante guidelines anbefaler at graden af åndenød kvantiteres med MRC-skalaen (Evidens D).
- Prognostiske index hvor graden af åndenød indgår, herunder MRC, prædikerer bedre prognosen ved KOL end FEV<sub>1</sub> alene (Evidens A).
- MRC korrelerer til gangdistance, helbredsstatus, aktivitetsscore og depressionsscore (Evidens B). Enkelte studier viser at initial MRC-score prædikerer effekten af rehabilitering (Evidens B).
- Der er generel konsensus om at MRC grad 3 og højere afgiver indikation for pulmonal rehabilitering (Evidens D).
- MRC indgår i GOLD A-D stratificering og er dermed bestemmende for valg af medicinsk behandling blandt patienter med KOL
- MRC er generelt ikke et følsomt mål for effekten af interventioner.
- MRC er simpelt at anvende og kan læres på få minutter.

### Konsensus og anbefalinger

Patienter med KOL bør, uanset sværhedsgraden af sygdommen, have registreret MRC mindst én gang årligt (Evidens B).

### Styregruppen fastholder samme indikator vedrørende registrering af åndenød:

- Registrering af MRC anvendes som procesindikator, som udtryk for at sværhedsgraden af sygdommens kardinalsymptom er vurderet, og at der dermed er skabt basis for at vurdere om patienten skal have tilbudt rehabilitering og for valg af fremtidig medicinsk behandling.
- Værdien af MRC indrapporteres på en skala fra 1 til 5 og anvendes som prognostisk faktor.
- Mindst 90 % af patienterne med KOL, som følges i et hospitalsambulatorium, skal have registreret MRC mindst én gang årligt.



## Rygning (rygestatus og rygestop)

### Generelt om rygning og KOL

Alle guidelines fremhæver cigaretrygning som den dominerende risikofaktor for udvikling af KOL og for progression af sygdommen (1-3). Det skønnes at 85 – 90 % af alle KOL-tilfælde i Danmark skyldes rygning og i DrKOL er kun ca. 3% af patienterne aldrigrygere. Ikke alle rygere udvikler KOL, og man har tidligere vurderet at det drejede sig om 15 – 20 % af daglig-rygerne, der udviklede klinisk betydningsfuld KOL. Disse tal bygger dog på en underdiagnosticering af specielt de milde tilfælde, og nyere danske og svenske data tyder på at op til 35 - 50 % af daglig-rygerne udvikler KOL (88,89). Cigaretrygere har en højere prævalens af respiratoriske symptomer end ikke-rygere, en højere prævalens af lungefunktionsnedsættelse, et gennemsnitligt større årligt fald i lungefunktion og en højere mortalitet af KOL end ikke-rygerne (90). Cigar- og piberygere har en højere KOL-relateret morbiditet og mortalitet end ikke-rygere, men lavere end cigaretrygerne (91). Selv om nye studier at faktorer i barnealderen spiller en risiko for udvikling af KOL, er rygning langt den stærkeste risikofaktor, som synes at spille en endnu stærkere rolle blandt dem som ikke udvikler optimal lungefunktion i barnealderen og ungdommen (11, 92).

Det er alment accepteret at rygestop uden sammenligning er den mest betydningsfulde intervention for personer med KOL som ryger. Det er også den eneste intervention, der utvetydigt kan forebygge et fortsat accelereret fald i lungefunktion (49). Selv ved svær KOL, hvor den lungefunktionsmæssige gevinst af rygeophør er mindre udtalt, kan rygeophør medføre en reduktion i KOL-relateret morbiditet, idet rygeophør har en markant reducerende effekt på antallet af exacerbationer (93). Det er således veldokumenteret, at rygeophør er den centrale intervention i såvel, primær, sekundær som tertiær profylakse af KOL.

### Effekten af rygestop-intervention på rygeophør

Effektiviteten af rygestopinterventioner er vel belyst på befolkningsniveau, og både psykosocial support og farmakologisk behandling er effektiv (94-97). I et studie hvor placebo, nikotinsubstitution, bupropion samt kombinationen af nikotinsubstitution og bupropion blev undersøgt i et kontrolleret design, fandtes den laveste rygestoprate på 15,6 % efter 12 måneder i placebogruppen, mod den højeste på 35,5 % i gruppen som fik kombinationsbehandling (94). I et Cochrane review baseret på 55 studier fandt man at gruppeterapi var mere effektiv end udlevering af skriftlig rådgivning om rygestop eller ingen intervention (96). Selv en minimal intervention kan dog være effektiv, idet man i et andet Cochrane review baseret på 17 studier fandt, at såfremt lægen anbefalede rygeophør, øgedes rygestopraten sammenlignet med ingen intervention (95). Den absolutte forskel i rygestoprate var her på 2,5%.

Effekten af rygestopinterventioner er også undersøgt blandt patienter med KOL. I 2016 fandt et Cochrane-review dog 16 studier med i alt over 13 000 deltagere. Man kunne vise, at kombinationen af farmakologisk behandling og psykosocial var mere effektiv end ingen intervention (97). Data vedrørende typen af farmakologisk intervention viste, at sammenlignet med placebo var vareniclin associeret med en ca. 3,3 gange større chance for rygestop, nikotinsubstitution med en 2,6 gange større chance og bupropion med en ca. 2 gange større chance.

I Cochrane reviewet fandt man kun 2 studier, som fokuserede på om rådgivning og psykosocial support alene var mere effektiv end ingen intervention i denne patientkategori. I en dansk undersøgelse fra 1997 fandt man at diagnosen "Rygerlunger" øgede chancen for rygestop (98). I en kinesisk undersøgelse, hvor interventionen bestod af flere rådgivningssessioner via egen læge fandt man en øget chance for rygestop i interventionsgruppen (99).

Nogle studier har set på om spirometri kan øge chancen for rygestop hos personer med KOL. Denne formodning er bestyrket af data fra et svensk studie, der viser at rygestopraten hos personer med diagnosticeret KOL efter årlig spirometri og kort opfordring til rygestop var højere efter 3 år, sammenlignet



med en gruppe der modtog samme intervention men ikke havde nedsat lungefunktion (100). Tilsvarende har man i et polsk studie vist, at kombinationen af spirometri og opfordring til rygestop resulterede i 1-års rygestoprate på 16,3 % hos en kohorte med luftvejsobstruktion, mod 12 % hos de personer, der ikke havde luftvejsobstruktion (101). Én anden undersøgelse omfattende flere hundrede rygere, som dog ikke var udvalgt på grund af KOL, har søgt at belyse, om man kan øge chancen for rygestop ved at oplyse patienten den alder, som svarer til den FEV<sub>1</sub> værdi som han har præsteret: såkaldt **"lungealder"** (102). Ved at give tilbagemelding om lungealder kan man påpege, at lungefunktionen faktisk er nedsat selvom, den fortsat ligger tæt på normalområdet. Fx vil en FEV<sub>1</sub>- værdi på ca. 70% af den forventede normalværdi hos en 50-årig mand på 180 cm ligge tæt på den nederste normalgrænse (som er 80%), men svare til en lungealder på 75 år, hvilket kan virke mere voldsomt og tankevækkende for patienten. I denne undersøgelse fandt man, at anvendelse af lungealder medførte en 2-3 gange højere chance for rygestop sammenlignet med den klassiske situation, hvor FEV<sub>1</sub> blev meddelt til patienten som antal liter luft som patienten kunne puste ud (102). Simpel rådgivning ved en sygeplejerske på en lungeklinik kan også øge chancen for rygestop (103) Vareniclin er blevet undersøgt blandt patienter med KOL og øgede signifikant chancen for rygestop (104). I en ny undersøgelse baseret på DRKOL data i perioden 2008-12, blev 3233 rygende patienter med KOL observeret flere gange og 951 ophørte med at ryge, hvilket svarer til ca. 30%. Chancen for rygestop var mindre blandt de patienter med KOL, som var yngre, var arbejdsløse og som havde en mildere grad af KOL (105).

### Effekten af rygestop på relevante effektmål

Rygeophør har dokumenteret effekt på mange af de centrale effektmål der vedrører KOL. Rygeophør reducerer det excessive fald i lungefunktion og mindsker dødeligheden af sygdommen (49,50). Effekten af rygestop på mortalitet er ikke kun forklaret ud fra en mindsket progression i KOL-sygdommen, men skyldes også en reduktion i mortalitet som følge af cancer og kardiovaskulær sygdom, som begge forekommer med høj prævalens i KOL-kohorter.

Rygeophør reducerer luftvejssymptomer og forbedrer patientens helbredsstatus bedømt ved SGRQ. I et dansk observationsstudie fandt man, at rygeophør, i tilslutning til en indlæggelse med exacerbation, reducerede risikoen for genindlæggelse markant (93). I et tilsvarende spansk studie fandtes imidlertid ingen effekt af rygestatus på risikoen for genindlæggelse, mens passiv rygning derimod øgede risikoen for genindlæggelse (106). I et dansk, prospektivt populationsstudie fandt man at rygestop, uafhængigt af FEV<sub>1</sub>-niveau, reducerede risikoen for indlæggelse med KOL med 40%, mens rygereduktion ikke havde nogen signifikant effekt (107).

### Praktiske forhold

Nødvendigheden af at tale rygestop med KOL-patienter er bredt anerkendt blandt læger i Danmark. I kvalitetsprojektet i almen praksis, KVASIMODO 1, var det hhv. 56% og 58 % af de relevante patienter, der havde modtaget råd om rygestop i 1. og 2. tværsnitsundersøgelse (18). Data fra KVASIMODO 2 viser, at 70 % af patienterne er registreret med rygestatus, men kun 10 % med en kvantitativ rygestatus i form af pakkeår (108). NIP/DrKOL tallene fra de 7 år har vist, at de allerfleste patienter med KOL, som følges i hospitalsambulatorierne modtager information og vejledning i rygestop og standarden på over 90% af rygere som opfordres til rygestop har været opfyldt på landsplan i flere år. Det anbefales generelt, at rygere systematisk identificeres ved enhver kontakt til sundhedsvæsenet, at deres motivation til at ophøre med rygning vurderes, og at de som minimum tilbydes kort rådgivning om rygestop (1-3). Motiverede rygere bør tilbydes mere intensiv support i kombination med farmakoterapi, med mindre der er kontraindikationer for sidstnævnte.



Flere rygestopeksperter anbefaler, at man til KOL patienter, som generelt er mere tobaksafhængige end raske rygere, relativt hurtigt anbefaler brug af farmakologiske hjælpemidler som vareniclin eller bupropion og nikotinsubstitution.

### Konklusion

- Rygning er den dominerende risikofaktor for udvikling af KOL og for progression i sygdommen (**Evidens A**)
- Der findes en række effektive rygestopinterventioner, som også er effektive ved KOL: Farmakoterapi med vareniclin, bupropion eller med nikotinsubstitution, psykosocial support, og rådgivning om rygestop er alle mere effektive end ingen intervention (**Evidens A**)
- Rygestop reducerer det excessive fald i lungefunktion og reducerer mortalitet som følge af KOL og comorbiditeter (**Evidens A**).
- Rygestop reducerer KOL-relaterede symptomer og medfører markant forbedring i helbredsrelateret livskvalitet (**Evidens A**).

### Konsensus og anbefalinger

Alle patienter med KOL bør, uanset sværhedsgraden af sygdommen, have registreret rygestatus én gang årligt. Rygere bør som minimum opfordres til rygeophør (**Evidens A**).

### Styregruppen har besluttet følgende:

- Registrering af kvalitativ rygestatus anvendes som procesindikator som udtryk for at den vigtigste risikofaktor for progression i sygdommen er vurderet.
- Mindst 90 % af patienterne med KOL, som følges i et hospitalsambulatorium, skal have registreret rygestatus mindst én gang årligt.
- Da indikatoren "opfordring til rygestop" har været opfyldt i flere år en denne indikator nu udgået af indikatorsættet.





## KOL-rehabilitering

### Generelt om rehabilitering

I de fælles europæiske og amerikanske retningslinjer for pulmonal rehabilitering defineres denne behandling som "en evidensbaseret, multidisciplinær og omfattende intervention, for patienter som har symptomer og reduceret dagligt aktivitetsniveau. Pulmonal rehabilitering er en integreret del af den individualiserede behandling af patienten og har til formål at reducere symptomer, optimere funktionsniveau, øge patientens indflydelse på egen situation og reducere sundhedsudgifter ved at stabilisere eller mindske systemiske manifestationer af sygdommen". Det fremgår således også implicit af denne definition, at rehabilitering ikke forventes at bedre patientens lungefunktion, men forbedrer konsekvenserne af den dårlige lungefunktion.

KOL-rehabilitering er en veldokumenteret behandling. Effekten af rehabilitering er velbelyst i forskellige patientpopulationer, med forskellige rehabiliteringsprogrammer og med vurdering af en række forskellige effektmål. Den seneste Cochrane review af effekten af KOL rehabilitering er baseret på 65 randomiserede undersøgelser omfattende 3822 patienter (109). Konklusionen af reviewet var at der ikke er behov for flere randomiserede studier for at påvise rehabiliteringens effektivitet, men at der er behov for forskning i og afklaring af rollen af de enkelte komponenter, som indgår i "rehabiliteringspakken", herunder den mest optimale form for træning og rådgivning.

Ifølge de danske anbefalinger for KOL-rehabilitering skal et rehabiliteringsprogram som minimum indeholde elementerne rygeafvænning, fysisk træning, medicinsk behandling, ernæringsindsats, undervisning og psykosocial støtte (78). Ikke alle retningslinjer medtager den medicinske behandling og rygeafvænning som en del af rehabiliteringsindsatsen, idet disse tiltag ofte håndteres særskilt i forhold til rehabiliteringsprogrammet.

### Effekt af rehabilitering

Effekten af pulmonal rehabilitering er bedst undersøgt, når det gælder effektmålene helbredsstatus og udholdenhed/maksimal arbejdskapacitet. I det ovenfor omtalte opdaterede Cochrane-review hvor der indgik 65 randomiserede undersøgelser fandtes positiv effekt af rehabilitering på de flere domæner herunder dyspnø, træthed, livskvalitet og evnen til at mestre sygdom (109). For alle domæner var effekten både signifikant og klinisk betydningsfuld. Der var også signifikant effekt på maksimal arbejdskapacitet og udholdenhed, men her lå effekten på grænsen til det klinisk betydningsfulde, f.eks. med en gennemsnitlig forbedring i 6-minutters gangtest på 48 meter, hvor den forbedring der skønnes at være mærkbar for patienten, er på 54 meter.

Der er nogen dokumentation for, at rehabilitering reducerer forbrug af sundhedsudgifter. I en engelsk, randomiseret undersøgelse fandt man, at en gruppe, som deltog i et 6-ugers rehabiliteringsprogram i det følgende år, forbrugte færre sengedage (10,4 versus 21 dage), men havde et tilsvarende antal indlæggelser som kontrolgruppen (110). Rehabiliteringsgruppen havde flere besøg hos egen læge sammenlignet med kontrolgruppen, men havde til gengæld behov for færre hjemmebesøg. I en canadisk undersøgelse havde en gruppe som modtog rehabilitering, sammenlignet med en historisk kontrol, en reduktion i direkte sundhedsudgifter svarende til 344 canadiske dollars per person per år (111). En helt ny engelsk undersøgelse, hvor fokus er self-management og ikke kun rehabilitering har ikke kunnet vise færre genindlæggelser i interventionsgruppen (112).

I en metaanalyse af 6 randomiserede undersøgelser af rehabilitering versus sædvanlig behandling efter en exacerbation i KOL, fandt man at rehabiliteringsgruppen havde signifikant færre hospitalsindlæggelser og mindre dødelighed end kontrolgruppen (113). Der var også i denne metaanalyse signifikant og klinisk betydningsfuld effekt på helbredsstatus og udholdenhed og resulterede i at de Nationale Kliniske retningslinier





for KOL rehabilitering også anbefalede at man skulle tilbyde rehabilitering til KOL patienter inden for 4 uger efter udskrivelse efter KOL exacerbation. Imidlertid har en større nyere engelsk undersøgelse ikke kunne vise signifikante positive effekter af tidlig rehabilitering efter indlæggelse for KOL exacerbation, hvorfor det lige nu er ikke helt afklaret om det er bedst at vente indtil patientens tilstand er mere stabil før man påbegynder rehabilitering (114).

### Hvem bør tilbydes rehabilitering?

Ifølge de europæiske/amerikanske retningslinjer bør rehabilitering tilbydes til KOL-patienter, som har vedvarende symptomer eller aktivitetsindskrænkning på trods af optimal medicinsk behandling. Der er ikke data, der klarlægger en nedre grænse for symptomer og aktivitetsindskrænkning, og rent arbitrært har man valgt at sætte grænsen ved MRC grad 3. På baggrund af en dansk undersøgelse, hvor målgruppen var patienter med lettere grad af åndenød (MRC 2) (115), har de Nationale Kliniske Retningslinjer valgt at anbefale at man også bør tilbyde KOL rehabilitering til patienter med MRC grad 2 (78). Der er ikke fastlagt nogen øvre grænse, men enkelte studier tyder på, at patienter med dyspnø svarende til MRC grad 5 har mindre udbytte af rehabiliteringen (86,87). Både de danske og de engelske retningslinjer anbefaler, at det er patientens egen opfattelse af funktionsbegrænsning, der lægges til grund for vurdering af behovet for rehabilitering, men som udgangspunkt vil der være tale om patienter med MRC grad 3 eller derover, der har brug for denne behandling (1-3). Der er ikke evidens for at rygere har mindre effekt af rehabilitering end ikke-rygere, men de bør - på baggrund af de positive effekter ved rygestop - sideløbende deltage i en rygestopintervention. I takt med at man er blevet klar over, at KOL exacerbationer har en udtalt negativ effekt på patientens funktionsniveau og livskvalitet, anfører man i forskellige guidelines, at en nylig KOL-exacerbation er en god grund til at tilbyde rehabilitering. Kontraindikationerne mod rehabilitering er relativt få. Patienter som ikke kan gå, kan ikke forventes at få udbytte af træningen. Patienter med ustabil, iskæmisk hjertesygdom eller hæmodynamisk betydende aortastenose bør ikke deltage i rehabilitering. Patienter, som i højere grad er funktionsbegrænset på grund af sygdom i bevægeapparatet end på grund af lungesygdom, vil formentlig heller ikke have samme gavn af rehabilitering. Effekten af KOL rehabilitering på det fysiske funktionsniveau aftager i løbet af det efterfølgende år. En dansk undersøgelse har vist, at vedligeholdelsestræning kan fastholde den opnåede gevinst (116).

### Praktiske forhold

Mulighederne for at henvise relevante patienter til rehabilitering er i løbet af de sidste år forbedret kraftigt. En opgørelse blandt kommunerne fra 2016 publiceret i det kommunale blad Momentum viste at der er rehabiliteringstilbud til KOL borgere hos 84% af kommunerne og at 70% af kommunerne følger borgerne op efter et afsluttet rehabiliteringsprogram (117). Der er aktuelt ingen kvalitetskontrol af KOL rehabilitering og således ikke nogen sikring af, at de enkelte programmer lever op til den standard, der er defineret i Sundhedsstyrelsens retningslinjer. DrKOL har i samarbejdet med Danmarks Lungeforening været i dialog med Kommunernes Landsforening om etablering af en ny landsdækkende rehabiliteringsdatabase efter at den tidligere anvendte rehabiliteringsdatabase (KOALA) ikke længere understøttes. Der er planlagt nogle pilotprojekter, som vil finde sted i løbet af de næste år.

### Konklusion

- Rehabilitering er en effektiv behandlingsindsats for KOL-patienter med vedvarende symptomer eller funktionsbegrænsning (**Evidens A**).
- Rehabilitering mindsker symptomer, øger helbredsstatus og forbedrer arbejdskapacitet og udholdenhed (**Evidens A**).
- Rehabilitering reducerer forbruget af sundhedsydelse såvel i sekundær som i primærsektoren (**Evidens B**).



- Rehabilitering som starter indenfor 4 uger efter en exacerbation i KOL ser ud til at reducere mortalitet og hospitalsindlæggelser (**Evidens B**).
- Patienter med ustabil hjertesygdom, manglende gangfunktion, eller en dominerende funktionsbegrænsning på grund af bevægeapparatsygdom bør ikke deltage i rehabilitering (**Evidens D**).

### **Konsensus og anbefalinger**

Alle patienter med KOL, som er symptomatiske, kvantitativt vurderet til MRC grad 3 eller højere og motiverede patienter med MRC 2, bør tilbydes deltagelse i pulmonal rehabilitering mindst hvert andet år, med mindre der er kontraindikationer herfor (**Evidens A**).

### **Styregruppen har anbefalet følgende 4 indikatorer, som relaterer sig til KOL-rehabilitering:**

- Andelen af ambulante patienter med MRC-grad  $\geq 3$ , der har afsluttet KOL-rehabilitering (i enten hospitalsregi eller kommunalt regi) inden for de sidste to år, og som har gennemført det planlagte forløb
- Andelen af ambulante patienter, der påbegynder KOL-rehabiliteringsforløb i hospitalsregi, som gennemfører minimum 50% af det planlagte forløb



## Medicinsk behandling i stabifasen af KOL

Medicinsk behandling er en vigtig del af behandlingen af stabil KOL. Nedenfor omtales udvalgte aspekter af den farmakologiske behandlingsstrategi og der gøres rede for de overvejelser, som ligger bag valget af de nye indikatorer, som fokuserer på medicinsk behandling.

### Inhalationsbehandling

Ved KOL foretrækkes inhalationsvejen til at administrere medicin, og derfor er det vigtigt at sikre sig at patienten har en korrekt inhalationsteknik (se nedenfor i denne rapport).

De fleste patienter med mild KOL ( $FEV_1/FVC < 0,7$  og  $FEV_1 > 80\%$  af forventet værdi) har ikke brug for medicin i stabifasen af sygdommen. Patienter med moderat KOL ( $FEV_1/FVC < 0,7$  og  $FEV_1$  mellem 50 og 80% af forventet værdi) udgør en stor gruppe med ret varierende symptomatologi. Den medicinske behandlingsintensitet afhænger af sværhedsgraden af åndenød og af hyppigheden af eventuelle exacerbationer. Inhalerede bronkodilatorer udgør den vigtigste stofgruppe og dokumentationen for den gavnlige effekt af disse stoffer er meget omfattende. Foruden at forbedre lungefunktionen reducerer disse stoffer åndenød og bedrer funktionsniveauet (fx gangdistancen) (118).

Ved lette og intermitterende symptomer anbefaler guidelines at starte med en korttidsvirkende bronkodilator som tages ved behov (beta-2-agonist (SABA) og/eller ipratropium) (1-3), men hvis patienten har daglig åndenød og hyppige exacerbationer vil en langtidsvirkende bronkodilator være at foretrække. De to typer af langtidsvirkende bronkodilatorer omfatter langtidsvirkende beta-2-agonister (LABA) og langtidsvirkende antikolinergika (LAMA). De to stofgrupper sidestilles i dag hvad angår effekterne på lungefunktionen og åndenød (1), mens LAMA er bedre end LABA til at forebygge exacerbationer (1, 119,120). Der findes nu i Danmark 4 produkter på markedet, som kombinerer LABA og LAMA i samme inhalator. Studier hvor LABA og LAMA gives samtidigt og sammenlignes med effekten af enkeltstofferne viser, at kombinationen af LABA/LAMA er bedre til at øge lungefunktionen og nedsætte åndenød end enkeltstofferne (1). Blandt patienter med hyppige eksacerbationer synes LABA/LAMA at være mindst lige så gode til at forebygge eksacerbationer som kombinationen af inhalationssteroid (ICS) og LABA (121).

For patienter med lettere grader af KOL, som ikke har eksacerbationer (Patienter i GOLD gruppe B) kan man vælge om behandlingen skal starte med enten LABA eller LAMA ud fra de faglige betragtninger, men det er muligt at medicintilskudsreglerne, som er under revision, vil betyde at man fremover skal starte med den billigste stofgruppe.

Ved sværere grader af KOL og især ved hyppige eksacerbationer er der ofte behov for flere stoffer på én gang og den bronkodilaterende behandling kan også suppleres også med inhalationssteroid (ICS), så patienterne får såkaldt triple-behandling omfattende LABA + LAMA + ICS. Generelt medfører triplebehandling visse fordele frem for behandling med bronkodilaterende stoffer alene på de fleste men ikke alle, af de KOL-relevante parametre (122-4). Med hensyn til anvendelsen af inhalationssteroid, anfører GOLD-guidelines, at der er evidens for effekt af denne stofgruppe til KOL patienter med  $FEV_1 < 60\%$  af den forventede værdi og at effekten først og fremmest medfører færre eksacerbationer (1).

Inden for de sidste år har man set kritisk på den ret omfattende anvendelse af ICS til patienter med KOL. Der er gennemført studier, som har undersøgt om man kan trække patienterne ud af ICS-behandling og behandle dem med kombinationen af LABA/LAMA (125). Desuden har man foretaget en række analyser på allerede eksisterende studier, for at finde de karakteristika, som kendetegner de KOL patienter, som har mest gavn af ICS (såkaldte ICS-responder) (126-27). Sammenfattende viser studierne at mange patienter



godt kan omstilles fra ICS/LABA til LABA/LAMA. Studier som har søgt at finde de karakteristika ved KOL, som indikerer ingen sikker gavn af behandling med ICS, viser at det er patienter uden astmakarakteristika (det vil sige patienter uden tegn på astma-KOL overlapsyndrom) og patienter med lave eosinofil-tal i perifert blod, som bedst kan undvære ICS. Det første store studie som sammenligner effekten af LABA/LAMA versus ICS/LABA på forebyggelse af KOL eksacerbationer, FLAME-undersøgelsen, medtager ikke patienter med høje eosinofil-tal i blodet. (121). Et nyt argument for brug af ICS ved KOL kommer fra det nye Salford-studie, som sammenligner effekten af ICS/LABA kombinationen i en dosering én gang daglig med vanlig behandling i et undersøgelsesdesign, som tilnærmer sig den kliniske virkelighed (dvs. ikke et randomiseret dobbeltblændet design, men et åbent randomisering med meget begrænsede eksklusionskriterier, som ellers karakteriserer de dobbeltblændede forsøg). Studiet viste færre eksacerbationer i ICS/LABA armen sammenlignet med vanlig medicinsk KOL-behandling (128).

### Peroral behandling

Generelt anbefales peroral bronkodilaterende behandling ikke, men hvis patienten ikke kan tage inhalationer (typisk ældre, demente patienter), kan man opnå klinisk relevant bronkodilaterende behandling med peroral beta-2-agonist, men denne administrationsform giver flere bivirkninger end inhalationsbehandling (129). Effekten af peroral theofyllin er relativ beskedent, men signifikant bedre end placebo mht. effekt på lungefunktion (gennemsnitlig forbedring i FEV<sub>1</sub> på ca. 100 ml). Effekten er dog ikke konsistent mellem studierne hvad angår åndenød og forbedring af fysisk aktivitet og da theofylliner kan give ubehagelige bivirkninger anbefales de ikke som standard (1).

N-Acetylcystein kan forebygge eksacerbationer hos patienter med KOL og kronisk bronchitis, specielt i gruppen som ikke får inhalationssteroid. Den relative risikoreduktion er på ca. 20% (130). N-acetylcystein kan derfor overvejes til patienter med mange eksacerbationer, som ikke får inhalationssteroid. Phosphodiesterase 4 hæmmer, Roflumilast, fører til reduktion i antallet af eksacerbationer på ca. 17% i den subgruppe KOL patienter, som har svær og meget svær sygdom, kronisk bronchitis (hoste og ekspektoration) og mange eksacerbationer (mindst én eksacerbation om året) (131). Roflumilast er ikke førstvalg som eksacerbationsprofylakse ved KOL, da de langtidsvirkende bronkodilatorer (LABA, LAMA) og inhalationssteroid er mindst lige så effektive samtidig med, at de har dokumenteret effekt på livskvalitet og KOL-symptomer – data som ikke foreligger for roflumilast. Effekten af roflumilast på lungefunktionen er relativt beskedent svarende til en forbedring i FEV<sub>1</sub> på ca. 50 – 80 ml. NNT for at forebygge en exacerbation i denne subgruppe af KOL-patienter er på ca. 5 (dvs at 5 patienter skal behandles i 1 år for at forebygge en exacerbation). Roflumilast er primært undersøgt blandt patienter som i forvejen fik LABA eller LAMA og derfor er det i indikationen anført at roflumilast anvendes som tillæg til bronkodilatorer hos udvalgte patienter (1, 132).

### Konklusion

- Inhalationsbehandling med langtidsvirkende bronkodilatorer (LABA og LAMA) har gavnlig effekt på lungefunktion, åndenød, funktionsniveau og kan nedsætte tilbøjeligheden til exacerbationer (**Evidens A**).
- LAMA er mere effektiv end LABA til at forebygge eksacerbationer (**Evidens A**)
- LABA/LAMA behandling er mere effektiv til at øge lungefunktion ved KOL end enkeltstofferne for sig (**Evidens A**)
- LABA/LAMA behandling er lige så effektiv som ICS/LABA til at forebygge exacerbationer (**Evidens B**)
- Behandling med inhalationssteroid kan nedsætte tilbøjeligheden til exacerbationer hos patienter med svær KOL (**Evidens A**)



- Kombinationsbehandling med langtidsvirkende beta-2-agonist (LABA) og inhalationssteroid er mere effektivt på ovenfor omtalte parametre end behandling med enkeltstofferne for sig (**Evidens A**).
- Peroral behandling med roflumilast og N-acetylcystein kan hos subgruppen af KOL patienter med hyppige exacerbationer og bronkitissymptomer nedsætte hyppigheden af exacerbationer (**Evidens A**).

### Konsensus og anbefalinger

Alle patienter med KOL og  $MRC \geq 2$  bør behandles med langtidsvirkende inhaleret bronkodilatator i form af LAMA og/eller LABA. Patienter med mange eksacerbationer og  $MRC > 2$  bør behandles med både LAMA og LABA. Mange patienter med KOL og  $FEV_1 < 60\%$  af forventet værdi og yppige eksacerbationer til trods for behandling med langtidsvirkende bronkodilatator vil også have gavn af behandling med inhalationsteroid.

### Styregruppen fastsætter følgende:

- For alle patienter som inkluderes i DrKOL, foretages der en datasamkørsel med receptregistret med henblik på registrering af om de er i inhalationsbehandling med langtidsvirkende inhaleret bronkodilatator (defineret som enten LAMA, LABA eller ULTRA-LABA) og inhalationssteroid.
- I 2016 analyseres følgende indikatorer:
  - Andelen af ambulante patienter med  $MRC \text{ grad} \geq 2$ , som behandles med langtidsvirkende inhaleret bronkodilatator som enten LAMA eller LABA (standard  $> 90\%$ )
  - Andelen af ambulante patienter med  $MRC \text{ grad} \geq 2$ , langtidsvirkende inhaleret bronkodilatatorbehandling,  $FEV_1 < 50\%$  af forventet værdi og 2 eller flere exacerbationer, som behandles med inhalationsteroid. Der er ikke fastsat nogen standard.



## Inhalationsteknik

Inhalationsbehandling er den foretrukne administrationsform ved KOL på grund af et gunstigt forhold mellem effekt og bivirkninger, når medicinen leveres direkte til lungerne. Der findes utallige og oftest patentbeskyttede inhalationssystemer, der principielt kan opdeles i følgende typer:

- Pulverinhalatorer
  - Multidosis pulverinhalatorer
  - Enkeldosis pulverinhalatorer
- Inhalationsaerosoler
  - Åndingsudløste aerosoler
  - Manuelt udløste aerosoler uden spacer
  - Manuelt udløste aerosoler med spacer
- Forstøverapparater til inhalationsvæske

Hvert system har sine fordele og ulemper. I Danmark har der gennem mange år været tradition for primært at anvende pulverinhalatorer, der har en god lungedeponering, og som generelt er nemme at anvende. I løbet af de sidste år er der kommet nye inhalationsaerosoler på markedet som forbedrer deponeringen ved at producere meget små partikler, som deponeres i de mere perifere luftveje og disse bruges i stigende omfang. Nogle patienter har ikke kræfter til at aktivere en pulverinhalator og i disse tilfælde anvendes spray med åndingsbeholder (spacer). Som sidste valg anvendes forstøverapparat med inhalationsvæske. I dette afsnit gennemgås ikke fordele og ulemper ved de forskellige inhalationssystemer i detaljer, men der fokuseres på generelle principper.

Det er kendt at mange patienter ikke mestrer korrekt inhalationsteknik og at dette har negative konsekvenser for behandlingen (133, 134). En række studier har forsøgt at belyse dels problemets omfang, dels om det er muligt at forbedre patienternes inhalationsteknik. Derfor er der i den nyeste opdatering af GOLD dokumentet lagt ekstra vægt på behovet for at sikre korrekt inhalationsteknik hos alle patienter (1).

Der er i Danmark en del fokus på kvalitetssikring af inhalationsteknik. I den skabelon, som fremover skal anvendes i almen praksis i forbindelse med årskontrollen ved KOL indgår også tjek af inhalationsteknikken. Apoteker har i flere år fået økonomisk kompensation for at vejlede patienter i inhalationsteknik og der findes flere hjælpemidler og undervisningsmateriale, som kan anvendes til forbedring af inhalationsteknikken. Senest har Medcin.dk lagt videooptagelser på deres hjemmeside, som demonstrerer korrekt brug af samtlige inhalatorer på det danske marked ([www.medicin.dk](http://www.medicin.dk))

Det er ud fra en fornuftsmæssig betragtning hensigtsmæssigt at anvende så få typer af inhalationssystemer som muligt til den enkelte patient – gerne kun ét - så patienten kan opnå fortrolighed med det pågældende inhalationssystem. Ofte vil det imidlertid være nødvendigt med minimum 2 systemer, hvis man skal instituere en bred vedligeholdelsesbehandling til patienter med svær eller meget svær KOL.

Flere guidelines understreger vigtigheden af, at inhalationsteknik indøves og kontrolleres i forbindelse med at patienten udstyres med ny medicin, og at teknikken efterfølgende kontrolleres regelmæssigt – gerne ved hver kontrolbesøg (1).

## Konklusion

- En stor del af patienterne har dårlig inhalationsteknik og dette kan føre til dårligere kliniske outcomes.
- Patienternes inhalationsteknik kan forbedres, formentlig bedst ved en kombination af skriftlig og mundtlig vejledning (**Evidens B**).



- Patienterne bør regelmæssigt have kontrolleret at de anvender korrekt inhalationsteknik og evt. modtage supplerende instruktion (**Evidens D**).

### **Konsensus og anbefalinger**

Det er rationelt at kontrollere patienternes inhalationsteknik, i særdeleshed når de udstyres med en ny inhalatortype. I DrKOL har kontrol af patienternes inhalationsteknik været en fast indikator siden 2012.

### **Styregruppen fastsætter følgende:**

Det er besluttet at indikatoren indtil videre skal fortsætte uændret:

- For alle patienter som behandles med inhalationsmedicin registreres om de mindst 1 gang årligt har fået tjekket deres inhalationsteknik med de relevante inhalatorer
- Standarden fastsættes til 90%.



## Eksacerbationer

### Definition og betydning for prognosen.

Eksacerbation i KOL er en af de hyppigste årsager til indlæggelse på en medicinsk afdeling med mere end 20.000 indlæggelser årligt. Formentlig mindst lige så mange eksacerbationer håndteres af de praktiserende læger. Selv om der således er tale om en uhyre almindelig hændelse, er det ikke entydigt defineret, hvad der menes, når man taler om en eksacerbation i KOL. Ifølge en af de mest anvendte definitioner er der tale om en eksacerbation, hvis patienten oplever en akut opstået længerevarende forværring i tilstanden, som ligger ud over den normale dag-til-dag variation, og som nødvendiggør en ændring af den faste behandling. Andre har defineret en eksacerbation ud fra de tre hyppigst forekommende symptomer: øget åndenød, øget mængde sputum og ændret farve af sputum (purulens). Øvrige symptomer er feber, hoste, pibende vejrtrækning, øget puls og øget respirationsfrekvens. Intet symptom er obligat, men tiltagende åndenød er ofte det dominerende symptom, som bringer patienten til læge, skadestuekontakt eller indlæggelse.

Hyppigheden af eksacerbationer varierer meget fra patient til patient, men tiltager generelt med aftagende lungefunktionsniveau. Patienter med  $FEV_1 < 50\%$  af forventet værdi vil typisk have 3-4 eksacerbationer årligt, hvoraf 1-2 vil være alvorlige, dvs. kræve indlæggelse og/eller behandling med systemisk steroid og evt. antibiotika. I løbet af de seneste år er det blevet tiltagende klart, at der findes en gruppe KOL patienter som oplever hyppige eksacerbationer også selv om de har en relativt velbevaret lungefunktion. Disse patienter betegnes i den engelsksprogede litteratur som "frequent exacerbators" og studier viser at de har en dårligere livskvalitet og dårligere prognose end dem uden eksacerbationer både hvad angår sygdomsprogression og overlevelse (135,136). Som tidligere nævnt findes der også patienter, som aldrig eller kun meget sjældent har en eksacerbation.

De vigtigste årsager til eksacerbation er viral eller bakteriel luftvejsinfektion, evt. i samspil med eksponering for partikel- forurening, tobaksrøg eller klimaskift med koldt og fugtigt vejr. Flere eksperimentelle studier viser, at virusinfektion ændrer den bakterielle flora i luftvejene hos KOL patienter (137). Indikation på en bakteriel genese er øget sputum-purulens, vækst af patogene bakterier i patientens sputum, forhøjede infektions-markører i plasma (CRP samt neutrofil leucocytose), mens egentlig pneumoni med radiologiske forandringer ses mindre hyppigt. Infektionen fører til øget inflammation med slimhindeødem, mukusekretion og glat muskelkontraktion med forsnævring af luftvejene. Helt eller delvis aflukning af små luftveje medfører ventilations-perfusions mismatch og dermed hypoxæmi. Hypoxæmien fører til kompensatorisk forøgelse af ventilationen (først og fremmest øget respirationsfrekvens), men dette resulterer i tiltagende hyperinflation, som sammen med øget luftvejsmodstand giver anledning til betydelig forøgelse af vejrtrækningsarbejdet. Ubalancen mellem respirationsmuskulernes energiforbrug og den mulige energitilførsel fører til udtrætning, som resulterer i hypoventilation, hyperkapni og acidose. Dette kan ultimativt føre til død, hvis kaskaden ikke brydes.

### Betydning af eksacerbationer for stadietinddeling af KOL i GOLD A-D grupper

I den nye GOLD A-D klassifikation af KOL indgår hyppighed af exacerbationer som en af de definerende dimensioner sammen med  $FEV_1$  i % af forventet værdi og graden af lungesymptomer (GOLD). En vigtig undersøgelse har vist at exacerbationshyppigheden hos en KOL patient er relativt stabil og derfor bruger man anamnesticke oplysninger om tidligere eksacerbationer til at vurdere den fremtidige risiko og vælge eksacerbationsforebyggende behandling. Således anbefaler man at patienter i GOLD gruppe C og D behandles med exacerbationsforebyggende medicin.





### Forebyggelse af eksacerbationer

Forebyggelse af eksacerbationer er et defineret behandlingsmål. Som omtalt under kapitlet om de enkelte medikamenter er der i dag evidens for at inhalerede bronkodilatorer (LAMA, LABA og LABA/LAMA), inhalationssteroider og i bestemte patientundergrupper også roflumilast, N-acetylcystein og makrolider kan forebygge eksacerbationer.

### Behandling af selve eksacerbation

Eksacerbationer kan behandles enten ambulante eller under indlæggelse. Cirka 10% af de indlæggelseskrævende eksacerbationer er så svære, at de kræver ventilationsstøtte, enten noninvasiv ventilation (NIV) eller invasiv respiratorbehandling. Absolut indikation for indlæggelse findes ved nyopstået respirationsinsufficiens, eller forværring i kronisk respirationsinsufficiens, som nødvendiggør øget ilttilskud, fortløbende monitorering af blodgasser eller mekanisk ventilation. Akutte komorbiditeter som f.eks. pneumoni, hjerteinsufficiens eller arytmier vil også normalt nødvendiggøre indlæggelse.

Den initiale behandling af en eksacerbation omfatter:

- Iltbehandling af hypoxæmi
- Bronkodilaterende behandling af obstruktion
- Systemisk kortikosteroid mod inflammation
- Antibiotika ved tegn på bakteriel infektion

Herudover er *non-invasiv ventilation* blevet standardbehandling for de ca. 10 % af patienterne, som har ledsagende hyperkapnisk respirationssvigt, der ikke responderer på den initiale behandling. Denne behandling omtales nærmere nedenfor, da NIV behandling indgår som selvstændig indikator.

### Konklusion

- En stor del af patienterne med KOL oplever hyppige eksacerbationer.
- Eksacerbationer har en negativ effekt på patienternes livskvalitet og bidrager til hurtigere sygdomsprogression og dårligere prognose.
- Patienterne bør udspørges om eksacerbationshyppighed med henblik på indplacering i GOLD A-D grupperne og tilbydes eksacerbationsforebyggende medicinering.

### Konsensus og anbefalinger

Det er rationelt at registrere patienternes eksacerbationshyppighed.

- Alle ambulante patienter forespørges og får registreret antallet af eksacerbationer i det forgangne år.



## Non-invasiv ventilation (NIV)

Non-invasiv ventilation (NIV) er en skånsom ventilationsform, der er dokumenteret effektiv og livreddende til en subgruppe af patienter med svær KOL exacerbation. Der er publiceret en række gode, randomiserede undersøgelser af NIV som supplement til sædvanlig behandling, hos patienter med KOL exacerbation og hyperkapnisk respirationssvigt. Det seneste Cochrane-review er baseret på 14 studier, der bl.a. har vurderet effektmålene: død under indlæggelse, intubation og liggetid (138). I 10 studier med 622 patienter var dødelighed under indlæggelse belyst, og her fandt man en relativ reduktion i hospitalsmortalitet på 48 % og en absolut risikoreduktion på 10 %, svarende til numbers needed to treat (NNT) på 10. Samtlige 14 studier med 758 patienter belyste risiko for intubation, og fandt at NIV relativt reducerede risikoen for intubation med 60 %, mens den absolutte risikoreduktion svarede til NNT på 4. Der var 8 studier med data på antal sengedage, og disse studier viste en gennemsnitlig reduktion i liggetid på 3,2 dage i gruppen som modtog NIV. Effekten på liggetid udviste dog stor heterogenitet, i modsætning til effekten på mortalitet og intubationsrisiko.

Samtlige internationale guidelines anbefaler NIV som standardbehandling ved exacerbation i KOL med hyperkapnisk respirationssvigt, vurderet ved  $\text{pH} < 7,35$  og  $\text{pCO}_2 > 6 \text{ kPa}$ , på baggrund af evidens A for reduceret mortalitet og mindsket intubationsrate ved brug af behandlingen (1-3). De danske retningslinjer for non-invasiv ventilation, udarbejdet i samarbejde mellem Dansk Lungemedicinsk Selskab og Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin anbefaler, at alle hospitaler, som modtager patienter med akut exacerbation i KOL, bør kunne tilbyde NIV på døgnbasis, og at alle patienter indlagt med KOL og hyperkapnisk respirationssvigt rutinemæssigt bør tilbydes NIV, med mindre der er medicinske kontraindikationer (139). Dansk Lungemedicinsk Selskab gennemførte i 2003 en enquete til samtlige akuthospitaler i Danmark, hvor man fandt at 30 % af de adspurgte hospitaler ikke kunne tilbyde NIV og yderligere 25 % havde insufficient kapacitet (upublicerede data). På baggrund af den massive evidens for behandlingens effektivitet, er der ingen tvivl om at behandlingskapaciteten i Danmark er øget betydeligt siden 2003 og afspejles også i NIP-tallene for perioden 2009-2015, hvor NIV-behandling på landsplan blev tilbudt til ca. 10% af de patienter, som blev indlagt på grund af en KOL exacerbation. Imidlertid er der en ikke ubetydelig inter- og intraregional variation i andelen af patienter som tilbydes NIV-behandling.

NIV er dokumenteret ineffektivt, hvis patienterne ikke har hyperkapnisk respirationssvigt (140). Effekten af NIV som hjemmebehandling til patienter med kronisk hyperkapni er uafklaret, idet 2 store studier har været negative med hensyn til effekt på mortalitet (141,142). Et nyere multicenterstudie, hvor man har anvendt NIV med højere trykindstillinger, har dog vist markant effekt på overlevelse og også en positiv effekt på livskvaliteten hos patienter med kronisk hyperkapni (143).

NIV-behandling hos indlagte patienter med KOL exacerbation er fortsat en velegnet indikator med henblik på at monitorere kvaliteten af den akutte hospitalsbehandling, og der findes en SKS procedurekode for behandlingen. Vanskeligheden består i at identificere den relevante målgruppe, idet NIV kun vil være indiceret hos ca. 10 % af patienterne indlagt med akut exacerbation, og den relevante patientgruppe vil kun kunne identificeres ud fra resultaterne af en blodgasanalyse (139). I praksis vil man derfor være henvist til at anvende "Instituering af NIV" hos den enkelte patient som proces-indikator, med alle indlæggelser med KOL som målgruppe (nævner). Indikatoren kan ikke meningsfuldt opgøres på afdelingsniveau, på grund af forskelle i organisering af NIV-service, hvor nogle hospitaler tilbyder NIV på modtageafdelingen, andre på lungemedicinsk afdeling eller på intensiv afdeling, ligesom kombinationer forekommer hvor de mindst syge modtager NIV på et medicinsk eller lungemedicinsk sengeafsnit, mens de mest syge modtager NIV i intensivt regi. Selv på hospitalsniveau må indikatoren tolkes med forbehold, idet der vil være forskelle i case-mix, bl.a. som følge af præhospitals-visitation af de mest syge patienter til de større akuthospitaler. På den baggrund har styregruppen for DrKOL oprindeligt fastsat standarden for indikatoren til 8-12 %, men efterfølgende har man besluttet at justere standarden til 5-20 %, i erkendelse af de betydelige forskelle i



case-mix mellem hospitalerne. Intraregionale afvigelser fra standarden bør vurderes regionalt i lyset af den organisering man har valgt for visitation til indlæggelse af de meste syge KOL-patienter med hyperkapnisk respirationssvigt.

### Konklusion

- Non-invasiv ventilation til patienter med akut exacerbation i KOL og hyperkapnisk respirationssvigt reducerer dødelighed under indlæggelse med NNT på 10 (**Evidens A**).
- Non-invasiv ventilation til patienter med akut exacerbation i KOL og hyperkapnisk respirationssvigt reducerer behovet for intubation og konventionel respiratorbehandling med NNT på 4 (**Evidens A**).
- Patienter uden hyperkapnisk respirationssvigt har ikke gavn af behandlingen (**Evidens A**).

### Konsensus og anbefalinger

Alle patienter, som indlægges med akut exacerbation, og som har eller udvikler et hyperkapnisk respirationssvigt, bør have tilbud om non-invasiv ventilation (NIV), såfremt der ikke er kontraindikationer herfor eller behov for invasiv ventilation (**Evidens A**).

### Styregruppen fastsætter følgende:

- Registrering af behandling med NIV anvendes som procesindikator som udtryk for at den vigtigste livreddende intervention er blevet tilbudt til de patienter, der har den mest kritiske forværring i deres KOL.
- Standarden for indikatoren fastsættes til 5-20 %.



## Mortalitet i relation til indlæggelse

Både danske og udenlandske undersøgelser har vist at indlæggelse på hospital med akut exacerbation i KOL er forbundet med en meget høj mortalitetsrisiko. I en hollandsk undersøgelse blev fundet en mortalitet under indlæggelse på 8 %, mens mortaliteten efter 3, 6 og 12 måneder var hhv. 16, 18 og 23 % (144). En dansk undersøgelse af knap 65.000 patienter med førstegangs-indlæggelse med KOL i årene 1997-2006 baseret på Landspatientregister fandt, at mortaliteten var 16% inden for 180 dage, og yderligere 46% fra 181 dage og op til 5 år efter indlæggelsen med KOL (9). To danske opgørelser, som anvendte samme metodologi viste at overlevelsen blev forbedret hvis man sammenlignede perioden 2001-3 med perioden 2006-8 (93, 145). Til trods for forbedringen i overlevelsen er indlæggelseskrævende eksacerbation fortsat en alvorlig tilstand og undersøgelser af patienter med eksacerbationer med samtidig hyperkapnisk respirationsinsufficiens har vist en endnu højere mortalitet under indlæggelse på 11 - 20 % (146,147).

I en artikel baseret på data fra DrKOL i perioden 2008-11 lå mortaliteten under indlæggelse på ca. 5%, i løbet af den 1 måneder efter indlæggelsen på 9% og i 6 måneder efter indlæggelsen på ca. 18%. Disse tal var betydeligt højere, hvis der under indlæggelsen var behov for NIV-behandling og lå på henholdsvis 19%, 25% og 36% (148)

Faktorer, der er associeret med øget mortalitet under eller efter en indlæggelse, er høj alder, lav  $P_aO_2$  eller iltmætning, høj  $P_aCO_2$ , lavt BMI, højt comorbiditets-index, samt tegn på cor pulmonale eller anden form for hjertesvigt (149). Overordnet synes mortaliteten i relation til en akut exacerbation at være bestemt af flere faktorer: Alder, patientens lungefunktionsreserve, sværhedsgraden af selve eksacerbationen og en "systemkomponent" der bl.a. afspejler væsentlige comorbiditeter herunder patientens skrøbelighed.

Der findes en række interventioner, som kan iværksættes i relation til en hospitalsindlæggelse med akut exacerbation i KOL og disse interventioner har en potentiel effekt på mortaliteten under og efter indlæggelsen. Følgende interventioner er de mest almindelige:

- Kontrolleret ilttilskud
- Intensiveret bronkodilatorisk behandling
- Systemisk behandling med corticosteroid
- Antibiotisk behandling
- Non-invasiv ventilation
- Hospital-at-home (udgående hospital)
- Tidlig rehabilitering

Der findes ikke kontrollerede undersøgelser af effekten af ilttilskud og bronkodilaterende behandling på mortaliteten i relation til indlæggelse, idet der er tale om en veletableret behandling, som ud fra et fysiologisk rationale må vurderes at være umiddelbart livreddende i tilfælde med svær hypoksæmi og luftvejsobstruktion.

Korttidsbehandling med systemisk corticosteroid er undersøgt i en række kontrollerede undersøgelser ved såvel indlæggelseskrævende som ikke-indlæggelseskrævende exacerbationer. Studierne har generelt ikke haft styrke til at vurdere mortalitet som et isoleret endepunkt, og selv det største studie med 111 patienter i placebogruppen og 160 patienter fordelt på 2 prednisolon-grupper, kunne ikke vise nogen effekt af prednisolonbehandling på 6-måneders mortaliteten (150). Et Cochrane-review fra 2005, baseret på ni studier med i alt 910 patienter, kunne heller ikke påvise en signifikant mortalitetsreduktion for prednisolonbehandling versus placebo (151). En nyere undersøgelse har vist at en kortere behandling på 5 dage har samme kliniske effekt som en 14-dages behandling. (152)



Studierne af antibiotika ved KOL exacerbation er generelt ældre og af svingende kvalitet, men ikke desto mindre har man i et Cochrane-review baseret på 11 randomiserede studier har kunnet påvise en mortalitetsreduktion ved brug af antibiotika versus placebo (153). Nedsættelsen af dødelighed var på 77 % og en absolut mortalitetsreduktion på 12 % - svarende til NNT på 8 for at undgå ét dødsfald – ved brug af antibiotika. Langt hovedparten af effekten kan dog tilskrives et enkelt studie fra 2001 med 93 patienter, som alle havde behov for mekanisk ventilation, hvor brugen af et bredspektret antibiotikum var associeret med en markant reduceret dødelighed (154). Antibiotika medførte også en ca. 50% mindre risiko for at patienten ikke oplevede en bedring i tilstanden under behandlingen.

Non-invasiv ventilation er jf. ovenstående afsnit om emnet associeret med en relativ reduktion i hospitalsmortalitet på 48 % og en absolut risikoreduktion på 10 % svarende til NNT på 10 for at undgå ét dødsfald under indlæggelse. NIV skønnes at være relevant for ca. 10% af de indlagte patienter.

Tidlig udskrivelse efter en KOL exacerbation med opfølgende besøg i patientens eget hjem - f.eks. ved en udgående lungesygeplejerske - er afprøvet i en række kontrollerede undersøgelser. Et Cochrane-review baseret på 6 undersøgelser med i alt 729 patienter har ikke påvist nogen forskel i mortalitet for patienter som blev behandlet efter en "hospital-at-home" protokol sammenlignet med konventionel indlæggelse (155). Hospital-at-home skønnes at kunne være relevant for omkring 25 % af patienterne indlagt med en KOL exacerbation. En dansk undersøgelse viste, at "hospital at home" kan gennemføres i Danmark og giver god patienttilfredshed og sikkerhed (156).

Tidligt iværksat rehabilitering efter en exacerbation bygger på det rationale at exacerbationen medfører et længerevarende tab af funktionsniveau og helbredsrelateret livskvalitet, som man forventer at kunne modvirke gennem en rehabiliteringsindsats. Flere studier af tidlig rehabilitering har også haft mortalitet som et effektmål. En metaanalyse fra 2009, viste en signifikant reduktion i mortaliteten på 55 % i den gruppe som modtog rehabilitering i follow-up perioden (157). Der var stor variation blandt studierne med hensyn til opfølgningstiden, og kun ét af studierne viste i sig selv en signifikant effekt på mortaliteten indenfor opfølgningsperioden (158). En nyere undersøgelse, som har været meget omdiskuteret (159), har dog ikke kunnet vise signifikante effekter af tidlig rehabilitering efter en indlæggelseskrævende eksacerbation og observerede faktisk øget mortalitet, hvorfor effekten af tidlig rehabilitering må betragtes som ikke er endelig afklaret, hvilket også anerkendes i det mest opdaterede Cochrane Review (160).

## Konklusion

- Mortaliteten under indlæggelse med KOL exacerbation er omkring 5 % mens 9 % dør under indlæggelse eller indenfor de følgende 30 dage.
- Danske observationsstudier viser at mortaliteten i forbindelse med indlæggelse er blevet mindre fra 2001 til 2007 og at den har været relativt konstant i perioden 2008-11
- Høj mortalitet er associeret med stigende alder, svær respirationssvigt og behov for ventilationsstøtte og en "systemkomponent" der blandt andet afspejler cardiell comorbiditet og almentilstanden.
- Der er svag evidens for en mortalitetsreducerende effekt af den medicinske eksacerbationsbehandling, hvilket bl.a. skyldes at der af etiske årsager ikke kan gennemføres kontrollerede undersøgelser.
- Non-invasiv ventilation kan hos selekterede patienter, svarende til 10 - 15 % af de indlagte, medføre en absolut mortalitetsreduktion på 10 % (**Evidens A**). Bredspektret antibiotisk behandling kan i samme patientkategori medføre en reduceret mortalitet (**Evidens B**).
- Hospital-at-home reducerer ikke mortaliteten efter en indlæggelse, men synes at være et sikkert alternativ for omkring 25 % af de indlagte patienter (**Evidens A**).



**Konsensus og anbefalinger**

Mortalitet i relation til indlæggelse er en relevant og påvirkelig resultatindikator, idet der i særdeleshed er evidens for en reduceret dødelighed blandt de mest syge patienter, såfremt de tilbydes NIV (**Evidens A**), og en noget svagere evidens for en reduceret dødelighed, såfremt der iværksættes antibiotisk behandling (**Evidens B**).

**Styregruppen fastholder følgende:**

- Registrering af mortalitet inden for 30 dage efter indlæggelse anvendes som resultatindikator, som udtryk for effekten af den samlede behandlingsindsats under det akutte indlæggelsesforløb.



## Genindlæggelse

Indlæggelse på hospital med KOL exacerbation er forbundet med en meget høj risiko for genindlæggelse inden for de følgende måneder. I to danske undersøgelser af 300 konsekutive indlæggelser, baseret på indlæggelser i henholdsvis 2001 og 2007 fandt man, at ca. 14 % af dem der overlevede indlæggelsen blev genindlagt inden for den følgende måned, mens 42 til 46 % blev genindlagt én eller flere gange inden for 12 måneder efter udskrivelsen (93, 145).

I løbet af de seneste år har der været stor fokus på at forebygge genindlæggelser. Studier viser, at de fleste genindlæggelser sker indenfor ca. 14 dage og at i flertallet af tilfældene er det ikke KOL men andre sygdomme som er årsagen til genindlæggelse (161). Den sidste observation er forenelig med at KOL patienter har betydelig comorbiditet. En række faktorer er blevet associeret til høj risiko for genindlæggelse herunder: alder, aktiv rygning, passiv rygning, lavt niveau af fysisk aktivitet og tegn på cor pulmonale. I en undersøgelse fandt man at lungefunktionen og graden af respirationsinsufficiens ikke prædikerede risikoen for genindlæggelse (144), mens et andet studie viste en association mellem lav FEV<sub>1</sub> og lav P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> med en øget risiko for genindlæggelse (106). Psykiske faktorer spiller også en rolle og i en nordisk undersøgelse af risikoen for genindlæggelse var tilstedeværelse af angst og depression en stærk prædiktor for genindlæggelse (162).

De samme interventioner, som er nævnt i afsnittet om mortalitet, kan potentielt påvirke risikoen for genindlæggelse. For interventionerne "kontrolleret ilttilskud" og "intensiveret bronkodilaterende behandling" findes der som anført ingen kontrollerede undersøgelser, men ud fra et fysiologisk rationale må man forvente at disse interventioner kun har effekt, mens de administreres, og det vil være usandsynligt at de vil påvirke genindlæggelsesfrekvensen.

Den største undersøgelse af korttidsbehandling med systemisk corticosteroid versus placebo havde genindlæggelser som del af et "composite endpoint", hvori der også indgik mortalitet, intubation og intensiveret medicinsk behandling (150) Dette "composite endpoint" var signifikant bedre i de prednisolon-behandlede grupper efter 1 og 3 måneder men ikke efter 6 måneder. I dette studie blev genindlæggelser ikke vurderet som isoleret endepunkt. I et andet studie af patienter med mildere exacerbationer som kunne hjemsendes direkte fra skadestuen var der signifikant færre tilbagefald (relapses) – defineret som skadestuekontakter eller anden lægekontakt pga. åndenød indenfor 30 dage – i den gruppe som blev behandlet med prednisolon i 10 dage versus placebo (163). I et Cochrane review af behandlingen med systemisk steroid fandt man 2 studier, der vurderede relapseraten og 4 studier, der vurderede genindlæggelsesraten (164). Metaanalysen viste, at der var en signifikant reduktion i relapseraten blandt de prednisolon-behandlede patienter (OR = 0,78), mens reduktionen i genindlæggelsesraten var i samme størrelsesorden, men ikke signifikant (OR = 0,79).

Studierne af antibiotisk behandling ved KOL exacerbation har generelt ikke vurderet tilbagefald eller genindlæggelse, og den seneste metaanalyse om emnet rummer derfor ikke nogen information om dette endepunkt (153).

Studierne af non-invasiv ventilation versus 'usual care', ved KOL exacerbation med akut hypercapnisk respirationssvigt, har generelt været begrænset til hospitalsforløbet og har ikke vurderet forskelle i genindlæggelsesfrekvensen. Et enkelt ukontrolleret studie af 110 patienter som blev udskrevet efter NIV-behandling, viste en meget høj mortalitet og genindlæggelsesfrekvens inden for det følgende år, idet 80 % havde én eller flere genindlæggelser, og 49 % var døde efter 1 år (165). Som et nyt behandlingsprincip, har man tilbudt hjemmeventilation med NIV til patienter, som i forbindelse med udskrivelsen efter eksacerbation har høj risiko for hypercapnisk respirationsvigt. En retrospektiv dansk opgørelse tyder på, at hjemme NIV kan reducere genindlæggelsesfrekvensen i denne patientgruppe (166), hvilket er foreneligt med resultaterne





fra et par mindre randomiserede prospektive studier (167,168) Der er mange steder etableret støtte til KOL patienter efter udskrivelsen fra hospital: enten ved besøg af specialuddannede sygeplejersker (hospital-at-home) eller ved telemedicinske interventioner. Det seneste Cochrane review fra 2012 af Hospital-at-home versus sædvanlig hospitalsindlæggelse fandt en signifikant lavere risiko for genindlæggelse (risk ratio (RR)0.76; 95% konfidensinterval (CI): 0,59 – 0,99; P=0,04) baseret på 8 studier med 870 patienter (169). I det danske ikke-randomiserede studie af "hospital-at-home" kunne man ikke observere en sikker ændring i genindlæggelsesfrekvensen mellem perioden før og perioden efter indførelsen af tilbuddet (156).

De første studier af højselektede patienter som startede tidlig rehabilitering efter indlæggelse for KOL exacerbation kunne vise en signifikant reduktion i genindlæggeshyppigheden blandt de rehabiliterede patienter. Den poolede analyse viste en relativ risikoreduktion på 78% (RR = 0,22; CI: 0,08 – 0,58) (157). Imidlertid har de seneste pragmatiske studier været mindre positive (159) og der mangler nok mere viden om det er muligt at reducere genindlæggelsesfrekvensen med tidlig rehabilitering (170).

Telemedicinsk opfølgning af patientforløbet efter udskrivelsen fra sygehuset har været forsøgt med henblik på at reducere genindlæggelser. Mens nogle tidligere studier har vist en reduktion af indlæggelser (171), viser andre studier, herunder en velgennemført dansk undersøgelse, ingen tegn på reduktion af genindlæggelser (171 -4). Derfor er man i dag langt mere skeptisk over for eventuelle effekter, som man kan forvente af telemedicin end man var for 4-5 år siden (175).

## Konklusion

- Genindlæggelse efter indlæggelse med en KOL exacerbation er meget hyppig.
- Genindlæggelse synes primært at være associeret med svær sygdom, komorbiditet, fortsat rygning, passiv rygning, psykiske problemer samt lav fysisk aktivitetsniveau.
- Der er svag evidens for, at den medicinske exacerbationsbehandling reducerer genindlæggelser. Dog er der evidens for, at kortvarig behandling med systemisk steroid reducerer tilbagefald (**Evidens A**) og genindlæggelser (**Evidens C**).
- Non-invasiv ventilation (NIV) under indlæggelsen har ingen effekt på genindlæggeshyppigheden, mens hjemme NIV har potentielle for at reducere indlæggelser blandt patienter med hypercapni (**Evidens D**).
- Hospital-at-home reducerer antallet af genindlæggelser (**Evidens B**).
- Det er uafklaret om tidlig rehabilitering efter indlæggelse kan reducere genindlæggeshyppigheden i den efterfølgende periode (**Evidens B**)
- Telemedicinsk opfølgning kan ikke reducere genindlæggelser (**Evidens B**).

## Konsensus og anbefalinger

Genindlæggelser er et særdeles relevant effektmål set fra såvel samfundets som patientens synsvinkel, men hyppigheden af genindlæggelser synes primært at være betinget af sygdommens sværhedsgrad og komorbiditet samt livsstilsfaktorer, som kan være vanskelige at påvirke på kort sigt, mens behandlingen under indlæggelse synes at spille en mindre rolle. Styregruppen har besluttet at fastholde indikatoren, som beskriver genindlæggelser indenfor 30 dage efter den primære hospitalsindlæggelse som følge af en KOL-exacerbation.





## PROGNOSTISKE FAKTORER

Ved afrapportering af resultatindikatorerne benyttes prognostiske faktorer til at justere for ulige fordeling mellem de sammenlignede grupper.

### Køn og alder

Køn og alder opfattes oftest som grundvariable i den forstand, at de uden yderligere overvejelse inkluderes i de fleste undersøgelser, idet begge variable er associeret til mortalitet.

### Værdien af FEV<sub>1</sub>, BMI og MRC

Disse faktorer er alle associeret med mortalitet (se de enkelte afsnit). De registreres på gruppen af ambulante patienter til brug ved eventuel senere indførelse af en resultatindikator.

### Comorbiditet

Comorbiditet optræder hyppigt blandt patienter med KOL, dels som følge af, at der er tale om en ældre population med en risikofaktor (rygning), der er tæt forbundet med livsstilssygdomme som f.eks. cancer og kardiovaskulær sygdom, dels fordi KOL i sig selv ætiologisk er forbundet med andre sygdomme, der kan betragtes som komplikationer eller systemiske manifestationer af KOL (176). Som følge heraf må det også formodes, at hyppigheden af comorbiditeter overvejende er bestemt af alder, rygehistorie og sværhedsgraden af KOL. I en hollandsk undersøgelse af 290 patienter over 40 år med irreversibel luftvejsobstruktion fandt man en hyppighed af en eller flere comorbide tilstande på 73 %, mod 63 % i en kontrolgruppe uden luftvejsobstruktion (176). I et spansk studie af 321 mænd med KOL og gennemsnitlig FEV<sub>1</sub> på 45 % fandt man at 84 % havde én eller flere kroniske sygdomme ud over KOL, og 41 % havde tre eller flere comorbiditeter (177).

Det er vist at forekomsten af comorbiditeter påvirker helbredsrelateret livskvalitet, både bedømt ved generiske og sygdomsspecifikke instrumenter (178-9), og endvidere påvirker det forbruget af sundhedsydelse (180).

Ikke uventet har comorbiditet ved KOL en meget stor betydning for overlevelsen. I et studie fra de 5 nordiske lande af 416 patienter med svær KOL var diabetes - men ikke kardiovaskulær sygdom - prædiktor for 2-års mortaliteten efter en indlæggelse (181). I et spansk studie fandt man, at comorbiditet bedømt ved Charlson Index (182-3) prædikterede overlevelse efter indlæggelse, men når man analyserede de hyppigst forekommende comorbiditeter separat, var det kun kronisk hjertesvigt der prædikterede overlevelse i univariat analyse (184). Dette er i god overensstemmelse med en amerikansk undersøgelse af 2-års overlevelsen hos 1.016 patienter efter indlæggelse med KOL exacerbation, hvor man viste, at hjertesvigt og cor pulmonale var uafhængige prædiktorer for død i en multivariat model (185).

De internationale KOL-guidelines præsenterer advokerer for en systematisk tilgang til vurdering af comorbiditeter og anbefaler, at disse vurderes og behandles, specielt i forbindelse med exacerbationer (1-3).

### Konklusion

- Patienter med KOL har en høj prævalens af comorbide tilstande (**Evidens A**).
- Comorbiditet påvirker helbredsrelateret livskvalitet (**Evidens B**).
- Comorbiditet påvirker overlevelsen efter en indlæggelse (**Evidens A**) og den generelle overlevelse blandt ambulante KOL-patienter (**Evidens C**).
- Betydningen af comorbiditet for overlevelse efter indlæggelse er bedst demonstreret for cor pulmonale (**Evidens A**), venstresidigt hjertesvigt (**Evidens B**), iskæmisk hjertesygdom (**Evidens C**) og for diabetes (**Evidens C**).



**Konsensus og anbefalinger**

Charlson Index, som blev udviklet til at klassificere comorbiditet med indflydelse på prognosen i longitudinelle studier, benyttes til justering for comorbiditet i mortalitetsanalyser. Patienternes comorbiditet vurderes indirekte ud fra deres forudgående indlæggelsesmønster registreret i Landspatientregisteret. Ved udtræk fra Landspatientregisteret indsamles oplysninger om patienternes samlede udskrivningsdiagnoser i perioden efter 1991, og herudfra beregnes Charlson Index.



## REFERENCER

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2016). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2016.
2. RADS. KOL vejledning. [http://www.regioner.dk/media/1887/beh\\_\\_kol\\_\\_gp\\_\\_1-238491\\_1.pdf](http://www.regioner.dk/media/1887/beh__kol__gp__1-238491_1.pdf)
3. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Danske KOL guidelines. 2012 opdatering. [www.Lungemedicin.dk/fagligt](http://www.Lungemedicin.dk/fagligt).
4. Çolak Y, Løkke A, Marott JL, Lange P, Vestbo J. Impact of diagnostic criteria on the prevalence of COPD. *Clin Respir J* 2013;7:297-303.
5. Løkke A, Fabricius PG, Vestbo J, Marrot JL, Lange P. Forekomst af kronisk obstruktiv lungelidelse i København. Resultater af Østerbroundersøgelsen. *Respir Med* 2007;169:3956-60.
6. Hansen JG, Pedersen L, OK, Omland Ø, Jensen KH, Sørensen HT. Prævalens af kronisk obstruktiv lungesygdom. *Ugeskr Laeger* 2009 Oct 5;171(41):2986-8.
7. Jakobsen M, Anker N, Dollerup J, Poulsen PB, Lange P Study on drug costs associated with COPD prescription medicine in Denmark. *Clin Respir J*. 2013;7:328-37
8. Lykkegaard J, Davidsen JR, Paulsen MS, Andersen M, Søndergaard J. On the crest of the wave: Danish prevalence of hospitalisation-required COPD 2002-9. *Respir Med* 2012;106:1396-403
9. Lash TL, Johansen MB, Christensen S, Baron JA, Rothman KJ, Hansen JG, et al. Hospitalization rates and survival associated with COPD: a nationwide Danish cohort study. *Lung* 2011;189:27-35.
10. Løkke A, Lange P, Schmidt H, Fabricius P, Vestbo J. Udvikling af KOL i København - resultater fra Østerbroundersøgelsen. *Ugeskr Laeger* 2006;168:4422-4.
11. Lange, P, Celli, B, Agustí, A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 111-22.
12. Sundhedsstyrelsen. Dødsårsagsregistret. København: Sundhedsstyrelsen; 2009.
13. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994-2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet Respir Med* 2014;2:54-62).
14. Det Nationale Indikatorprojekt. National auditrapport 2010. Århus: 2010.
15. Thomsen RW, Lange P, Hellquist B, Frausing E, Bartels PD, Krog BR, et al. Validity and underrecording of diagnosis of COPD in the Danish National Patient Registry. *Respir Med* 2011;105:1063-8.
16. Bilde L, Rud SA, Dollerup J, Baekke BH, Lange P. The cost of treating patients with COPD in Denmark--a population study of COPD patients compared with non-COPD controls. *Respir Med* 2007;101:539-46.
17. Ringbaek TJ. Home oxygen therapy in COPD patients. Results from the Danish Oxygen Register 1994-2000. *Dan Med Bull* 2006;53:310-25.
18. Lange P, Rasmussen FV, Borgeskov H, Dollerup J, Jensen MS, Roslind K, et al. The quality of COPD care in general practice in Denmark: the KVASIMODO study. *Prim Care Respir J* 2007;16:174-81.



19. Lange P, Andersen KK, Munch E, Sorensen TB, Dollerup J, Kasso K, et al. Quality of COPD care in hospital outpatient clinics in Denmark: The KOLIBRI study. *Respir Med* 2009;103:1657-62.
20. Lange P, Rasmussen L, Said NM, Ravnholt MM. Måling af lungefunktion hos patienter indlagt med akut forværring i KOL. *Ugeskr Laeger* 2005;167:4563-6.
21. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 2010;4:22-9.
22. Tøttenborg, SS, Thomsen, RW, Nielsen, H, Johnsen, SP, Hansen, EF & Lange, P 2013, 'Improving Quality of Care among COPD outpatients in Denmark 2008-2011' *Clinical Respiratory Journal* 2013;7:319-27
23. Godtfredsen NS, Grann O, Larsen HB, Sørensen TB, Lavesen M, Pors B, Dalsgaard LS, Kristiansen LC, Andersen KK, Dollerup J. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) rehabilitation at primary health-care centres - the KOALA project. *Clin Respir J*. 2012;6:186-92.
24. Ulrik CS, Lokke A, Dahl R, Dollerup J, Hansen G, Cording PH, et al. Early detection of COPD in general practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:123-7.
25. Løkke A, Ulrik CS, Dahl R et al. Detection of previously undiagnosed cases of COPD in a high-risk population identified in general practice. *COPD* 2012;9:458-65.
26. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016;315:1372-7.
27. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
28. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, Kok-Jensen A, Dirksen A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1267-71.
29. Hosein FAA, Zanen P, Sachs AP et al. Spirometric thresholds for diagnosis COPD: 0.7 or LLN, Pre- or post bronchodilator values? *COPD* 2008;8:338-43.
30. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977 Jun 25;1(6077):1645-8.
31. Martinez FD. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2016;375:871-8.
32. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de OM, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
33. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, ckson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1189-95.
34. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter RG, Anto JM, Agusti AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009 Aug 29;374:704-11.
35. Lange, P, Marott, JL, Vestbo, J et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;186:975-81.



36. Boushy SF, Thompson HK, Jr., North LB, Beale AR, Snow TR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:1373-83.
37. Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 200 patients. *N Engl J Med* 1969;280:397-404.
38. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:895-902.
39. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.
40. Sciruba F, Criner GJ, Lee SM, Mohsenifar Z, Shade D, Slivka W, et al. Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1522-7.
41. Antonelli-Inc, Imperiale C, Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Pistelli R, et al. Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur Respir J* 2003;22:444-9.
42. Ketelaars CA, Schlosser MA, Mostert R, Huyer Abu-Saad H, Halfens RJ, Wouters EF. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:39-43.
43. Cleutjens F, Triest F, Wilke S, Vanfleteren LE, Franssen FM, Janssen DJ, Rutten EP, Spruit MA, Wouters EF. New insights in chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1081-2.
44. Stahl E, Lindberg A, Jansson SA, Ronmark E, Svensson K, Andersson F, et al. Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:56.
45. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21:68-73.
46. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11:21-30.
47. Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, Wilson JD, Hilleman DE, Witek TJ, Jr. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999;115:635-41.
48. Cohen JS, Miles MC, Donohue JF, Ohar JA. Dual therapy strategies for COPD: the scientific rationale for LAMA + LABA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:785-97
49. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
50. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
51. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000, 320:1297-303.
52. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343: 1902-9.



53. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
54. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
55. Sutherland ER. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2003;139:864-5.
56. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
57. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 ;387:1817-26
58. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
59. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
60. Madsen F, Maltbæk N, Mortensen J, Pedersen OF. Lungefunktionsstandard. Spirometri og peakflow. Lungevolumen. Lungediffusionskapacitet. Dansk Lungemedicinsk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nukleamedicin; 2007.
61. Cooper BG, Steenbruggen I, Mitchell S et al. HERMES Spirometry: the European Spirometry Driving Licence. *Breathe* 2011;7: 258-275
62. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005 Aug;26(2):319-38.
63. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
64. Løkke A, Marott JL, Mortensen J, Nordestgaard BG, Dahl M, Lange P. New Danish Reference values for spirometry. *Clin Respir J* 2013;7:153-67.
65. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*. 2006;100:1349-1355
66. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional de-pletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J*. 1994;7:1793-1797.
67. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-61.
68. Hallin R, Gudmundsson G, Suppli Ulrik C, et al. Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2007;101:1954-1960





69. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
70. Engelen MP, Schols AM, Lamers RJ, Wouters EF. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 1999;18:275-80
71. Maltais F, Decramer M, Casaburi R et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:e15-62
72. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286-93
73. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:79-83.
74. Celli BR, Calverley PM, Rennard SI, Wouters EF, Agusti A, Anthonisen N, et al. Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005 Dec;99(12):1546-54.
75. Katsura H, Yamada K, Kida K. Both generic and disease specific health-related quality of life are deteriorated in patients with underweight COPD. *Respir Med* 2005 May;99(5):624-30.
76. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD000998.
77. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD000998. doi: 10.1002/14651858.CD000998.pub3
78. National klinisk retningslinje for rehabilitering af patienter med KOL. Sundhedsstyrelsen 2014 <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2014/~media/C0B92E9C3BEA4B28A3294D70288EC535.ashx>
79. Budweiser S, Heinemann F, Meyer K, Wild PJ, Pfeifer M. Weight gain in cachectic COPD patients receiving noninvasive positive-pressure ventilation. *Respir Care* 2006 Feb;51(2):126-32.
80. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J* 1959 ;2:257-66
81. 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;121:1434-40.
82. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest* 2006;129:873-8.
83. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005;128:3810-6.
84. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005;26:630-6.
85. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6.





86. Garrod R, Marshall J, Barley E, Jones PW. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2006;27:788-94.
87. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998;12:363-9.
88. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006;61:935-9.
89. Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, Ronmark E, Jonsson AC, Jonsson E, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003;97:115-22.
90. Lange P, Groth S, Mortensen J, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, et al. Various types of tobacco smoking and development of chronic obstructive pulmonary disease. Results from the Osterbro study. *Ugeskr Laeger* 1991;153:2742-5.
91. Lange P, Groth S, Nyboe J, Mortensen J, Appleyard M, Jensen G, et al. Decline of the lung function related to the type of tobacco smoked and inhalation. *Thorax* 1990 Jan;45(1):22-6.
92. Martinez FD. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2016;375:871-8
93. Eriksen N, Hansen EF, Munch EP, Rasmussen FV, Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease. Admission, course and prognosis]. *Ugeskr Laeger* 2003;165:3499-502.
94. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
95. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000165.
96. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001007.
97. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 20;8:CD010744. doi: 10.1002/14651858.CD010744.pub2.
98. Kallan FV, Brandt CJ, Ellegaard H, Joensen MB, Sorknaes AD, Tougaard L. Diagnosen Rygerluger fremmer rygestop. *Ugeskr Laeger* 1997;159:6528-30.
99. Lou P, Zhu Y, Chen P, Zhang P, Yu J, Zhang N, Chen N, Zhang L, Wu H, Zhao J. Supporting smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease with behavioral intervention: a randomized controlled trial. *BMC Fam Pract*. 2013;14:91.
100. Stratelis G, Molstad S, Jakobsson P, Zetterstrom O. The impact of repeated spirometry and smoking cessation advice on smokers with mild COPD. *Scand J Prim Health Care* 2006;24:133-9.
101. Bednarek M, Gorecka D, Wielgomas J, Czajkowska-Malinowska M, Regula J, Mieszko-Filipczyk G, et al. Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax* 2006;61:869-73.
102. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:598-600.



103. Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006 ;130:334-42.
104. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011 Mar;139(3):591-9.
105. Tøttenborg SS, Thomsen RW, Johnsen SP, Nielsen H, Lange P. Determinants of Smoking Cessation in Patients With COPD Treated in the Outpatient Setting. *Chest* 2016;150:554-62.
106. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58:100-5.
107. Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M, Prescott E. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax* 2002;57:967-72.
108. Ulrik CS, Hansen EF, Jensen MS, Rasmussen FV, Dollerup J, Hansen G, et al. Management of COPD in general practice in Denmark--participating in an educational program substantially improves adherence to guidelines. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:73-9.
109. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 23;(2):CD003793. doi: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.
110. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000 Jan 29;355(9201):362-8.
111. Golmohammadi K, Jacobs P, Sin DD. Economic evaluation of a community-based pulmonary rehabilitation program for chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2004;182(3):187-96.
112. Johnson-Warrington V, Rees K, Gelder C, Morgan MD, Singh SJ. Can a supported self-management program for COPD upon hospital discharge reduce readmissions? A randomized controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Jun 2;11:1161-9. doi: 10.2147/COPD.S91253. eCollection 2016.)
113. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality -- a systematic review. *Respir Res* 2005;6:54.
114. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, Harvey-Dunstan TC, Bankart MJ, Chaplin EJ, Vincent EE, Chimera R, Morgan MD, Singh SJ, Steiner MC. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ.* 2014 Jul 8;349:g4315. doi: 10.1136/bmj.g4315.
115. Gottlieb V, Lyngsø AM, Nybo B, Frølich A, Backer V. Pulmonary rehabilitation for moderate COPD (GOLD 2)--does it have an effect? *COPD* 2011;8:380-6.
116. Ringbaek T, Brondum E, Martinez G, Lange P. Rehabilitation in COPD: the long-term effect of a supervised 7-week program succeeded by a self-monitored walking program. *Chron Respir Dis* 2008;5:75-80.
117. Giese Jørgensen R. Kommuner har oprustet tilbud til KOL patienter. *Momentum* 2016;14
118. 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 Mar 26;(3):CD010844. doi: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.



119. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mülken MP, Beeh KM, Rabe KF, Fabbri LM; POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093-1103.
120. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209
121. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier CF; FLAME Investigators. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
122. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
123. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-50.
124. Singh D, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:963-73.
125. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371:1285-94.
126. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:390-8.
127. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PM. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J*. 2016 May;47(5):1374-82.
128. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016;375:1253-60.
129. Maltbaek N, Garsdal P, Christensen H, Bro H, Rasmussen FV. Effects of oral terbutaline in chronic airflow limitation. *Chest* 1989 Jun;95(6):1248-52.
130. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 29;(7):CD001287. doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub5.
131. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009 Aug 29;374(9691):685-94.
132. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 4;(11):CD002309. doi: 10.1002/14651858.CD002309.pub4.
133. Molimard M, Raherison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med*. 2003;16:249-54.



134. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir ed* 2011;105:930-8.
135. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ et al. Acute Exacerbations and Lung Function Loss in Smokers With and Without COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 24
136. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med*. 2013;11:181
137. Mallia P, Message SD, Gielen V et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:734-42
138. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004104.
139. Hansen EF, Tonnesen P, Andersen H, Seefeldt T, Sorensen TB, Norregaard O, et al. Retningslinjer for behandling med non-invasiv ventilation ved akut exacerbation i kronisk obstruktiv lungesygdom. Dansk Lungemedicinsk Selskab og Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin; 2006.
140. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003;138:861-70.
141. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118:1582-90.
142. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529-38.
143. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 698-705.
144. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.
145. Eriksen N, Vestbo J. Management and survival of patients admitted with an exacerbation of COPD: comparison of two Danish patient cohorts. *Clin Respir J* 2010 Oct;4(4):208-14.
146. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
147. Antonelli Inc, Fuso L, De RM, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2794-800.
148. Tøttenborg SS, Johnsen SP, Thomsen RW, Nielsen H, Frausing EH, Lange P. Use on non-invasive ventilation is increasing in patients acutely admitted with a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *DMJ* 2013;60:A4686



149. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98:272-7.
150. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
151. Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, Walters EH, Walters JA. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001288.
152. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R et al Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE ran-domized clinical trial *JAMA*.2013;309:2223-31
153. Ram-Felix SF, Rodriguez RR, Granados NA, Garcia AJ, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ram Felix SF, Rodriguez Roisin Robert , Granados Navarrete Alicia , Garcia Aymerich Judith , Barnes Neil C Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *Cochrane Database of Systematic Reviews : Reviews 2011 Issue 1* John Wiley & 2011.
154. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5.
155. Ram FS, Wedzicha JA, Wright J, Greenstone M. Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003573.
156. Ringbaek TJ, Nielsen LL, Admasu H, Lange P. [Early supported discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Ugeskr Laeger* 2008;170:47-50.
157. Puhan MA, Gimeno SE, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Puhan Milo A, Gimeno Santos Elena , Scharplatz Madlaina , Troosters Thierry , Walters E Haydn , Steurer Johann Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *Cochrane Database of Systematic Reviews : Reviews 2* 2009.
158. Troosters T, Gosselink R. Pulmonary rehabilitation improves survival in COPD patients with a recent severe acute ecacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(A16).
159. Greening NJ, Williams JEA, Hussain SF et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2014;349:g4315
160. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 8;12:CD005305.
161. Mannino DM, Thomashow B. Reducing COPD readmissions: great promise but big problems. *Chest*. 2015;147:1199-201
162. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J* 2005;26:414-9.



163. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348:2618-25
164. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001288
165. Chu CM, Chan VL, Lin AW, Wong IW, Leung WS, Lai CK. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax* 2004 Dec;59(12):1020-5.
166. Ankjærgaard KL, Maibom SL, Wilcke JT. Long-term non-invasive ventilation reduces readmissions in COPD patients with two or more episodes of acute hypercapnic respiratory failure. *Eur Clin Respir J*. 2016 Mar 31;3:28303. doi: 10.3402/ecrj.v3.28303
167. Funk GC, Breyer MK, Burghuber OC et al. Long term non-invasive ventilation in COPD after acute – on-chronic respiratory failure *Respir Med* 2011;105:427-34.
168. Cheung AP, Chan VL, Liang JT et al. A pilot trial of non-invasive home ventilation after acidotic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:642-9)
169. Jeppesen E, Brurberg KG, Vist GE, Wedzicha JA, Wright JJ, Greenstone M, Walters JA Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD003573.)
170. Maddocks M, Kon SS, Singh SJ, Man WD. Rehabilitation following hospitalization in patients with COPD: can it reduce readmissions? *Respirology*. 2015;20:395-404).
171. Jakobsen AS, Laursen LC, Schou L, Emme C, Phanareth KV. Varierende effekt af telemedicin ved behandling af KOL. *Ugeskr Laeger* 2012;174:936-42
172. Ringbæk T, Green A, Laursen LC, Frausing E, Brøndum E, Ulrik CS. Effect of tele health care on exacerbations and hospital admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1801-8
173. Pinnock H, Hanley J, McCloughan L, Todd A, Krishan A, Lewis S, Stoddart A, van der Pol M, MacNee W, Sheikh A, Pagliari C, McKinstry B. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 2013;17;347:f6070
174. Chatwin M, Hawkins G, Panicchia L, Woods A, Hanak A, Lucas R, Baker E, Ramhamdany E, Mann B, Riley J, Cowie MR, Simonds AK. Randomised crossover trial of telemonitoring in chronic respiratory patients (TeleCRAFT trial). *Thorax* 2016;71:305-11.
175. Vitacca M. Telemonitoring in patients with chronic respiratory insufficiency: expectations deluded? *Thorax*. 2016;71:299-301
176. Vanfleteren LEGW. Does COPD stand for "comorbidity with pulmonary disease? *Eur Respir J* 2015;45:14-17.
177. van Manen JG, Bindels PJ, IJzermans CJ, van der Zee JS, Bottema BJ, Schade E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol* 2001;54:287-93.
178. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:1072-9.





179. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker EW, IJzermans CJ, Bottema BJ, van der Zee JS, et al. Added value of co-morbidity in predicting health-related quality of life in COPD patients. *Respir Med* 2001;95:496-504.
180. Schellevis FG, Van de Lisdonk EH, Van d, V, Hoogbergen SH, Van Eijk JT, Van WC. Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. *Br J Gen Pract* 1994;44:259-62.
181. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brondum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006;7:109.
182. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
183. Pompei P, Charlson ME, Douglas RG, Jr. Clinical assessments as predictors of one year survival after hospitalization: implications for prognostic stratification. *J Clin Epidemiol* 1988;41:275-84.
184. Almagro P, Calbo E, Ochoa de EA, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002;121:1441-8.
185. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing* 2002;31:137-40.

