

Kronisk obstruktiv lungesygdom

Peter Lange^{1, 2}

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er karakteriseret ved irreversibel obstruktiv nedsættelse af lungefunktionen som følge af forsnævring og ødelæggelse af bronkier og bronkioler samt udvikling af emfysem [1].

Man regner med, at ca. 200.000 danskere har symptomgivende KOL [2, 3]. Omkring 100.000 er i medicinsk behandling for KOL, over 15.000 følges i hospitalsambulatorierne, mens der er næsten 25.000 akutte indlæggelser årligt på grund af akutte KOL-eksacerbationer [4, 5]. Hver dag dør ca. ti danskere på grund af sygdommen, som foruden store menneskelige omkostninger også medfører store økonomiske udgifter for samfundet [6, 7]. I løbet af de seneste fire år har der været stigende fokus på KOL, hvilket blandt andet har medført monitorering af behandlingskvaliteten på sygehusene som led i det Det Nationale Indikatorprojekt for KOL og indsamling af data fra almen praksis ved hjælp af datafangstmodul [5].

I denne statusartikel beskrives den nyeste viden om diagnostik og behandling af KOL i Danmark med udgangspunkt i den nyeste version af GOLD-dokumentet, hvor GOLD står for *global initiative for obstructive lung disease* [8]. Med hensyn til ny viden om sygdommens patogenese, epidemiologi, naturhistorie, differentialdiagnostik og behandling af eksacerbationer henvises til [9].

DIAGNOSE AF KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM

Det vigtigste ved diagnostik af KOL er at få en mistanke om, at patienten kunne have sygdommen. Allede i 2007 udkom Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende tidlig diagnostik af KOL [10]. I disse retningslinjer anbefales det, at alle, som har kroniske lungesympptomer (hoste, ekspektoration, åndenød, pibende/hvæsende vejrtrækning og recidiverende lungebetændelser), er over 35 år og har relevante ekspositioner i form af tobaksrygning eller erhvervs-mæssig udsættelse for støv og dampe, får lavet en spirometri hvert andet år. I en ny dansk undersøgelse, hvor man har appliceret disse kriterier på over 3.000 konsekutive patienter i 335 danske almenpraksis, fandt man ikke tidligere erkendt KOL hos 35% [11]. Undersøgelsens resultater viste således, at mange danskere har ikke diagnosticeret KOL, hvilket er i god overensstemmelse med fund fra befolkningsundersøgelser, hvor man har fundet, at omkring halvdelen af de personer, som har svær obstruktiv lungefunktions-

nedsættelse, ikke er i behandling for KOL [2, 3]. Foruden dette, at daglige lungesympptomer hos en ryger eller en person, som arbejder med lungeskadelige stoffer, bør give mistanke om KOL, skal man være opmærksom på, at gentagne lungeinfektioner også kan være et tegn på KOL. Endelig må man også konstatere, at hos nogle rygere udvikles KOL over årtier, uden at personen mærker nogen symptomer, før lungefunktionen er svært nedsat. Omkring 30% af rygerne får KOL, og derfor er der god grund til, at alle rygere bør have udført en spirometri omkring 50-årsalderen, også set i lyset af, at man i almen praksis kun skal lave 4-5 spirometrier for at finde en ny patient med KOL [11]. Hvis man stiller KOL-diagnosen, bør personen tilbydes behandling efter gældende retningslinjer, og i de tilfælde, hvor der ikke er KOL, bør situationen anvendes til motivation for rygestop.

SPIROMETRISK INDELING AF KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM

Spirometri med måling af forceret eksspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) og forceret vitalkapacitet (FVC) er en nødvendighed for diagnosen. De lungefunktionsværdier, som vurderes og sammenlignes med normalværdierne, bør i forbindelse med diagnoseproceduren være postbronkodilatatoriske, det vil sige efter inhalation af en korttidsvirkende beta-2-agonist.

I den kliniske situation kan spirometri ikke stå alene, da også astma kan føre til irreversibel obstruk-



STATUSARTIKEL

- 1) Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
- 2) Lungemedicinsk Sektion, Hvidovre Hospital



Spirometri.



TABEL 1

Spirometrisk klassifikation af kronisk obstruktiv lungesygdom baseret på post-bronkodilatatorisk forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1).

Sværhedsgrad	FEV1, % af forventet værdi*	Spirometrisk GOLD-klasse
Mild	≥ 80	1
Moderat	50 ≤ FEV1 < 80	2
Svær	30 ≤ FEV1 < 50	3
Meget svær	FEV1 < 30	4

GOLD: *global initiative for obstructive lung disease*

a) Det forudsættes, at alle har FEV1/forceret vitalkapacitet < 70%.

tiv lungefunktionsnedsættelse [12]. I Danmark er sandsynligheden dog meget stor for, at mistanken om KOL kan bekræftes hos en person med irreversibel obstruktiv lungefunktionsnedsættelse og relevante ekspositioner. En obstruktiv nedsat lungefunktion er karakteriseret ved nedsat FEV1/FVC-ratio til under 70% efter bronkodilatation [8]. Der er netop publiceret et nyt dansk normalmateriale for spirometri, som omfatter flere tusinde personer, der er op til 90 år gamle, og der findes gode vejledninger i gennemførelse og tolkning af spirometri, bl.a. på Dansk Lungemedicinsk Selskabs hjemmeside [13, 14].

Når man ved spirometrien har bekræftet KOL ved at påvise luftvejsobstruktion, og man har vurderet, at der ikke er tale om astma, klassificeres sygdommen efter sværhedsgrad på baggrund af værdien af FEV1 i forhold til den forventede normalværdi (Tabel 1).

DEN KLINISKE INDELING AF KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM

Den største forskel mellem den nyeste opdatering af GOLD-retningslinjerne og de tidligere udgaver er, at



FAKTABOKS

Klinisk stadiinddeling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er baseret på sværhedsgraden af de daglige symptomer, niveaet af lungefunktionen og hyppigheden af eksacerbationer.

Alle patienter med KOL bør hjælpes til rygestop og til mere fysisk aktivitet.

Symptomatiske patienter bør tilbydes medicin, rehabilitering og oplæring i egenomsorg.

Med spirometri kan man påvise tidlige forandringer ved KOL, inden sygdommen bliver klinisk betydende, og bl.a. ved effektiv rygeafvænning forhindre udvikling af svær sygdom.

man ud over spirometri nu tager udgangspunkt i patientens daglige symptomer og i patientens risiko for at få en eksacerbation, og således foretager en mere patientorienteret risikostratificering [8]. Til gradering af symptomerne kan anvendes enten den kendte åndenødsskala *medical research councils dyspnoea scale (MRC)* eller den lidt mindre udbredte *COPD assessment test* [8, 15, 16]. Skæringspunktet på MRC-skalaen, hvor symptomerne defineres som værende betydende, svarer til score 3 (eller 2 på den såkaldte modificerede MRC-skala (mMRC)), hvilket svarer til, at patienten ikke kan følge med jævnaldrende i jævnt terræn på grund af åndenød. Ved eksacerbationer forstås pludselige forværringer i symptomerne, som er ud over den normale dag til dagvariation, og som fører til en behandlingsændring, hvilket i praksis betyder en antibiotikakur eller en prednisolonkur eller begge dele. Hyppigheden af eksacerbationer i det foregående år (højst en eller mindst to) definerer, om man er i lavrisikogruppen eller i højrisikogruppen for at få nye eksacerbationer [8, 17]. De tre parametre, FEV1, symptomer og eksacerbationer, definerer nu opdelingen af patienterne i de kliniske grupper A, B, C og D (Tabel 2). Det er vigtigt at lægge mærke til, at patienterne kan komme i gruppe C eller D (højrisikogrupperne) enten på grund af lav FEV1 eller på grund af hyppige eksacerbationer [8].

I GOLD-dokumentet anbefales det også, at patienten skal screenes og behandles for hyppigt forekommende komorbiditeter som osteoporose, iskæmisk hjertesygdom, depression, undervægt og hypoksi.

BEHANDLING AF KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM I STABILFASEN

Første trin i behandlingen er opfordring og hjælp til rygeophør hos rygere. Patienter med KOL skal tilbydes influenzavaccination og henvises til rehabilitering, der omfatter fysisk træning, hvor det er relevant. Mange af patienterne vil have gavn af medicinsk behandling med henblik på symptomreduktion og forebyggelse af eksacerbationer [8]. Resultaterne af enkelte studier tyder på, at medicinsk behandling kan nedsætte det hurtige fald i FEV1, som karakteriserer KOL, og reducere dødeligheden, men disse fund er omdiskuterede [18-20]. I Tabel 2 er der givet forslag til den initiale medicinske behandling og første alternativ i de kliniske strata: A-D. I det følgende omtales de enkelte behandlingsprincipper mere detaljeret.

Rygeophør er af størst vigtighed. Hvis patienten holder op med at ryge, vil sygdomsprogressionen i de fleste tilfælde aftage, og antallet af eksacerbationer vil reduceres [8, 21]. Omkring 30% af de danske patienter

med KOL er rygere, og resultaterne af flere undersøgelser tyder på, at patienter med KOL generelt er mere nikotinafhængige, end andre rygere er, og har sværere ved at holde op med at ryge [2, 5]. Der foreligger undersøgelser, hvor man har påvist, at både nikotinsubstitution, bupropion og vareniclin er virksomme ved KOL, hvor den mest overbevisende effekt er fundet for vareniclins vedkommende, men direkte sammenligninger mellem de tre farmakologiske principper hos denne patientgruppe foreligger ikke [22-24].

I befolkningsstudier er fysisk aktivitet positivt associeret med færre indlæggelser og bedre overlevelse, og ved symptomgivende KOL er rehabilitering, der omfatter fysisk træning, en meget vigtig del af behandlingen [25, 26]. Alle patienter med KOL har gavn af motion og skal allerede i de tidlige stadier af sygdommen motiveres til at være fysisk aktive. Ved egentlig KOL-rehabilitering forstås deltagelse i specielt designede programmer, der typisk er af 7-12 ugers varighed og består af fysisk træning og undervisning i forskellige aspekter af KOL-sygdommen med henblik på at fremme egenomsorg [26]. Disse programmer henvender sig til patienter med KOL og $MRC \geq 3$, og det er vigtigt, at egen læge er orienteret om de lokale rehabiliteringstilbud og henviser relevante patienter dertil.

Forslag til den initiale medikamentelle behandling og alternativerne fremgår af Tabel 2. De fleste KOL-medikamenter skal tages som inhalation, og derfor er valg af den bedst egnede inhalator og oplæring i korrekt inhalationsteknik vigtig. Nogle ældre og svækkede patienter kan have problemer med at anvende inhalationsmedicin. Til disse patienter kan man administrere inhalationsmedicin via forstøver eller åndingsbeholder (*spacer*) under supervision af sundhedspersonale eller som sidste udvej vælge en peroral bronkodilatator.

Da lungefunktionen ved KOL er permanent nedsat, vil man, medmindre patienter kun har ganske let åndenød (stadium A) behandle med langtidsvirkende inhalerede bronkodilatatorer (Tabel 2). De to relevante stofgrupper er langtidsvirkende beta-2-agonister (LABA: formoterol, indacaterol eller salmeterol) og langtidsvirkende antikolinergika (LAMA: tiotropium, aclidinium og glycopyrronium). Både LABA og LAMA har gavnlige effekter på livskvaliteten og nedsætter frekvensen af eksacerbationer [8]. Ved en direkte sammenligning af tiotropium med salmeterol fandt man en større effekt af tiotropium hvad angår forebyggelsen af eksacerbationer [27]. En direkte sammenligning af tiotropium med indacaterol viste lidt større effekt af indacaterol på åndenød [28]. Der kan hos nogle patienter opnås en øget effekt ved at give begge stofgrupper samtidig [8].



TABEL 2

Her kan der stå en indledende tekst - eller denne tabel kan slettes, hvis den ikke bruges. Teksten kan sagtens være på flere linjer.

Klinisk stadie	Karakteristika	Forslag til initial medicinsk behandling
A KOL med mild eller moderat luftvejsobstruktion Få symptomer og få eksacerbationer	FEV1 > 50% af forventet værdi MRC ^a < 3 Højst 1 KOL-eksacerbation det seneste år	Inhaleret korttidsvirkende bronkodilatator p.n. (enten SABA eller SAMA) Alternativt: LABA eller LAMA eller kombination SABA/SAMA
B KOL med mild eller moderat luftvejsobstruktion Flere symptomer, men få eksacerbationer	FEV1 > 50% af forventet værdi MRC ≥ 3 Højst 1 eksacerbation det seneste år	Inhaleret langtidsvirkende bronkodilatator fast (enten LABA eller LAMA) Alternativt: LABA + LAMA
C KOL med enten svær /meget svær luftvejsobstruktion og/eller flere eksacerbationer, men med få symptomer	FEV1 ≤ 50% af forventet og/eller mindst 2 eksacerbationer det seneste år og MRC < 3	LAMA (alene) eller ICS + LABA Alternativt: LABA + LAMA
D KOL med enten svær/meget svær luftvejsobstruktion og/eller flere eksacerbationer og mange symptomer	FEV1 ≤ 50% af forventet og/eller mindst 2 eksacerbationer det seneste år og MRC ≥ 3	ICS + LABA eller LAMA (alene) Alternativt en af følgende: ICS + LABA + LAMA eller ICS + LABA + PDE4-hæmmer eller ICS + LAMA eller LAMA + LABA

a) I stedet for MRC kan man benytte COPD assessmenttest [16], hvor et score på 10 svarer til en MRC-værdi på 3.

FEV1: forceret ekspiratorisk volumen i første sekund; ICS: inhalationssteroid; KOL: kronisk obstructiv lungesygdom; LABA: langtidsvirkende beta-2-agonist; LAMA: langtidsvirkende antikolinergikum; MRC: *medical research councils dyspnea scale*; SABA: korttidsvirkende beta-2-agonist; SAMA: korttidsvirkende antikolinergikum.

Ved KOL anvendes inhalationssteroiderne (ICS) primært til at forebygge eksacerbationer, men de har også gavnlige effekter på symptomerne og lungefunktionen. De er relevante til patienter, der er i stadium C og D, og anvendes i dag altid sammen med en langtidsvirkende bronkodilatator [8]. Dokumentationen er klart bedre for ICS sammen med LABA end ICS sammen med LAMA [8, 20]. Samtidig anvendelse af både LAMA, LABA og ICS, såkaldt tripelbehandling, bør afprøves hos patienter i stadium D [8]. Tripelbehandlingen er undersøgt i relativt få studier, men synes hos nogle patienter at medføre en signifikant forbedring af lungefunktionen, reduktion af KOL-symptomerne og reduktion i antallet af sværere KOL-eksacerbationer [8]. Et antiinflammatorisk alternativ til ICS er peroral PDE4-antagonist (fosfodiesterase E4-hæmmer: roflumilast), som hos patienter med FEV1 < 50% af forventet værdi, hyppige eksacerbationer og kronisk bronkitis kan nedsætte antallet af eksacerbationer [29].

Der forskes i nye behandlinger med henblik på forebyggelse af eksacerbationer. Et etårigt, randomiseret studie med ca. 1.000 patienter, der har KOL med hyppige eksacerbationer, viste, at daglig behandling med azithromycin sammenlignet med placebo forlængede tiden til første eksacerbation fra 174 dage til 266 dage, hvilket svarer til en årlig risikoreduktion på 27% ($p < 0,0001$) [30]. Da man ikke helt kan afvise langtidsbivirkninger i form af bakteriel resistensudvikling, har man indtil videre ikke anbefalet denne behandling som rutine ved KOL med eksacerbationer [8].

KONKLUSION

Anbefalinger vedrørende klinisk stadieinddeling af KOL har gennemgået en stor forandring i løbet af det seneste år. Den nye kliniske inddeling stratificerer patienterne i grupperne A, B, C og D på baggrund af sværhedsgraden af de daglige symptomer, lungefunktionsniveau, og hyppigheden af eksacerbationer. Alle patienter med KOL bør hjælpes til rygestop og til mere fysisk aktivitet. Symptomatiske patienter bør tilbydes medicin og rehabilitering. Øget fokus på kvalitetssikring af KOL-behandling på sygehusene og i almen praksis ventes at give gevinst i de kommende år. Det er imidlertid mindst lige så vigtigt at opdage sygdommen tidligt inden udvikling af svær lungefunktionsnedsættelse. Dette kan kun gøres ved i henhold til Sundhedsstyrelsens anbefalinger at øge antallet af spirometrier i almen praksis.

KORRESPONDANCE: Peter Lange, Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Øster Farimagsgade 5, 1014 København K.
E-mail: peter.lange@sund.ku.dk

ANTAGET: 12. september 2012

FØRST PÅ NETTET: 3. december 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- McDonough JE, Yuan R, Suzuki M et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011;365:1567-75.
- Lange P, Marott JL, Dahl M et al. Substantial need for early diagnosis, rehabilitation and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dan Med J* 2012;59(4):A4396.
- Hansen JG, Pedersen I, Overvad K et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among Danes aged 45-84: population based study. *COPD* 2008;5:347-52.
- Lægemedelstyrelsen. Hvem bruger astmamedicin? November 2011, www.laegemiddelstyrelsen.dk (13. jul 2012).
- Dansk Register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom. National Årsrapport for 2011. https://www.sundhed.dk/content/cms/90/4690_drkol_%C3%A5rsrapport2011_kommenteret_v3_20120426.pdf. https://www.sundhed.dk/content/cms/90/4690_drkol_%C3%A5rsrapport2011_kommenteret_v3_20120426.pdf
- Dødsårsager i Danmark. December 2011. www.sst.dk/Indberetning%20og%20statistik/Sundhedsdata/Doedsaarsager/DSN_0.aspx (13. jul 2012).
- Bilde L, Rud SA, Dollerup J et al. 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.
- GOLD: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, revised 2011. www.goldcopd.org. (12. jul 2012).
- Moll L, Lange P, Hellquist Dahl B, red. KOL – sygdom, behandling og organisation. København: Munksgaard 2011:1-172.
- Sundhedsstyrelsen. KOL – kronisk obstruktiv lungesygdom. Anbefalinger for tidlig opsporing, opfølgning, behandling og rehabilitering. 2007. www.sst.dk/publ/Publ2007/CFF/KOL/KOLanbefalinger.pdf (13. jul 2012).
- Ulrik CS, Løkke A, Dahl R et al. Early detection of COPD in general practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:123-7.
- Lange P, Parner J, Vestbo J et al. Forløb af lungefunktion hos voksne med astma. *Ugeskr Læger* 2000;162:487-90.
- Løkke A, Marott JL, Mortensen J et al. New normal values for spirometry in Denmark. *Clin Respir J* 14. maj 2012 (epub ahead of print).
- Dansk Lungemedicinsk Selskabs Klaringsrapport: Lungefunktion. www.lunge-medicin.dk/LFU%20Standard.pdf (13. jul 2012).
- KOL i almen praksis: diagnostik, behandling, opfølgning og rehabilitering. København: Dansk Selskab for Almen Medicin, 2008.
- Jones PW, Harding G, Berry P et al. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
- Celli B, Thomas N, Anderson J et al. Effects of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in COPD. *AJRCCM* 2008;178:332-8.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
- Calverley P, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008;32:844-53.
- Tønnesen 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.
- Tashkin DP, Kanner R, Bailey W et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
- Tashkin DP, Rennard S, Hays JT et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:591-9.
- García-Aymerich J, Lange P, Benet M et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Thorax* 2006;61:772-8.
- Ringbæk T, Brøndum E, Bolton S et al. Rehabilitering af patienter med KOL: 12-måneders-effekten af et 7-ugers program. *Ugeskr Læger* 2007;169:572-6.
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *New Engl J Med* 2011;364:1093-103.
- Buhl R, Dunn LJ, Disdier C et al. Blinded 12-week comparison of once-daily inhaled salmeterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011;38:797-803.
- Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011;163:53-67.
- Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azitromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.