

Behandling af stabil kronisk obstruktiv lungesygdom

Anders Løkke¹, Lars Peter Nielsen², Mia Moberg³, Kristoffer Marså⁴, Ingrid Louise Titlestad⁵, Linette Marie Kofod⁶ & Nina Skavlan Godtfredsen⁶



KLINISK PRAKSIS

STATUSARTIKEL

- 1) Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 2) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 3) Lungemedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital
- 4) Palliativ Enhed, Herlev og Gentofte Hospital
- 5) Lungemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 6) Lungemedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V11170855

I 2012 introducerede Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS) den seneste vejledning om kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) [1]. Siden har meget ændret sig, og tiden er nu moden til en opdatering [2].

Den farmakologiske behandling af KOL i stabil fase vil være omdrejningspunktet for denne artikel.

Der introduceres en simpel tredelt behandling med vejledning om, til hvem og hvordan optitrering i inhalationsmedicin kan finde sted. Herudover er der forslag til, hvornår og hvordan behandling med inhalationskortikosteroid (ICS) kan trappes ned eller helt ophøre.

Formålet har været at skabe et overskueligt og lettilgængeligt opslagsværk, som læner sig op ad, men ikke slavisk følger, tidligere publicerede nationale- og internationale retningslinjer, idet den nyeste evidens og udviklingen vedr. KOL samt lokale danske forhold er medinddraget.

FOREKOMST OG UDVIKLING

I Danmark er KOL den sygdom, som bidrager mest til social ulighed i sundhed, og er samtidig en af de sygdomme, som forårsager flest dårlige og tabte leveår (Tabel 1).

Der dør årligt 3.300 personer som en direkte følge af KOL og 2.200 personer, hvor KOL er den indirekte dødsårsag. Målt på antal dør lidt flere kvinder end mænd pga. KOL [4].

I befolkningsundersøgelser med spirometri har man vurderet, at 300.000-400.000 danskere har lungefunktionsnedsættelse, der er forenelig med KOL.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Kronisk obstruktiv lungesygdom er en kronisk, ofte tobaksinduceret, folkesygdom, der medfører alvorlig lidelse og bidrager markant til social ulighed i Danmark.
- ▶ Den nyeste viden og de mange behandlingsvejledninger, der findes på området, er nu kogt ned til én ny vejledning, der samler og forenkler behandlingsstrategien.
- ▶ De konkrete anvisninger til, hvornår og hvordan man kan individualisere og skræddersy sin behandling, hvad angår både op- og nedtrapning, vil forhåbentlig hjælpe og vejlede især de praktiserende læger på et område, hvor de traditionelt har haft det svært.

Fordelt efter sværhedsgraden har ca. 166.000 mild, 230.000 moderat og 40.000 svær/meget svær luftvejsobstruktion [5]. Hos de fleste af disse patienter er lidelsen dog uerkendt, men nye undersøgelser tyder på, at de har øget risiko for lungebetændelse, eksacerbationer og død [6]. Anslået er godt 125.000 patienter i Danmark i medicinsk behandling for KOL, hvilket tyder på en betydelig underbehandling.

Der er enorme omkostninger forbundet med behandling, pleje og indlæggelse af patienter med KOL. Hertil kommer indirekte udgifter som tabt arbejdsfortjeneste m.m. [7].

I Danmark er den vigtigste risikofaktor for KOL tobaksrygning, selvom udsættelse for støv, gasser og dampe også kan bidrage. I den voksne befolkning er ca. 40% eksrygere og ca. 20% aktive rygere. 25-årsinciden- sen for udvikling af KOL er for personer i alderen 30-60 år ca. 8% for aldrigrygere og ca. 40% for vedvarende rygere [8]. Anslået vil der hos op mod halvdelen af rygerne udvikles KOL i løbet af deres levetid.

Hvis en persons maksimalt opnåede lungefunktion,

TABEL 1

De ti sygdomme, som bidrager mest til ulighed i sygdomsbyrde i Danmark. Differens i sygdomsbyrde målt som leveår tabt i for tidlig død og langvarigt begrænsende sygdom: *disability-adjusted life years* (DALY) pr. 1.000 personer mellem de 50%, som har kortest og længst uddannelse. Gengivet fra [3].

Sortering efter faldende ulighed	DALY/1.000	
	ulighed	gennemsnit (rangordning)
KOL	11,5	16,4 (2)
Hjertesygdom	10,9	17,5 (1)
Alzheimers sygdom: demens	5,9	9,0 (5)
Lungekræft	3,5	9,5 (4)
Depression	3,3	7,0 (7)
Alkoholafhængighed	2,6	4,0 (12)
Hørenedsættelse	2,4	7,3 (6)
Diabetes	2,2	5,3 (9)
Levercirrose	1,7	3,5 (14)
Slagtilfælde	1,6	10,1 (3)
Alle diagnoser	54,5	192,8


TABEL 2

Andelen af patienter, som ophører med tobaksrygning.

Behandling	Effekt, %
Rådgivning alene	10
Rådgivning plus nikotinsubstitution	20
Rådgivning plus bupropion	20
Rådgivning plus vareniclin	30

det vil sige lungefunktionen i 20-30-årsalderen, er lav, anses det i dag som en væsentlig risikofaktor for at få KOL senere i livet [9].

Uden- og indendørs luftforurening spiller også en rolle, ligesom visse genetiske faktorer – herunder særligt alfa-1-antitrypsinmangel [10].

BEHANDLING AF KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM

Grundstenene i KOL-behandling er rygestop, fysisk aktivitet/lungerehabilitering og medicin. Influenza- og pneumokokvaccination bør iht. Sundhedsstyrelsens retningslinjer tilbydes alle patienter med KOL [11].

Rygeophør

Ophør med rygning er essentielt, da det er den eneste behandling, som bremser det hurtige fald i lungefunktionen, som er karakteristisk for patienter med KOL [12].

Det er veldokumenteret, at nikotinsubstitution (NRT), bupropion og vareniclin alle kan hjælpe til rygestop i kombination med rådgivning/rygestopkurser – med vareniclin som den mest effektive (Tabel 2) [13]. Ved at kombinere flere NRT (f.eks. plaster i kombination med tyggegummi) eller NRT med bupropion eller vareniclin kan effekten muligvis øges [14]. Alle behandlinger er relativt bivirkningsfri – fraset sjælden forekomst af kramper ved bupropionbehandling.

E-cigaretter og *heat not burn*-tobak anbefales ikke som middel eller alternativ til rygestop. Desuden mangler der viden om de kort- og langsigtede skadevirkninger.

Rehabilitering

Fysisk aktivitet og lungerehabilitering er vigtige elementer i behandlingen af alle patienter med KOL, da rehabilitering indvirker positivt på livskvalitet, funktionsevne, dyspnø, *fatigue*, muskelstyrke, centrale og perifere kredsløb, antal indlæggelsesdage samt patienternes oplevelse af sygdomskontrol [15].

Varigheden af et rehabiliteringsprogram bør minimum være otte uger, og indholdet bør bestå af superviseret, fysisk træning to gange ugentligt samt uddannelse i sygdomshåndtering.

Indlæggelse medfører typisk tab af muskelstyrke, funktionsevne, aktivitetsniveau og selvstændighed, hvilket sjældent genvindes fuldt, hvorfor man med fordel kan tilbyde rehabilitering i umiddelbar forlængelse af en eksacerbation [16].

Fysisk træning bør være en individualiseret indsats, som kræver patientinddragelse.

Vaccinationer

Risikoen for et svært forløb af influenza og pneumokok-pneumoni er øget for patienter med KOL. Derfor anbefales det i Danmark at tilbyde gratis vaccination mod influenza til ældre (≥ 65 år) og/eller personer med kroniske lungesygdomme (herunder KOL), hvorimod der gives klausuleret tilskud til den konjugerede, 13-valente pneumokokvaccine (Prevenar) til patienter, som har KOL, er 65 år eller ældre eller har en lungefunktion, der er nedsat til mindre end 40% af forventet [11, 17].

Der findes p.t. to pneumokokvacciner: en 23-valent polysakkarid (Pneumovax/PPV23) og en 13-valent konjugeret (Prevenar 13/PCV13), som har potentiel additiv effekt, hvorfor der anbefales profylaktisk vaccination i følgende tilfælde [11, 18]: 1) Hvis der tidligere er vaccineret med PPV23 og da med enkelt dosis af PCV13 minimum et år efter PPV23-vaccinationen. 2) Hvis der ikke tidligere er vaccineret med PPV23 og da med enkelt dosis af PCV13 efterfulgt af PPV23 minimum otte uger senere. 3) Revaccination med PPV23 efter individuel klinisk vurdering og tidligst fem år efter den første vaccination med PPV23. 4) Såfremt der er gået 5-10 år, måles antistof forud for revaccinationen



Poul-Erik, patient med KOL. Illustration af Linette Marie Kofod.

med PPV23. Efter ti år er antistofmåling ikke nødvendig forud for revaccination med PPV23. Da PCV13 er konjugeret formodes der at være livslang immunitet – dvs. *ingen* revaccination. 5) DLS anbefaler at overveje pneumokokvaccination til patienter, der har KOL og: a) luftvolumen i det første sekund af en forceret udånding (FEV1) < 50% af forventet og/eller ≥ 1 årlig eksacerbation/indlæggelse og b) risikofaktorer – særligt hjertesvigt, diabetes og/eller meget lavt eller højt BMI.

Farmakologisk behandling

Ved valg af behandling bør patientpræference og fortrolighed med inhalatorer vægtes meget højt, ligesom en fornuftig balance mellem effekt og pris bør tilstræbes.

Målet skal være et så simpelt og ensartet behandlingsregime som muligt med hensyn til antallet af inhalatorer, sug og formuleringer (spray, pulver, kapsler etc.).

Alle inhalatorer er i udgangspunktet svære at anvende, og patienten må antages at anvende sin(e) inhalator(er) forkert, indtil korrekt inhalationsteknik er eftervist.

For alle inhalatorer gælder, at man skal tømme lungerne helt for luft inden inhalation, og efter endt inhalation holdes vejret et par sekunder.

Inhalatorer er enten pulverinhalatorer eller spray herunder respimat. Pulverinhalatorer kræver et beslutsomt sug med en god kraft, og spray kræver – ud over god koordination – en lang, blød inhalation. Hvis sugkraften er dårlig, bør spray på spacer overvejes.

Den farmakologiske grundbehandling af KOL er langtidsvirkende, bronkodilaterende medicin med langtidsvirkende beta2-agonist (LABA) og/eller antikolinergika (LAMA), idet åndenød hos patienter med KOL bedst behandles med langtidsvirkende lægemidler. Hvis patienten fortsat har åndenød/symptomer efter påbegyndelse af behandling med enten LABA eller LAMA, øges behandlingen til at omfatte både LABA og LAMA (Tabel 3) [19].

Korttidsvirkende, bronkodilaterende medicin falder

mere og mere i baggrunden i behandlingsvejledningerne og har fortrinsvis sin plads alene i eksacerbationsbehandlingen. Det kan dog fortsat anvendes som nødbehandling til meget symptomatiske patienter, der allerede er i optimal bronkodilaterende behandling med LABA og LAMA, men korttidsvirkende behandling bør som udgangspunkt undlades hos de fleste andre patienter.

ICS gives i lavest mulige effektive dosis som tillæg hos patienter, der på trods af behandling med både LABA og LAMA har mange symptomer, én eller flere eksacerbationer/indlæggelser årligt og/eller ved mistanke om astmatisk komponent, som f.eks. koncentration af eosinofile granulocytter højt i eller over normalområdet [20].

ICS anbefales påbegyndt i lav- eller middeldosering. Yderligere optrapning til middel- eller højdosisbehandling kan overvejes/forsøges, hvis effekten udebliver; men ICS bør seponeres igen, hvis patienten slet ikke responderer på behandlingen (som skitseret i **Figur 1**).

Enkelte patienter, specielt dem, der har både astma og KOL (ACO) med symptomer og/eller ≥ 1 årlig eksacerbation/indlæggelse, kan indledningsvis behandles med LABA og ICS i lavest mulige effektive dosis. Trin 1 (LABA eller LAMA) gives til patienter med få symptomer og *ingen* eksacerbation/indlæggelse. Trin 2 (LABA og LAMA) gives til patienter med mange symptomer og/eller ≥ 1 årlig eksacerbation/indlæggelse. Trin 3 (LABA og LAMA og ICS) gives til patienter, der på trods af behandling med LABA og LAMA (eller LABA og ICS ved ACO) har fortsatte symptomer og/eller gentagne eksacerbationer/indlæggelser. Jo dårligere lungefunktion, jo større sandsynlighed for symptomer, inaktivitet og exacerbationer/indlæggelser.

Hos patienter med stabil KOL (uden eksacerbationer eller indlæggelser på grund af KOL gennem mindst et år) kan man overveje ned- og/eller udtrapning i henhold til nedenstående og Figur 1 [21].

Denne strategi, som ikke er evidensbaseret, kan også anvendes hos patienter, som har fået ICS + LABA gennem længere tid, og hvor indikationen i udgangspunktet ikke har været helt klar: 1) Halver ICS-doseringen til en start og advent effekten i tre måneder. 2) Hvis lungefunktionen indledningsvis er god (FEV1 > 50%) kan man fortsætte udtrapningen og helt seponere steroid efter yderligere tre måneder, hvis lungefunktionen og symptomerne fortsat er stabile. 3) Ved indledningsvis dårlig lungefunktion (FEV1 < 50%), eller hvis man er bekymret for, om patientens tilstand vil forværres, bør man ikke trappe længere ned end den initiale halvering – typisk til lav- eller middeldosis. 4) Grænsen på de 50% i lungefunktion er arbitrær, og man kan efter klinisk skøn – uafhængig af lungefunktionen – vælge at udtrappe patienterne helt af ICS.

Behandling med fosfodiesterase-4-hæmmeren ro-



TABEL 3

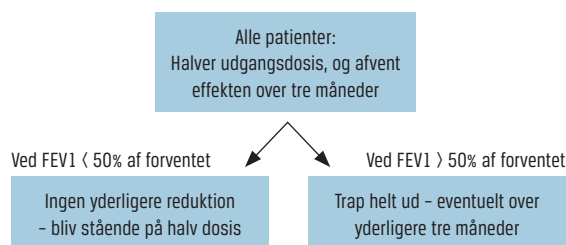
Farmakologisk behandling af stabil kronisk obstruktiv lungesygdom.

Trin	Behandlingsforslag
1	LABA/LAMA
2	LABA + LAMA
3	LABA + LAMA + ICS

ICS = inhalationskortikosteroid; LABA = langtidsvirkende beta2-agonist; LAMA = langtidsvirkende antikolinergika.


FIGUR 1

Nedtrappingsalgoritme for inhalationskortikosteroid hos patienter med stabil kronisk obstruktiv lungesygdom (uden eksacerbationer eller indlæggelser i minimum et år).



FEV1 = luftvolumen i det første sekund af en forceret udånding.

flumilast bør foregå i specialistregi i henhold til Sundhedsstyrelsens instruks og skal forbeholdes patienter med FEV1 < 50% af forventet, hyppige eksacerbationer og kronisk bronkitis [22].

Hos enkelte patienter, der har hyppige eksacerbationer (> 3 årligt) og/eller indlæggelser pga. KOL på trods af rekommanderet behandling, herunder god håndhygiejne samt undgåelse af smitte (specielt i vinterhalvåret), kan man forsøgsvis: 1) udrede for årsagen – bl.a. immundefekt, bronkiektasier, infektioner og andet, 2) halvere dosis af ICS (NB! der foreligger ingen understøttende evidens), og 3) overveje behandling med makrolid (bør foregå i specialistregi). I givet fald kan man efter klinisk skøn tage EKG (arytmi og QT-interval > 450 ms er kontraindikationer – høreudsættelse er relativt kontraindiceret). Behandling med azithromycin 250 mg × 3 ugentlig anbefales, da effekten af dette er bedst dokumenteret [23]. Behandlings-effekten bør vurderes efter 3-6 måneder. Man bør overveje årlig vurdering af fortsat behandlingsindikation. Behandlingen kan eventuelt begrænses til vinterhalvåret.

Teofyllin, montelukast, peroral prednisolon og mukolytika har for praktiske formål ingen plads i behandlingen af KOL i stabil fase. Peroral prednisolon til KOL-eksacerbation anbefales dog fortsat.

PALLIATION

Palliativ medicin er behandlinger, som retter sig mod at bedre livskvaliteten for patienter og pårørende trods livstruende sygdom. Palliation ved KOL er en overordentlig vigtig komponent i behandlingen. Dette emne er indgående beskrevet af DLS i en klaringsrapport [24] og en samtaleguide [25].

OPSUMMERING

Konklusivt rummer den opdaterede vejledning væsentlige ændringer – ikke mindst i forhold til farmakologisk

behandlingsstrategi hos patienter i stabil fase, hvor nemt implementerbare forslag til behandlingsoptræning såvel som -nedtrapping af ICS er udførligt beskrevet.

SUMMARY

Anders Løkke, Lars Peter Nielsen, Mia Moberg, Kristoffer Marså, Ingrid Louise Titlestad, Linette Marie Kofod & Nina Skavlan Godtfredsen:

Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease
Ugeskr Læger 2018;180:V11170855

In 2012, The Danish Society of Respiratory Medicine gave birth to their most recent guideline regarding chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Much has happened since, and in late 2017 an update has been published. Chapters have been deleted, and new ones added. The major alteration has been in the section concerning treatment with inhalation medication – now aiming at an easy stepwise up-titration of long-acting medicine as well as a guide of how to down-titrate inhaled corticosteroids. This article mainly focuses on how to treat stable COPD according to The Danish Society of Respiratory Medicine.

KORRESPONDANCE: Anders Løkke. E-mail: aloekke@gmail.com

ANTAGET: 21. februar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. juni 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/101-dansk-kol-retningslinje-2012.html> (28. nov 2017).
2. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/101-dansk-kol-retningslinje-2017.html> (27. dec 2017).
3. www.sst.dk/~media/F674C77308FB4B0CA00EB038F17E239B.ashx (2. jan 2018).
4. <https://www.sst.dk/da/sygdgom-og-behandling/~media/00C6825B11BD46F9B064536C6E7DFBA0.ashx> (6. jan 2018).
5. Løkke A, Fabricius PG, Vestbo J et al. Forekomst af kronisk obstruktiv lungesygdom i København. Ugeskr Læger 2007;169:3956-60.
6. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG et al. Prognosis of asymptomatic and symptomatic, undiagnosed COPD in the general population in Denmark: a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2017;5:426-34.
7. Løkke A, Hilberg O, Tønnesen P et al. Direct and indirect economic and health consequences of COPD in Denmark: a national register-based study: 1998-2010. BMJ Open 2014;4:e004069.
8. Løkke A, Lange P, Scharling H et al. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. Thorax 2006;61:924-5.
9. Lange P, Celli B, Agustí A et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2015;373:111-22.
10. Dahl R, Hilberg O, Løkke A et al. Manglende effekt af substitutionsbehandling ved alfa 1-antitrypsin-mangel. Ugeskr Læger 2011;173:2645-7.
11. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/~media/8365DCEC9BB240A0BD6387A81CBDBB49.ashx> (5. dec 2017).
12. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:675-9.
13. <https://sundhedsstyrelsen.dk/~media/991FEEAC113D407BAAD609E2926F4A04.ashx> (6. dec 2017).
14. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR et al. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2016;3:CD008286.
15. McCarthy B, Casey D, Devane D et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015;2:CD003793.
16. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2016;12:CD005305.
17. Walters JA, Tang JN, Poole P et al. Pneumococcal vaccines for prevent-

- ing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD001390.
18. Pneumokokvaccination uden for børnevaccinationsprogrammet i Danmark. Statens Serum Institut, 2014. www.ssi.dk/~media/indhold/DK%20-%20dansk/Vaccination/Risikogrupper/Pneumokokvaccination%20uden%20for%20børnevaccinationsprogrammet%20i%20Danmark%20v15%20202.ashx (30. dec 2017).
 19. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017 report. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> (3. jan 2018).
 20. <http://goldcopd.org/asthma-copd-asthma-copd-overlap-syndrome/> (3. jan 2018).
 21. www.theipcr.org/display/TreatP/Desktop+helper+6%3A+Evaluation+of+appropriateness+of+inhaled+corticosteroid+%28ICS%29+therapy+in+COPD+and+guidance+on+ICS+withdrawal (29. dec 2017).
 22. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2015;385:857-66.
 23. Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
 24. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/klaringsrapporter/189-dls-klaringsrapport-om-palliation-2015/file.html> (14. jan 2018).
 25. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/klaringsrapporter/188-dls-fælles-planlægning-af-behandlingsmål-2015/file.html> (14. jan 2018).