Emne: Behandling af Kronisk Obstruktiv Lungesygdom i stabil fase	Dato: 25-10-2023 Dato for revision: 25-10-2025	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Pradeesh Sivapalan, Jens Tveen Kjærgaard Bak, Sofie Johansson, Emil Vilstrup Moen, Marianne Skalborg Jepsen, Helene Møller Frost, Jon Torgny Wilcke og Jens Ulrik Stæhr Jensen		Sider:

1. DEFINITION OG FOREKOMST

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en heterogen lungesygdom karakteriseret ved kroniske luftvejssymptomer (dyspnø, hoste og øget sputum-produktion) på grund af abnormiteter i luftveje og alveoler, der medfører vedvarende, oftest progredierende, luftvejsobstruktion (1).

Det skønnes, at ca. 400.000 mennesker i Danmark har KOL i varierende grad, hvoraf langt de fleste har lettere grader af KOL. Prævalensen er stigende med alderen. Omkring 3500 personer dør årligt af KOL i Danmark, ligesom en stor del af de sundhedsrelaterede udgifter i Danmark kan tilskrives KOL (2).

2. ÆTIOLOGI

KOL er resultatet af et komplekst samspil mellem gener og miljø, som over tid kan skade lungerne, ændre deres normale udvikling og/eller aldringsproces og derved medføre kronisk luftvejsobstruktion (3).
I den vestlige verden, herunder Danmark, er tobaksrygning fortsat den absolut væsentligste risikofaktor for udvikling af KOL. Studier har vist at risikoen for KOL øges på baggrund af den samlede kumulerede eksponering for inhalerede partikler, herunder rygning, hvorfor faktorer som tidlig rygedebut og langvarig rygning yderligere øger risikoen (4,5). I lavindkomstlande udgør indendørs luftforurening med afbrænding af biomasse en væsentlig risikofaktor, som kan være relevant i en dansk kontekst for herboende indvandrere. Den bedst dokumenterede mutation associeret med øget risiko for udvikling af KOL er i SERPINA1-genet, der medfører alfa-1-antitrypsinmangel. Se desuden tabel 1 for væsentlige risikofaktorer (4).

2.1 Patogenese
Ved KOL ses patologiske forandringer i bronkier, bronkioler, lungeparenkym og lungekar (6). Forandringerne ses i varierende grad hos den enkelte og er en del af forklaringen på det forskelligartede sygdoms- og symptombillede hos KOL-patienter.

Inflammation, strukturelle forandringer og potentielle konsekvenser heraf

- Der ses et øget inflammatorisk respons hos KOL-patienter på tobaksrøg og inhalerede partikler. Årsagen hertil er ikke endeligt afklaret, men genetik spiller en væsentlig rolle.
- Inflammation, oxidativt stress og en ubalance mellem proteaser og antiproteaser fører til vævsdestruktion og patologiske forandringer, resulterende i irreversibel luftvejsobstruktion, ødelæggelse af bronkier og bronkioler samt udvikling af emfysem via destruktion af alveolerne.
- Forandringerne i de store luftveje fører til øget sputumproduktion, hæmmet mucociliær clerance og øget risiko for bakteriel kolonisering (7), der slutteligt øger risikoen for akutte eksacerbationer.
- Forandringerne i lungekarrene ved KOL-patienter kan i svære tilfælde medføre pulmonal hypertension og ved yderligere progression føre til cor pulmonale (hypertrofi af højre ventrikel og højresidigt hjertesvigt).
- Den kroniske inflammation ved KOL menes at være en medvirkende faktor til tab af muskelmasse, og kan formentlig medvirke til at øge risikoen for komorbiditet i form af iskæmisk hjertesygdom og metabolisk syndrom.

Miljømæssige risikofaktorer ● Tobaksrygning ● Indendørs luftforurening (herunder afbrænding af biomasse og passiv rygning) ● Erhvervsmæssig og udendørs luftforurening ● Lav socioøkonomisk status
Værtsspecifikke risikofaktorer ● Genetiske faktorer (alfa-1-antitrypsin mangel) ● Lav maksimalt opnået lungefunktion i ung voksenalder ● Astma

Tabel 1: Risikofaktorer for udvikling af KOL

3. UDREDNING OG DIAGNOSTICERING

3.1 Diagnose

Diagnosen KOL stilles ved:

- Klinisk præsentation med karakteristiske symptomer ved relevant eksponering*
- Påvisning af persisterende luftvejsobstruktion
- Udelukkelse af andre årsager til luftvejsobstruktion

*langvarig dyspnø, tør eller produktiv hoste, eller recidiverende nedre luftvejsinfektioner med relevant eksponering for risikofaktorer. Symptomerne kan være variable og præsentere sig som eksacerbationer.

Persisterende luftvejsobstruktion er defineret ved en ikke fuldt reversibel post-bronkodilatator FEV1/FVC-ratio <0.7. Persisterende luftvejsobstruktion kan defineres på andre måder, men i denne vejledning anvendes GOLD komitéens tilgang med en fast ratio. Ratioen falder naturligt med alderen, hvilket skal tages med i betragtning, når KOL-diagnosen overvejes.

3.2 Differentialdiagnoser

De vigtigste differentialdiagnoser til KOL:

- Astma
- Bronkiektasier (med anden ætiologi end KOL)
- Sarkoidose
- Bronkiolitis obliterans
- Sequelae efter langvarige lungeinfektioner (f.eks. tuberkulose)
- Bronkiale tumorer

Andre differentialdiagnoser:

- Hjertesvigt
- Øvre luftvejsobstruktion

3.3 Udredning

Ud over diagnosticering, er formålet ved udredning for KOL at afklare ætiologi og komplicerende komorbiditet, bestemme sværhedsgrad samt planlægge non-farmakologisk og farmakologisk behandling.

3.3.1 Initiale undersøgelser:

- Spirometri med reversibilitetstest
  - Som bronkodilatator anvendes korttidsvirkende β_2-agonist (400 µg Salbutamol eller efter gældende lokal protokol)
- Røntgen af thorax
  - Til afklaring af differentialdiagnoser og/eller komplicerende faktorer
- Blodprøver
  - HgB, leukocytter med differentialtælling (især bør eosinofile granulocytter måles), Antitrypsin (patienter <60 år, eller fravær af relevant eksposition ved alle aldre)
- Saturationsmåling

3.3.2 Supplerende undersøgelser:

Ved usikkerhed om diagnosen, misforhold mellem symptombyrde og graden af FEV1-nedsættelse, afklaring af komplicerende faktorer eller anden lungekomorbiditet samt vurdering af muligheden for avanceret KOL behandling, kan følgende undersøgelser overvejes i det videre udredningsprogram for KOL:

- Arteriel blodgas analyse ved $S_aO_2 < 92\%$
- Kropspletysmografi og diffusionsundersøgelse til afklaring af hyperinflation og vurdering af sværhedsgrad af emfysem samt vurdering af muligheden for lungevolumenreducerende procedurer
- HRCT til afklaring af anden lungekomorbiditet eller ledsagemanifestationer såsom interstitielle lungesygdomme, bronkiektasier eller trakeomalaci/dynamisk luftvejskollaps samt estimering af emfysemgrad
- CT-thorax og øvre abdomen med kontrast ved mistanke om malign sygdom
- 6 minutters gangtest til vurdering af fysisk formåen, f.eks. som led i vurdering af effekt af rehabilitering, som led i vurdering inden lungevolumenreducerende interventioner eller lungetransplantation
- Provokationstest til afklaring af hyperreaktivitet, som led i differentiering mellem KOL og astma (FEV1 > 60% af forventet)

3.3.1Udredning for følgetilstande og komorbiditeter:

På grund af fælles risikofaktorer, systemiske effekter og medicinbivirkninger ses overhyppighed af følgende tilstande hos KOL-patienter:

- Tab af muskelmasse
- Søvnforstyrrelser herunder søvnapnø hos 10-15%
- Depression og angst
- Kardiovaskulær sygdom
- Osteoporose
- Gastrointestinal refluks
- Metabolisk syndrom
- Overvægt og undervægt
- Anæmi/polycytæmi

Det er derfor ud fra den kliniske præsentation i udvalgte tilfælde indiceret med yderligere undersøgelser:

- DEXA-scanning ved risikofaktorer for osteoporose (Tobaksforbrug, BMI < 19 kg/m^2, Prednisolonbehandling (500 mg/år) eller $FEV_1 < 50\%$ af forventet)
- Hjertemedicinsk vurdering med pro-BNP, EKKO og EKG ved dysporportionel dyspnø eller ved objektive tegn på inkompensation. Screening for risikofaktorer for hjertesygdom.
- Søvnmonitorering (CRM, polysomnografi) ved mistanke om søvnforstyrrelse
- Måling af HbA1c
- Screening for depression med eksempelvis Major Depression Inventory
- Screening for angst med eksempelvis Angst-Symptom-Spørgeskemaet (ASS)

4. ESTIMERING AF SVÆRHEDSGRAD

Frekvens af eksacerbationer og dyspnøgrad er prædiktorer for mortalitet og morbiditet ved KOL og sygdommens sværhedsgrad inddeles derfor

på baggrund af disse 2 parametre i GOLD risikogrupper navngivet "A", "B" og "E", se figur 2 under afsnittet *Algoritmer til igangsætning og opfølgning af farmakologisk behandling* (1).

Lungefunktion målt ved FEV_1 er også associeret til mortalitet i KOL populationsstudier, men er et mindre robust mål på individniveau.
Symptomer objektiviseres ved MRC (medical research council questionnaire) samt CAT (COPD assessment test).
KOL-eksacerbation er karakteriseret ved forværring i dyspnø, og/eller hoste med ekspektoration med varighed <14 dage, der kan være ledsaget af takypnø og/eller takykardi.
Eksacerbationer er ofte udløst af luftvejsinfektion, luftforurening eller anden skadelig påvirkning på luftvejene.
Antallet af eksacerbationer i det foregående år estimeres ved anamneseoptagelse, opslag i tidligere journalnotater og opslag i " fælles medicinkort".

5. BEHANDLING

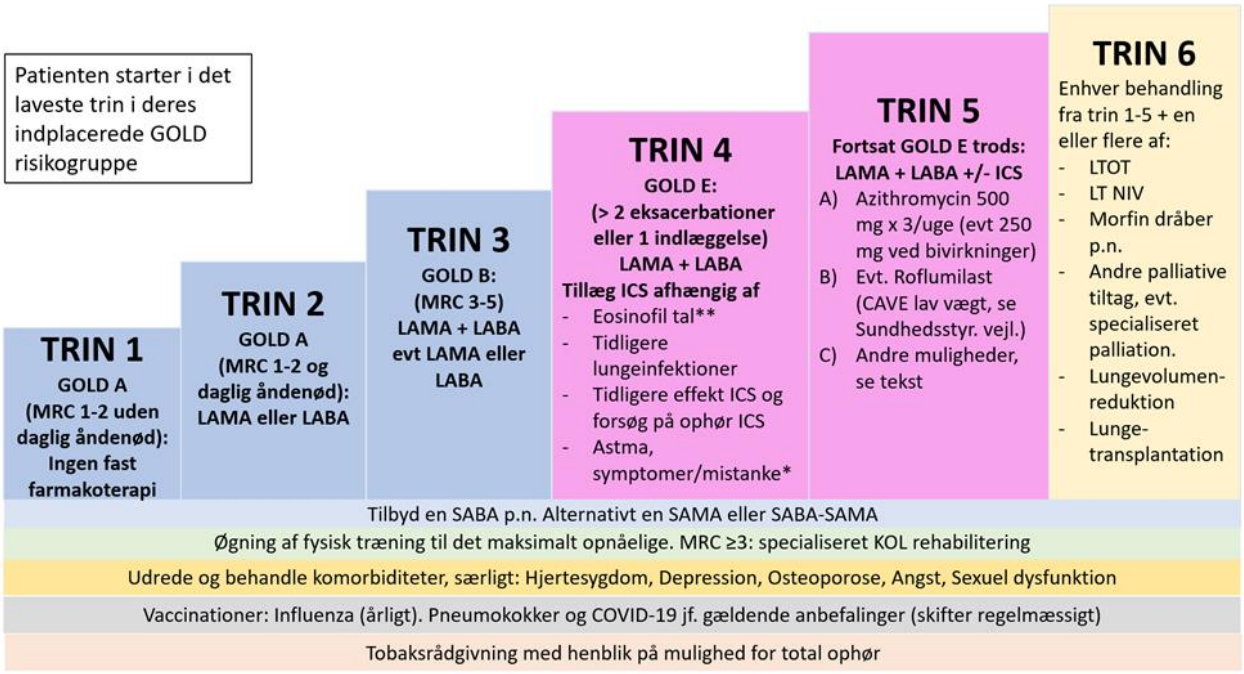
Målet med behandlingen er dels symptomlindring, dels nedsættelse af risiko for eksacerbationer, indlæggelser, sygdomsprogression og død.
Behandlingen af KOL i stabil fase kan opdeles i farmakologisk behandling og non-farmakologisk behandling. I daglig klinisk praksis vil der ofte være stort fokus på den farmakologiske behandling, støttet af evidens fra mange store randomiserede studier indenfor dette område. Dog er effekten af eksempelvis bronkodilaterende behandling moderat på f.eks. risiko for død, indlæggelse og symptombyrde, hvorimod effekten af et vellykket rygestop og en øgning af den fysiske aktivitet er mange gange større på disse effektmål, med deraf følgende stor betydning for prognosen. Vedligeholdelse af rygestop og en aktiv livsstil er vigtige faktorer, da manglende ændringer på disse områder kan føre til forringelse af tilstanden, selv med maksimal farmakologisk intervention. Derfor bør de non-farmakologiske behandlingsmuligheder betragtes mindst lige så vigtige som den farmakologiske tilgang og diskuteres og implementeres indledningsvis.

5.1 Non-farmakologiske behandlinger
5.1.1 Tobaks afvænning – rygeophør
Rygestopintervention er et væsentligt element i behandlingen af KOL for alle personer, der ryger, damper eller som inhalerer andre former for tobak eller røg af nogen art. Rygestop kan væsentligt begrænse hastigheden af det fald i lungefunktion, bedømt ved FEV1, der forekommer hos rygere med KOL. Interventioner, der hjælper til rygestop, omfatter rådgivning og motivation, nikotinerstatningsterapi, bupropion og adfærdsrådgivning. De bedste ophørsrater opnås, når rådgivning kombineres med medicinsk behandling (8). Der knytter sig en række problemer til anvendelse af e-cigaretter til rygeafvænning, såsom i) at en meget stor andel af patienterne får et blandingsforbrug af konventionel tobak og e-cigaretter, ii) specifikke, tit alvorlige sygdomme, som kan opstå som følge af e-cigaret-brug, iii) ukendte langtidseffekter, iv) at tilgængelighed af e-cigaretter kan være en "gateway" for at børn og unge bliver nikotinafhængige. Således anbefales e-cigaretter ikke til rygestop. Der henvises i øvrigt til https://lungemedicin.dk/rygeophoer/.

5.1.2 Fysisk aktivitet og KOL-rehabilitering
Dyspnø og den ofte ledsagende fysiske dekonditionering er tæt forbundet ved KOL. Systematisk fysisk træning f.eks. ved KOL-rehabilitering har vist sig at være effektiv og kan mindske dyspnø, øge fysisk formåen og forbedre livskvaliteten. Tidlig rehabilitering, indenfor 1-4 uger efter KOL-eksacerbation nedsætter risikoen for svær KOL-eksacerbation, indlæggelse og dødsfald, om end evidensen for reduktion i dødsfald er varierende i de forskellige studier (9). Således er træning ved KOL en hjørnesten i behandlingen og sundhedsprofessionelle bør anbefale træning og forklare at dyspnø oplevet herved ikke bør forsøges undgået. Rehabilitering øger gangdistancen, og den dermed oplevede bedring af dyspnø ved fysisk aktivitet er meget væsentlig.
Herudover vil fysisk aktivitet ofte mindske tabet af muskelmasse og dermed bidrage til at patienten bevarer fysiske funktioner, herunder gangfunktion.
Alle patienter med KOL og betydende dyspnø (MRC > 2) bør tilbydes KOL-rehabilitering i 6-8 ugers forløb (1). De største udfordringer ved rehabilitering er mangel på motivation og adhærens, samt besvær med transport til træning og ikke mindst at patienten selv skal vedligeholde den opnåede effekt efter ophørt program. Tilskyndelse, støtte og prioritering af rehabiliteringstilbud i sundhedssystemet er også væsentlig at sikre/forbedre ikke mindst med gode transportmuligheder.
Patienter i GOLD gruppe E eller som har en FEV1<30% bør tilbydes KOL rehabilitering i sygehusregi hvert 2. år (1) samt efter svære eksacerbationer.

5.1.3 Forebyggelse af luftvejsinfektioner
Epidemiologiske studier har vist at social distancering under COVID-19 pandemien reducerede antallet alvorlige eksacerbationer af KOL (43%-55%) (10). Fokus på håndhygiejne tilrådes til alle patienter med KOL. Social distancering i efterår og vinter (høj forekomst af virale infektioner) kan overvejes som et forebyggende tiltag hos patienter med KOL og høj forekomst af eksacerbationer.

5.1.4 Ernæring
Vægttab og underernæring udvikler sig, efterhånden som sygdommens sværhedsgrad skrider frem og indikerer en ugunstig prognose. Underernæring hos patienter med KOL er associeret med forringet lungefunktion målt i FEV1 (11), hyppigere indlæggelser, nedsat livskvalitet og øget dødelighed. På den anden side kan overvægtige KOL-patienter opleve forværring af



GOLD risikogrupper A, B og E er ikke differentierede nok til at modsvare de mange specifikke behandlinger, der kan gives. **Personer der *stadig* er i GOLD E, skal minimum årligt samt ved/efter indlæggelse, vurderes mhp. at gå "et trin op" i ovenstående algoritme** mhp. at reducere risiko for exacerbationer.

symptomer og en øget risiko for komplikationer. Det er vigtigt at adressere både undervægt og overvægt hos KOL-patienter for at forbedre prognosen. Diætrådgivning og ernæringstilskud kan bidrage til forbedret kropsvægt, livskvalitet, styrke åndedrætsmuskulaturen og forbedre 6-minutters gangtest. Dette kan omfatte receptpligtige ernæringspræparater eller henvisning til klinisk diætist.

5.2 Farmakologisk behandling
Overordnede principper i den farmakologiske behandling af KOL, er:

- Via bronkodilatation at mindske modstanden i luftvejene og herved øge den ventilatoriske kapacitet, primært FEV1 og reducere hyperinflation
- At mindske inflammation, men stadig, så vidt muligt, at bevare gavnlig immunaktivitet, såsom forsvar mod infektioner
- Mindske risiko for infektioner

For herved at tilstræbe at:

- Lindre symptomer
- Reducere risikoen for KOL eksacerbationer
- Reducere dødelighed

INHALATIONSBEHANDLING
Algoritmer til igangsætning og opfølgning af farmakologisk behandling
Et forslag til påbegyndelse af farmakologisk behandling for KOL vurderet på baggrund af symptomer og eksacerbationsrisiko efter ABE skemaet (1).

5.2.1 Generelt om bronkodilatatorer ved stabil KOL

- Inhalerede bronkodilatatorer ved KOL er centrale i symptomhåndtering og gives almindeligvis regelmæssigt for at forebygge eller reducere symptomer.
- Til symptomlindring kan man bruge enten

SABA, SAMA eller en kombination af disse.

- Vælges SAMA i tillæg til LAMA, anbefales øget opmærksomhed på eventuelle antikolinergiske bivirkninger.
- LABA og LAMA som monoterapi forbedrer FEV1, mindsker dyspnø, og reducerer eksacerbationsraten.
- LAMA har en større effekt på reduktion af eksacerbation og hospitalsindlæggelser sammenlignet med LABA.
- Kombinationsbehandling med LABA og LAMA øger FEV1, reducerer symptomer og eksacerbationer sammenlignet med monoterapi.
- Tiotropium forbedrer effektiviteten af pulmonal rehabilitering ved at øge træningsprestationen.
- Behandling med én inhalator kan være mere bekvem og effektiv end flere inhalatorer.

5.2.2 Inhalerede kortikosteroider (ICS)
ICS som tillægsbehandling til LAMA+LABA er indiceret til udvalgte KOL-patienter med eosinofil inflammation og lav risiko for pneumoni. Behandlingen bør gives i lavest mulige dosis, typisk < 328 µg budesonid dagligt (eller ækvivalent dosis af alternativ ICS) eller moderat dosis mellem 328-821 µg (12,13). Den præcise dosis bør individuelt tilpasses baseret på patientens respons og behov for at opnå optimal symptomkontrol og risikoreduktion. Det er vigtigt at stræbe efter den lavest effektive dosis for at minimere risikoen for potentielle bivirkninger forbundet med ICS (12–15). Se nedenfor vedrørende anbefalinger til patienter i forskellige eosinofil-stratae.

- ICS reducerer eksacerbationer hos udvalgte patienter, men forbedrer som regel ikke dyspnø.
- Eosinofile:

o Blod-eosinofile ≥0,30 mia/l: ICS reducerer risiko for eksacerbationer.
o Blod-eosinofile <0,10 mia/l og/eller tendens til bakterielle lungeinfektioner, er

bivirkninger dominerende og formentlig er der ingen reduktion af eksacerbationer.

o Blod-eosinofile på 0,10-0,29 mia/l: Er effekt af ICS mere usikker på eksacerbationer.

● Hos patienter med KOL og astma, bør behandlingen altid indeholde en ICS.

● Hos personer, hvor ICS, LAMA og LABA jf. ovenstående er indiceret, forbedrer en "trippelbehandling" lungefunktion, reducerer symptomer og reducerer risikoen for eksacerbationer sammenlignet med LABA+ICS (16), LABA+LAMA (17) eller LAMA monoterapi.

● Seponering af ICS kan overvejes ved pneumoni eller andre betydelige bivirkninger. Hvis blod-eosinofiltal ≥ 0,30 mia/l er nedtrapning forbundet med øget risiko for eksacerbationer (18). ICS-relaterede bivirkninger er hyppigere ved højere doser.

5.2.3 Bivirkninger til ICS

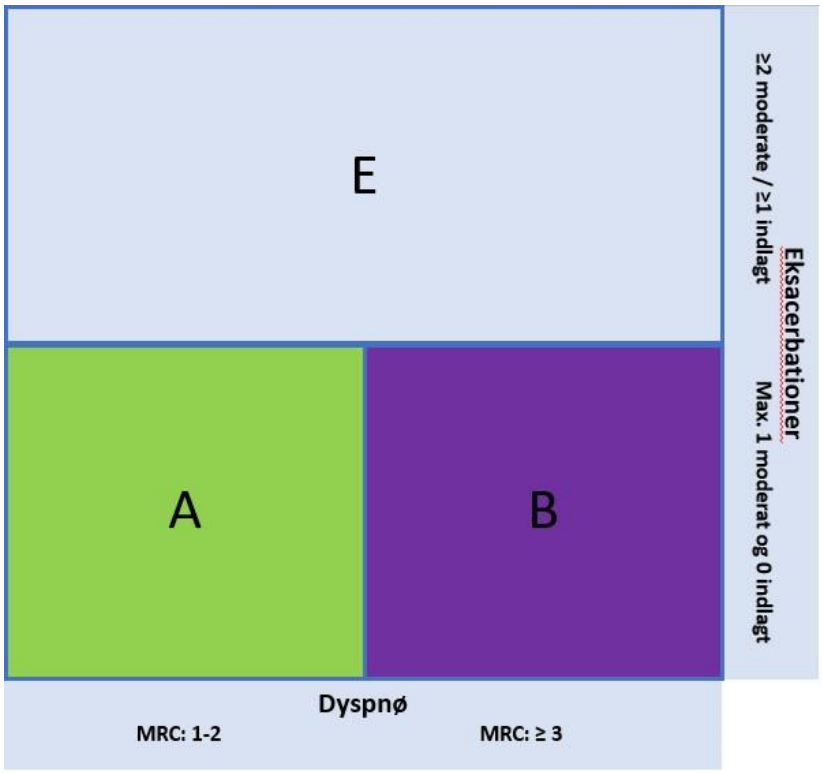
De hyppigste og alvorligste bivirkninger til ICS er: oral candidiasis, hæs stemme, blå mærker på huden og både akutte og kroniske lungeinfektioner. Risikoen for Pseudomonas aeruginosa infektion er meget kraftigt forhøjet ved brug af højdosis ICS (15). Patienter med højere risiko for pneumoni omfatter tobaksrygere, alder ≥ 55 år, tidligere eksacerbationer eller pneumoni, BMI < 25 kg/m2, en høj MRC-dyspnø-grad og/eller alvorlig luftvejsobstruktion (1).

5.2.4 Adhærens

De hyppigste og alvorligste bivirkninger til ICS er: oral candidiasis, hæs stemme, blå mærker på huden og både akutte og kroniske lungeinfektioner. Risikoen for Pseudomonas aeruginosa infektion er meget kraftigt forhøjet ved brug af højdosis ICS (15). Patienter med højere risiko for pneumoni omfatter tobaksrygere, alder ≥ 55 år, tidligere eksacerbationer eller pneumoni, BMI < 25 kg/m2, en høj MRC-dyspnø-grad og/eller alvorlig luftvejsobstruktion (1).

5.2.5 Inhalationsteknik

Der er store forskelle i teknikkerne til anvendelse af inhalationsspray (pMDI'er), tørpulverinhalatorer (DPI'er) og soft mist-inhalator (SMI'er). Pulverinhalator foretrækkes grundet pris og drivgas i pMDI og SMI , idet drivgas bidrager til klimaproblemer. Patientens teknik gennemgås ved årskontrol og ved behov, for at sikre optimal medicinadhærence. For patienter, der ikke er i stand til at opnå tilstrækkelig god teknik trods afprøvning af forskellige anordninger, vil et ventilkammer til inhalatorer med afmålt dosis være indiceret.



Figur 2: GOLD klassifikation af risikogrupper ved KOL.

Gruppe A

- Behandling svarende til "TRIN 1-2" i figur 1

Gruppe B

- Behandling svarende til "TRIN 3" i figur 1

Gruppe E

- Behandling svarende til "TRIN 4-6" i figur 1.

VACCINATION

Virusinfektioner som influenza, COVID-19 og Respiratorisk Syncytial Virus (RSV) udgør hyppige årsager til KOL-eksacerbationer. Det er vist at influenza- og pneumokokvaccination kan reducere infektioner og eksacerbationer.

Pneumokokvaccination - Reducerer eksacerbationer og samfundserhvervet pneumoni hos KOL-patienter (19). Vaccinationen anbefales til personer over 65 år. Derudover anbefales den i aldersgruppen 18-64 år, hvis de har risikofaktorer som kronisk lungesygdom, rygning eller har gennemgået en solid organtransplantation. Det præcise valg af vaccine der vælges (PCV15 efterfulgt af PPSV23 eller én dosis PCV20) kan variere fra region til region, og der er ikke kliniske data der entydigt favoriserer det ene valg frem for det andet. De beskytter alle i rimelig grad mod invasiv pneumokoksygdom.

Influenzavaccination – En årlig kvadrivalent influenzavaccine bør tilbydes til alle patienter med KOL (20). Influenzavaccination reducerer antallet af eksacerbationer, influenzarelaterede indlæggelser og død (20,21). Influenzavaccinationen i sig selv øger ikke risikoen for akut forværring i dagene efter vaccination (22).

COVID-19-vaccination – Vaccination mod COVID-19 reducerer risikoen for indlæggelser og alvorlige COVID-19 -infektioner. COVID-19-vaccination med passende booster anbefales til alle patienter med KOL (23).

SPECIALISTBEHANDLING

5.3 Profylaktisk antibiotika

For udvalgte patienter med svær KOL med hyppige eksacerbationer (>3 pr. år) hvor den øvrige behandling efter bedste evne er optimeret (langtidsvirkende bronkodilatatorer, inhalerede kortikosteroider, lungerehabilitering, rygestop, vaccination og gennemgang af inhalationsteknik) kan makrolidprofylakse overvejes.

- Azithromycin er førstevalg.
- Der gives enten 250 mg dagligt (24) eller 500 mg tre gange om ugen (25–27). Hvis patienten oplever intolerable bivirkninger, kan man evt. forsøge med 250 mg x 3 ugentligt, om end dette ikke hviler på RCT evidens. Azithromycin kan reducere eksacerbationer hos personer med moderat til svær KOL og hyppige eksacerbationer (24,25).
- Udredningen suppleres med ekspektoratdyrkninger ved symptomer på infektion og blodprøver i form af levertal, HIV-status, IgG inkl. subklasser, IgA og IgM.
- Behandlingseffekten bør tidligst vurderes efter 6 måneder og revurderes årligt, da den optimale varighed af behandlingen er ukendt. Der evalueres på forekomsten af forværringer. Symptomændring er ikke en valideret måde at evaluere effekten på.
- Potentielle fordele opvejes mod risikoen ved langvarig brug af makrolid (f.eks. QT-forlængelse, antibiotikaresistens, clostridium difficile-infektion og hørenedsættelse).
- EKG og levertal anbefales kontrolleret efter 14 dage obs QTc ikke kommer over 470 ms.

5.4 Phosphodiesterasehæmmere

PDE-4 hæmning reducerer inflammation og kan fremme afslapning af glatte muskler i luftvejene.

- Roflumilast er en oral PDE-4-hæmmer, der er godkendt som specialistbehandling til at reducere risikoen for KOL-eksacerbationer hos patienter med svær KOL (FEV1 <50%) i optimal inhalationsmedicinsk behandling, kronisk bronkitis og ≥2 eksacerbationer/år med behov for systemisk steroid. Behandlingen kræver enkelttilskudsansøgning (28).
- Omkring 30% oplever middelsvære eller svære gastro-intestinale bivirkninger, og vægttab er en ikke sjælden bivirkning.
- Theophyllin er en ikke-selektiv phosphodiesterasehæmmer og anbefales ikke til behandling af KOL.

5.5. Øvrigt

Se relevante DLS-instrukser vedrørende DLS - Volumenreduktion til behandling af KOL, DLS - LT-NIV, DLS - Volumenreduktion til behandling af KOL og DLS - alfa-1-antitrypsinmangel.

6 PALLIATION VED KOL

Ifølge European Respiratory Society defineres palliativ indsats til mennesker med KOL som en holistisk, multi-disciplinær og personcentreret indsats, der har til formål at lindre symptomer og forbedre livskvaliteten i tilfælde af alvorlig helbredsrelateret lidelse (29). Det foreslås, at man aktivt undersøger behovet hos patienten og pårørende for opstart af palliativ behandling og iværksætter denne sideløbende med den sygdomsmodificerende behandling frem for at vente til sygdommens terminale fase.

Advance care planning (ACP) er en løbende proces, hvor patienter, deres familier og deres sundhedsudbydere reflekterer over patientens mål, værdier og overbevisninger, for derefter at bruge disse oplysninger til at kvalificere nuværende og fremtidig lægebehandling. I en ideel ACP-diskussion gennemtænker klinikerne, patienten

og pårørende scenarier, hvis (eller når) patientens helbred forværres.
Dyspnø er det hyppigst rapporterede symptom hos patienter med avanceret KOL (30). Non-farmakologiske tiltag til lindring af dyspnø omfatter afspændingsøvelser, ventilator med kølig luft, optimering af lejring samt supplerende ilttilskud ved respirationsinsufficiens.
Som farmakologisk behandling til patienter, hvor tilstrækkelig dyspnølindring ikke har kunnet opnås ved optimering af behandling af grundsygdommen og non-farmakologiske tiltag, anbefales opioidbehandling. Til opioidnaive patienter foreslås en peroral startdosis på 5 mg ad gangen. Behandlingen kan gives subkutant med halvering af dosis, såfremt patienten ikke kan indtage tabletter eller hurtigere effekt ønskes.

Patienter med fremskreden KOL kan have gavn af hospicepleje, og der kan søges terminaltilskud hvis patienten opfylder mindst 2 af nedenstående kriterier:

- Mindst 2 indlæggelser med KOL-eksacerbation og/eller én indlæggelse med NIV- eller respiratorbehandling de seneste 6 måneder
- Opfylder indikation for permanent iltbehandling
- Fald i fysisk aktivitet og stigende afhængighed af andre til hverdagsgøremål
- BMI < 18 til trods for optimal ernæring, herunder ernæringstilskud
- Progredierende eller nydiagnosticeret svær komorbiditet

For øvrige behandlingstiltag henvises til DLS - Klaringsrapport om palliation til voksne med nonmalign lungesygdom.

6.1 MONITORERING

Alle KOL-patienter bør monitoreres og risikostratificeres årligt med henblik på planlægning af relevant indsats.
Monitorering bør som minimum indeholde:

- MRC og/eller CAT score
- Registrering af antallet eksacerbationer, herunder indlæggelseskrævende, i det foregående år
- Spirometri
- Kontrol af inhalationsteknik/-kraft og adhærens til behandling
- Iltsaturation
- Vurdering af følgetilstande og komorbiditeter
- Rygestatus

Almen praksis har behandlingsansvar for alle tilmeldte patienter med diagnosticeret KOL, men patienter med tvivl om diagnosen, ustabil tilstand eller vedvarende GOLD E trods relevante non-farmakologiske behandlingstiltag og optimering af inhalationsbehandling bør vurderes i specialistregi.

6.2 PROGNOSE

Sygdommen har et uforudsigeligt forløb med betydelig prognostisk usikkerhed. Mange patienter vil opleve stabil sygdom gennem flere år på trods af tilstedeværelsen af flere af de nedenfor nævnte risikofaktorer. Flere kompositte scoringssystemer adresserer overlevelsen hos patienter med KOL og er anvendelige i en almindelig klinisk hverdag (31–33).

Tilstedeværelsen af følgende faktorer øger risikoen for død hos patienter med KOL (34):

- Fortsat tobaksforbrug
- Tiltagende frekvens og alvorlighed af eksacerbationer
- Høj MRC score
- Vægttab og tab af muskelmasse
- Fald i fysisk aktivitet bedømt ved 6MWT
- Komorbiditet, særligt kardiovaskulær sygdom, søvnapnø, diabetes, osteoporose, angst og depression
- Faldende lungefunktion (FEV1, IC/TLC-ratio)

De hyppigste årsager til død hos patienter med KOL er respiratorisk svigt, kardiovaskulær sygdom og kræftsygdom.

7 REFERENCER

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023;
2. Løkke A, Hilberg O, Tønnesen P, Ibsen R, Kjellberg J, Jennum P. Direct and indirect economic and health consequences of COPD in Denmark: a national register-based study: 1998-2010. BMJ open. 2014;4(1).
3. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. The Lancet Respiratory medicine. 2022 May 1;10(5):512–24.
4. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The New England journal of medicine. 2015 Jul 9;373(2):111–22.
5. Bhatt SP, Kim Y Il, Harrington KF, Hokanson JE, Lutz SM, Cho MH, et al. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. Thorax. 2018 May 1;73(5):414–21.
6. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The New England Journal of medicine. 2019 Sep 26;381(13):1248–56.
7. Beech AS, Lea S, Kolsum U, Wang Z, Miller BE, Donaldson GC, et al. Bacteria and sputum inflammatory cell counts; a COPD cohort analysis. Respiratory research. 2020 Dec 1;21(1).
8. van Eerd EAM, van der Meer RM, van Schayck OCP, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 Aug 20 [cited 2023 Sep 24];2016(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27545342/
9. Kjærgaard JL, Juhl CB, Lange P, Wilcke

JT. Early pulmonary rehabilitation after acute exacerbation of COPD: a randomised controlled trial. ERJ open research. 2020 Jan;6(1):00173–2019.
10. Saeed MI, Sivapalan P, Eklöf J, Ulrik CS, Browatzki A, Weinreich UM, et al. Social Distancing in Relation to Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Semi-Experimental Study During the COVID-19 Pandemic. Am J Epidemiol [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Jun 25];191(5):874–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34999742/
11. Günay E, Kaymaz D, Selçuk NT, Ergün P, Sengül F, Demir N. Effect of nutritional status in individuals with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. Respirology (Carlton, Vic). 2013 Nov;18(8):1217–22.
12. Johnsen RH, Heerfordt CK, Boel JB, Dessau RB, Ostergaard C, Sivapalan P, et al. Inhaled corticosteroids and risk of lower respiratory tract infection with Moraxella catarrhalis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. BMJ open respiratory research. 2023 Aug 18;10(1).
13. Rønn C, Sivapalan P, Eklöf J, Kamstrup P, Biering-Sørensen T, Bonnesen B, et al. Hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia: association with the dose of inhaled corticosteroids. A nation-wide cohort study of 52 100 outpatients. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2023 Apr 1;29(4):523–9.
14. Ul Mohsin R, Heerfordt CK, Eklöf J, Sivapalan P, Saeed MI, Ingebrigtsen TS, et al. Use of Inhaled Corticosteroids and Risk of Acquiring Haemophilus influenzae in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Journal of Clinical Medicine. 2022 Jun 1;11(12):3539.
15. Eklöf J, Ingebrigtsen TS, Sørensen R, Saeed MI, Alispahic IA, Sivapalan P, et al. Use of inhaled corticosteroids and risk of acquiring Pseudomonas aeruginosa in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2022 Jun;77(6):573–80.
16. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. The New England journal of medicine. 2016 Jun 9;374(23):2222–34.
17. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. The New England journal of medicine. 2018 May 3;378(18):1671–80.
18. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-Roisin R, 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. The Lancet Respiratory medicine. 2016 May 1;4(5):390–8.
19. Walters JA, Tang JNQ, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2017 Jan 24;1(1).
20. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The Cochrane database of systematic reviews. 2018 Jun 26;6(6).
21. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster JM, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. BMC pulmonary medicine. 2017 May 3;17(1).
22. Tata LJ, West J, Harrison T, Farrington P, Smith C, Hubbard R. Does influenza vaccination increase consultations, corticosteroid prescriptions, or exacerbations in subjects with asthma or chronic obstructive pulmonary disease? Thorax. 2003 Oct;58(10):835–9.
23. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. The New England journal of medicine. 2021 Oct 7;385(15):1355–71.
24. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. New England Journal of Medicine. 2011 Aug;365(8):689–98.
25. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JAJW, Mulder PGH, van't Veer NE, Ermens AAM, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Respiratory medicine. 2014;2(5):361–8.
26. Blasi F, Bonardi D, Aliberti S, Tarsia P, Confalonieri M, Amir O, et al. Long-term azithromycin use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and tracheostomy. Pulmonary pharmacology & therapeutics. 2010 Jun;23(3):200–7.
27. Berkhof FF, Hertog NED, Uil SM, Kerstjens HAM, van den Berg JWK. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. Respiratory research. 2013 Nov 14;14(1).
28. Giembycz MA. Cilomilast: a second generation phosphodiesterase 4 inhibitor for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Expert opinion on investigational drugs. 2001;10(7):1361–79.
29. Janssen DJA, Bajwah S, Boon MH, Coleman C, Currow DC, Devillers A, et al. European Respiratory Society clinical practice guideline: palliative care for people with COPD or interstitial lung disease. The European respiratory journal. 2023 Aug 8;62(2):2202014.
30. Janssen DJA, Spruit MA, Uszko-Lencer NH, Schols JMGA, Wouters EFM. Symptoms, comorbidities, and health care in advanced chronic obstructive pulmonary disease or chronic heart failure. Journal of palliative medicine. 2011 Jun 1;14(6):735–43.
31. Boeck L, Soriano JB, Brusse-Keizer M, Blasi F, Kostikas K, Boersma W, et al. Prognostic assessment in COPD without lung function: the B-AE-D indices. The European respiratory journal. 2016 Jun 1;47(6):1635–44.
32. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M,

ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. Lancet (London, England). 2009 Sep 4;374(9691):704–11.
33. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. The New England journal of medicine. 2004 Mar 4;350(10):1005–12.
34. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Prognosis of asymptomatic and symptomatic, undiagnosed COPD in the general population in Denmark: a prospective cohort study. The Lancet Respiratory medicine. 2017 May 1;5(5):426–34.