

# En prospektiv follow-up undersøgelse over lungefunktionens udvikling og associationen til alder, køn, rygning, erhverv, comorbiditet og medicinforbrug.

---

Reservelæge Helene Møller Nielsen, Lungemedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital

Afdelingslæge Ulla Møller Weinreich, Lungemedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital,

Overlæge, dr. med., speciallæge i almen medicin, Jens Georg Hansen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital.

Professor, overlæge, ph.d. Øyvind Omland, Arbejdsmedicinsk Klinik, Aalborg Universitetshospital.

Professor, overlæge, dr. med., ph.d. Henrik Toft Sørensen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital.

Dataansvarlig og initiativtager: Jens Georg Hansen

## Baggrund

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en sygdom som formodes at ramme 20 % af den voksne danske befolkning - og med en meget høj mortalitet (1). I 2001 var KOL den 5. hyppigste dødsårsag på verdensplan og det forventes at mortaliteten for KOL vil stige yderligere 30 % indenfor de næste 10 år. WHO estimerer at der på verdensplan er 64 mio. mennesker med KOL (2,3). Løkke et al ansløgte i 2007 at 430.000 danskere (14,3 %) har KOL og med den højeste prævalens blandt ældre og mænd. Det største antal af KOL patienter havde moderat KOL (4). Hyppigheden af KOL er stærkt stigende og medfører årligt ca. 25.000 sygehusindlæggelser (5). Det er den hyppigste årsag til indlæggelse på medicinsk afdeling og koster skønsmæssigt samfundet mindst 3 milliarder kroner årligt. Danske kvinder har nu verdens højeste dødelighed som følge af KOL (6).

Sygdommen er karakteriseret ved at være en progressiv sygdom med gradvis irreversibel nedsættelse af lungefunktionen. Årsagen er i 90 % af tilfældene forårsaget af rygning, men genetik, miljø og erhverv kan også spille en rolle (7). Symptomerne på KOL er dyspnø, ekspektoration og hoste. Diagnosen stilles på baggrund af sygehistorie, objektiv undersøgelse og spirometri (lungefunktionsundersøgelse). Hvis der påvises obstruktion, defineret som FEV<sub>1</sub>/FVC ratio < 0,70, suppleres der med reversibilitetstest med inhalation af korttidsvirkende beta-2-agonist. Hvis reversibilitetstesten viser, at personen fortsat har obstruktiv nedsat lungefunktion uden normalisering af ratioen, har personen KOL (8). KOL er en systemisk sygdom som rammer mange organsystemer, og derfor har KOL patienter mange comorbiditeter, som også har indvirkning på KOL's sværhedsgrad, progression og livskvalitet. KOL-patienter har meget ofte sygdomme som osteoporose, hjertekarsygdomme, cancer m.m. Holguin et al fandt i 2005 at den aldersjusterede prævalens af pneumoni, hypertension, hjertesvigt, iskæmisk hjertesygdom, malignitet i lungerne og ventilationsinsufficiens er højere hos KOL patienter end patienter uden KOL (9). I et andet studie blev hypertension, kronisk nyresvigt, diabetes mellitus og iskæmisk hjertesygdom anset som de hyppigst forekommende comorbiditeter. 10 % havde anæmi, de fleste en konsekvens af kronisk inflammatorisk sygdom (10).

Rygestop, langtidsvirkende  $\beta_2$  agonister, langtidsvirkende anticholinergica, inhalationssteroider og kombinationer af disse kan reducere faldet i FEV<sub>1</sub>, nedsætte antallet af exacerbationer og forbedre livskvaliteten (11)

I Sundhedsstyrelsens retningslinjer for diagnostik og behandling af KOL lægges stor vægt på tidlig opsporing. Det anbefales at alle over 35 år som præsenterer sig med mindst ét symptom fra luftvejene og som har en risikofaktor som rygning/eksrygning eller risikoerhverv får foretaget spirometri (12).

I en nyere artikel fra 2012, analyserede A. Løkke et al. spirometrier fra 4.000 personer fra almen praksis, udvalgt ud fra ovenstående kriterier. Der blev i alt fundet 22 % efter reversibilitetstest, som havde KOL, hvor 35 % havde mild, 50 % moderat og 15 % svær til meget svær KOL. De fandt følgende signifikante prædiktorer for KOL-diagnosen: Køn, BMI, pakkeår, hoste, hvæsen og abnorm slimproduktion (13). Disse rekommandationer blev af Løkke et al. fulgt op, ved at invitere 335 praktiserende læger til at foretage spirometri på personer som besøgte almen praksis og opfyldte ovenstående kriterier. Man fandt at hoste og åndenød var de hyppigst forekommende symptomer, med ca. 60 %. FEV<sub>1</sub>/FVC på <0,7 blev fundet i knapt 35 % af tilfældene. Signifikante prædiktorer for luftvejsobstruktion var: alder, BMI, rygestatus, køn. De fleste havde mild til moderat KOL, hhv. 28 % og 50 % (14)

I Esbjerg havde borgere fra september til december 2009 mulighed for at få udført en spirometri, hvis de havde én af ovenstående kriterier. 51 % havde luftvejsobstruktion ved spirometri, hvoraf 85 % gik til egen

læge og fik stillet diagnosen efter forsøget. 32 % og 55 % havde mild og moderat KOL (15). I USA, foretog almen praktiserende læger over en årrække spirometrier på patienter i deres praksis, som var over 40 år og som havde røget over 20 pakkeår. Dette var uanset henvendelsesårsag. Man fandt at 21 % havde KOL og af disse havde 79 % mild til moderat KOL. Både gruppen med mild til moderat og svær til meget svær KOL rapporterede at have MRC 2 (Medical Research Councils Dyspnoea score)(16) . Af KOL patienterne havde 30 % hjertesygdom, 51 % hypertension, 22 % Diabetes. (17)

I 2004-2006 foretog Hansen et al. en større undersøgelse involverende almen praksis med det formål at estimere prævalensen af KOL blandt 45-84 årige samt undersøge andelen af patienter, der ikke fik optimal behandling efter gældende retningslinjer. 4.535 personer blev undersøgt, af i alt 155 praktiserende læger i Nordjyllands og Viborg amt. Prævalensen af KOL blev fundet til 12 %. Heraf blev ca. 2/3 klassificeret som havende mild KOL. Langt de fleste havde ingen klager fra respirationsvejene. Standardiseret til alder og kønssammensætningen i baggrundsbefolkningen svarer det til at ca.220.000 personer i alderen 45-84 år enten har KOL eller er ved at udvikle sygdommen. Oplysninger fra receptdatabasen viste, at blandt patienter med svær og meget svær KOL fik kun henholdsvis 63 % og 58 % behandling med bronkodilatorer. Undersøgelsen tyder på, at KOL er underdiagnosticeret, og at en stor del af KOL patienterne ikke er optimalt medicinsk behandlet (18). Kohorten blev undersøgt igen i 2008. 2.660 af de oprindelige 4.535 deltog. Databearbejdning fra den undersøgelse pågår blandt andet i 2 Ph.d. projekter. Som pendant hertil, blev der i en almen praksis foretaget spirometri på alle patienter mellem 40-75 år, rygere eller eks-rygere, med en henvendelse med infektion i respirationsorganerne. Denne spirometri blev lavet 4-6 uger efter infektionen. Af alle patienter havde 27 % KOL.(19)

Anæmi anses nu som en uafhængig markør for mortalitet i flere kroniske sygdomme. Anæmi er en hyppig co morbiditet blandt KOL patienter og er associeret med en kortere median overlevelse. Anæmiske KOL patienter har en højere MRC score, dårligere "quality of life", medfører større udgifter for samfundet og ses desuden hyppigere hos mænd og ældre. Flere artikler beskriver, at vi underestimerer den fysiologiske relevans af anæmi for KOL, da den er ret hyppig. Prævalensen af co morbid anæmi blandt COPD patienter rangerer fra 7,5-34 % (20)

Mortaliteten afhænger af co morbiditeterne. I et studie fra 2012, hvor nydiagnosticerede KOL patienter fra almen praksis blev fulgt i 2 år, evalueredes mortaliteten for KOL patienter, denne var 28 %. Der var ingen statistisk signifikant ændringer i lungefunktion dog. Prædiktorer for mortalitet var alder, koronar hjertesygdom, hoste og ekspektoration (21).

2 studier af nyere dato har belyst at den kroniske inflammation og infektion, som nogle KOL patienter har, kan måles og kan sige noget om risiko for exacerbationer. Thomsen M, et al. analyserede betydningen af C-reaktivt protein (CRP), leukocytal og fibrinogen. De fandt, at jo flere forhøjede biomarkører man havde i blodet, jo større var risikoen for exacerbationer, uanfægtet lungefunktion og antallet af tidligere exacerbationer(22). I et andet studie måles leukocytter, CRP, IL-6, IL-8, fibrinogen og TNF-a. Atter konstateres det, at de grupper, der er kronisk inflammerede, har øget mortalitet og exacerbationshyppighed (23).

## Formål

At måle ændringer i lungefunktionen over tid – og dennes association til køn, alder, rygning, uddannelse og erhverv. At få data om comorbiditeter, mortalitet og sammenhængen med KOL. Vurdere den formodede

kroniske inflammation og risiko for exacerbationer ved måling af hæmoglobin, leukocytter, fibrinogen og CRP. Estimere forbruget af astmamedicin og antibiotika/steroid. At bestemme incidensen og prævalensen af KOL hos en udvalgt befolkningsgruppe.

## **Design**

Longitudinelt kohorte studie i region Nord - og Midtjylland

## **Inklusion**

Den tidligere definerede kohorte fra første followup undersøgelsen fra NCPS studiet. Undersøglesperiode fra ultimo 2014 til medio 2015.

## **Eksklusion**

Personer som er flyttet eller som ikke ønsker at deltage.

## **Materiale**

Ud af 4.781 personer fra den første KOL undersøgelser og 3.300 personer fra anden undersøgelse, skønnes det, at 2.660 personer kan indgå i denne undersøgelse.

Al informationsmateriale produceres af projektgruppen og deltagerne informeres per brev fra Klinisk Epidemiologisk Afdeling om at kontakte deres praktiserende læge der udfører undersøgelsen. Sammen med invitationen vedlægges spørgeskema og samtykkeerklæring som udfyldes inden besøget hos lægen. Skemaet indeholder oplysninger om antal øvre og nedre luftvejsinfektioner pr år, MRC, kendte kroniske sygdomme, ændringer i rygevaner, daglig medicin, alkoholforbrug og arbejde siden sidste undersøgelse.

Ved undersøgelsen hos lægen udføres spirometri, hvis denne viser obstruktion, da også reversibilitet. Der er sendt instruks om reversibilitet til den praktiserende læge. I praksis tages der blodprøver, hvor der måles der B-hæmoglobin, P-leukocytter og p- fibrinogen, p-CRP. Der er skal i alt udtages 10 ml blod svarende til 4 prøveglas. Blodprøverne bliver analyseret på Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital og Viborg Regionshospital. Blodet bliver efterfølgende destrueret.

Hvis der diagnosticeres KOL hos patienten er det egen læges ansvar at behandle sygdommen, idet formålet med denne undersøgelse alene er at kortlægge hyppigheden af KOL og registrere en række data om sygdommen og eventuel behandling.

Fra Receptdatabasen udtrækkes oplysninger om deltagerens forbrug af astmamedicin og forbrug af udvalgte antibiotikagrupper siden sidste undersøgelse.

Fra Landspatientregistret udtrækkes oplysninger om indlæggelser på grund af luftvejssygdomme siden sidste undersøgelse.

Fra Dødsårsagsregistret udtrækkes data om eventuelle dødsfald.

Deltagerne informeres mundtligt via deres praktiserende læge og skriftligt om projektet pr brev. Deltagerne giver skriftlig informeret samtykke til at deltage.

Klinisk biokemisk afdeling Aalborg og Viborg vil være behjælpelige med analyse af blodprøverne.

## **Analyser**

Metoder og analyseplaner fastlægges i samarbejde med statistisk afdeling på Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital.

## **Økonomi**

Finansiering: Offentlige og private fonde, som søges pågående. Udvalgte fonde er IMK Almene Fond, Spar Nord Fonden, Danmarks Lungeforening, Forskningsfonden for Almen Praksis (DSAM/MPU), Fonden til Lægevidenskabens Fremme, Aase og Ejnar Danielsens Fond, Karen Elise Jensens Fond, Herta Christensens Fond. TrygFonden og KEU Region Midtjylland. Styring af økonomien administreres af KEA, Århus Universitetshospital, CVR nummer 29762929

Betaling af praktiserende læger: honoraret for deltagelse er 360 kr. per undersøgt og tillæg på 100 kr., hvis der skal foretages reversibilitetstest.

## **Etik og godkendelser**

Projektets design opfylder Helsinki Deklaration no. 2. Deltagerne informeres mundtligt og skriftligt om projektet. Alle data opbevares på Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitets Hospital.

Den Videnskabsetiske Komité for Region Nordjylland N-20130063

Forsøgspersonen beskyttes efter lov om behandling af personoplysninger.

Datatilsynet gældende tilladelse med ændringer 2012-41-0775.

Mulige bivirkninger i forbindelse med blodprøvetagning: utilpashed stigende til besvimelse, symptomer fra en nerve, der er blevet ramt af kanylen eller et hæmatom (blodansamling) ved indstikstedet. Disse bivirkninger sker sjældent og i de fleste tilfælde forbigående.

Deltagelse i forsøget kun sker efter, at mundtlig og skriftlig information er givet og skriftlig samtykke er indhentet.

Mulige bivirkninger i forbindelse med spirometri: Ingen egentlige bivirkninger, hvis der skal udføres reversibilitet skal personen inhalere Berodual®, der et velkendt præparat til behandling af astma.. Det er parasimpatolytika og sympatomimetika i kombination, og det kan eventuelt og forbigående give kortvarig uro i kroppen, fornemmelse af lidt hjertebanken og mundtørhed.

Alle resultater, positive, negative og inkonklusive vil blive offentliggjort.

Etiske overvejelser: Det fysiske ubehag ved undersøgelsen er beskrevet ovenfor. Den må konkluderes at være beskeden. Der kan dog imidlertid være risiko for psykiske gener i form af frygt for at skulle undersøges for en lungesygdom hos lægen og at blodprøver giver et patologisk svar. Desuden kan det være svært for den enkelte at være ærlig f.eks. omkring alkoholforbrug og rygningens omfang, som der bl.a. skal

uddybes i spørgeskemaet. Dog kan undersøgelserne og spørgeskemaerne på den anden side være til gavn og hjælp, da eventuelle risikofaktorer for udvikling af sygdom belyses og kan forhindres i opløbet.

## Referencer

- 1) Jensen KB: Langt flere tilfælde af KOL end hidtil antaget. Ugeskr læger 2005; 167(14):1554.
- 2) World Health Organisation. The GOLD global strategy for management and prevention of COPD. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com). Access Sept. 2007.
- 3) World Health Organization. [www.who.int/mediacentre/factsheet/fs315/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs315/en/index.html)
- 4) Løkke A et al, Forekomst af kronisk obstruktiv lungesygdom i København. Ugeskrift for læger 2007;169:3956
- 5) Lange P. Kronisk obstruktiv lungesygdom. Ugeskr Læger 2013;175:1105-8.
- 6) Stevnhøj AL: KOL-retningslinjer på vej. Ugeskr Læger 2003;165(25):2588
- 7) Blanc PD, Menezes AM, Plane E, et al. Occupational exposures and COPD: an ecological analysis of international data. Eur Respir J. 2009;33:298–304.
- 8) Menzin J et Al: The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a U.S. Medicare population. Respiratory Medicine 2008, 102, 1248-1256.
- 9) F. Holguin, E. Folch, SC Redd, DM Mannino; Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979–2001. Chest, 128 (2005); 2005-2011.
- 10) Terzano C, Conti V, Di Stefano F, Petroianni A, Ceccarelli D, Graziani E, Mariotta S, Ricci A, Vitarelli A, Puglisi G, De Vito C, Villari P, Allegra L: Comorbidity, Hospitalization, and Mortality in COPD: Results from a Longitudinal Study. Lung (2010) 188:321–329.
- 11) Vestbo J, Titlestad I: Medicinsk behandling af KOL. Ugeskr Læger 2013;175:1261-1264.
- 12) <http://www.sst.dk/publ/Publ2007/CFF/KOL/KOLanbefalinger.pdf>
- 13) Løkke A, Ulrik CS, Dahl R, Plauborg L, Dollerup J, Kristiansen LC, Cording PH and Dehlendorff C: Detection of previously undiagnosed cases of COPD in a high-risk population identified in general practice. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2012; 9:458-465.
- 14) CS Ulrik, A Løkke, R Dahl, J Dollerup, Hansen G, Cording PH, Andersen KK,: Early detection of COPD in general practice. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011; 6: 123–127.
- 15) Riegels-Jakobsen, T., Skouboe, M., Dollerup, J., Andersen, C. B., Staal, L. B., Jakobsen, R. B., & Poulsen, P. B. (2012). Municipality screening of citizens with suspicion of chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 7, 35.
- 16) [Http://www.nice.org.uk/usingguidance/commissioningguides/pulmonaryrehabilitationsserviceforpatientwithcopd/mrc\\_dyspnoea\\_scale.jsp](http://www.nice.org.uk/usingguidance/commissioningguides/pulmonaryrehabilitationsserviceforpatientwithcopd/mrc_dyspnoea_scale.jsp)

- 17) Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ*. 2010;182:673–678.
- 18) Hansen JG, Pedersen L, Overvad K, Omland Ø, Jensen HK, Sørensen HT. The prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease among Danes aged 45-84 years; population based study. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2008; 5:347-352.
- 19) Sandelowsky H, Ställberg B, Nager A, Hasselström J: The prevalence of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a primary care population with respiratory tract infections – a case finding study. *BMC Family Practice* 2011, 12:122
- 20)Yohannes AM, Ersher WB: Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respiratory Care*. 2011 May; 56(5):644-52
- 21) Minas M, Verrou-Katsarou I, Mystridou P, Apostolidou E, Hatzougliu C, Gourgoulialis K: *International Journal of General Medicine*;2010:5,815-822.
- 22) Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG: Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013 Jun 12;309(22):2353-61
- 23) Agustí, A., Edwards, L. D., Rennard, S. I., MacNee, W., Tal-Singer, R., Miller, B. E., ... & Celli, B. (2012). Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*, 7(5), e37483.