

Varighed og styrke af binyrebarkhormonbehandling ved Kronisk Obstruktiv Lungesygdom med Akut Eksacerbation



Litteraturstudium af:

Ali Soltani

Hind Abodaka

Forskningstræningshold 53

Vejleder: Annemette Bondo Lind

Indholdsfortegnelse

Introduktion.....	3
Forekomst og udgifter.....	4
Formål.....	4
Metode.....	5
Resultater og litteratur.....	7
Indsamlet data.....	19
Diskussion.....	19
Konklusion.....	21
Referencer.....	22

Introduktion

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en luftvejssygdom, som primært skader de små luftveje; primært bronkier og alveoler. Bronkier transporterer ilt og kuldioxid til og fra alveolerne, hvorfra inhaleret ilt overføres til kapillæerne og ud i blodbanen. Kuldioxid transporteres fra blodbanen over i kapillæerne, til alveolerne, ud i bronkierne og videre ud i atmosfæren. KOL består således af skadet alveoler (emfysem) og skadet bronkier (kronisk bronkit), hvilket medfører vejrtrækningsbesvær. Patienter med KOL har rygeanamnese, været udsat for luftforurening (støv, kemikalier, etc.), hyppige lungeinfektioner som barn, få procenter har sygdommen pga. alfa-1-antitrypsinmangel, en autosomal recessiv (co-dominant) sygdom, hvilket forårsager mangel på enzym alfa-1-antitrypsin, som reducerer lungernes modstand mod elastolytisk skade. Sygdommen diagnosticeres ved obstruktiv spirometri ($FEV_1/FVC < 0,7$) efter bronkodilator (beta-2 agonist). Værdier ned til 0,65 ses hos ældre over 70 år uden diagnostisk værdi, da alderdom kan medføre obstruktiv lungepåvirkning¹.

KOL beskadiger alveolar (lungevæv), CO_2 retinerer og patienten ophober CO_2 , som medfører øgning af hydrogen ioner, hvilket gør at pH falder og dette medfører respiratorisk acidose. Lav pH forårsager organskade, øger risikoen for kardiovaskulær dysfunktion og påvirkning af hjerterytme. KOL udløser og består af deelementer: emfysem, kronisk bronkit. Små luftveje bliver snævre, slim ophobes og obstruerer de små luftveje og betændelsestilstand og et immunrespons opstår. Sygdommen og forværring af denne forårsager hyppige luftvejsproblemer, vejrtrækningsbesvær, åndenød, hoste med og uden opspyt, slimophobning, hvæsende vejrtrækning, luftvejsinfektioner, hyppige hospitalsindlæggelser og kræver i langt de fleste tilfælde livslangt medicinsk behandling og yderligere medicinsk og ventilationsbehandling i forbindelse med forværring af sygdommen. KOL kan ikke fuldt ud kureres (kontroversielt; lungetransplantation), men kan behandles og forebygges. I akut forværring af KOL er det essentielt at iværksætte behandling hurtigst muligt for at minimere mortalitet.

For at reducere KOL i forværring, og betændelsestilstanden udløst af et immunrespons, kan man blandt andet behandle med systemisk kortikosteroid, som fx prednisolon, hvilket har en plasmahalveringstid på 3-4 timer. Der findes forskellige behandlingsregimer med prednisolon, med varierende behandlingsvarighed og dosisstyrke. Andre metoder til at behandle KOL i forværring er ventilationsbehandling, sekretmobilisering, antikolinergikum, beta₂-agonister,

kirurgisk behandling, livsstilsregulering, psykosocial behandling og fysioterapi. Ved tegn på infektion, kan der vælges at give antibiotika².

Til behandling af forværring af KOL benytter man blandt andet binyrebarkhormon med henblik på at reducere immunresponset³. Binyrebarkhormon har adskillige bivirkninger: øget blodtryk, vægtstigning, søvnløshed, hypertension, osteoporose, hvilket øger risikoen for frakturer, gastrointestinale gener, muskel- og ledsmerter, forhøjet blodsukker, som kan udløse diabetes eller forårsage forværring af det. Øget sult og tørst, uren hud, tynd hud, øget hårvækst, øge risikoen for katarakt og glaucom, adfærdsændringer⁴.

Forekomst og udgifter

Ca. 320.000 mennesker lider af KOL i Danmark. Ca. 5.500 dør på grund af KOL hvert år, hvilket gør sygdommen til den tredjehyppigste dødsårsag i Danmark. 3200 dør af KOL, 2200 dør af med som medvirkende årsag. 160.000 ved ikke, at de har sygdommen. 100.000 er i medicinsk behandling, 50.000 lider af svær KOL. Ambulante besøg af KOL-patienter er steget kraftigt. Korrekt behandling af KOL kan reducere sygdomsbyrden med 25 %⁵.

Udgifter til KOL-lægemidler er 700 mio. kr. årligt, kommunale plejeudgifter 2 mia. kr⁶.

ca. 85 % af patienter med KOL er tidligere eller aktuel ryger⁷. 1 - 2 % af patienter med KOL skyldes alfa1-antitrypsinmangel⁸.

Formål

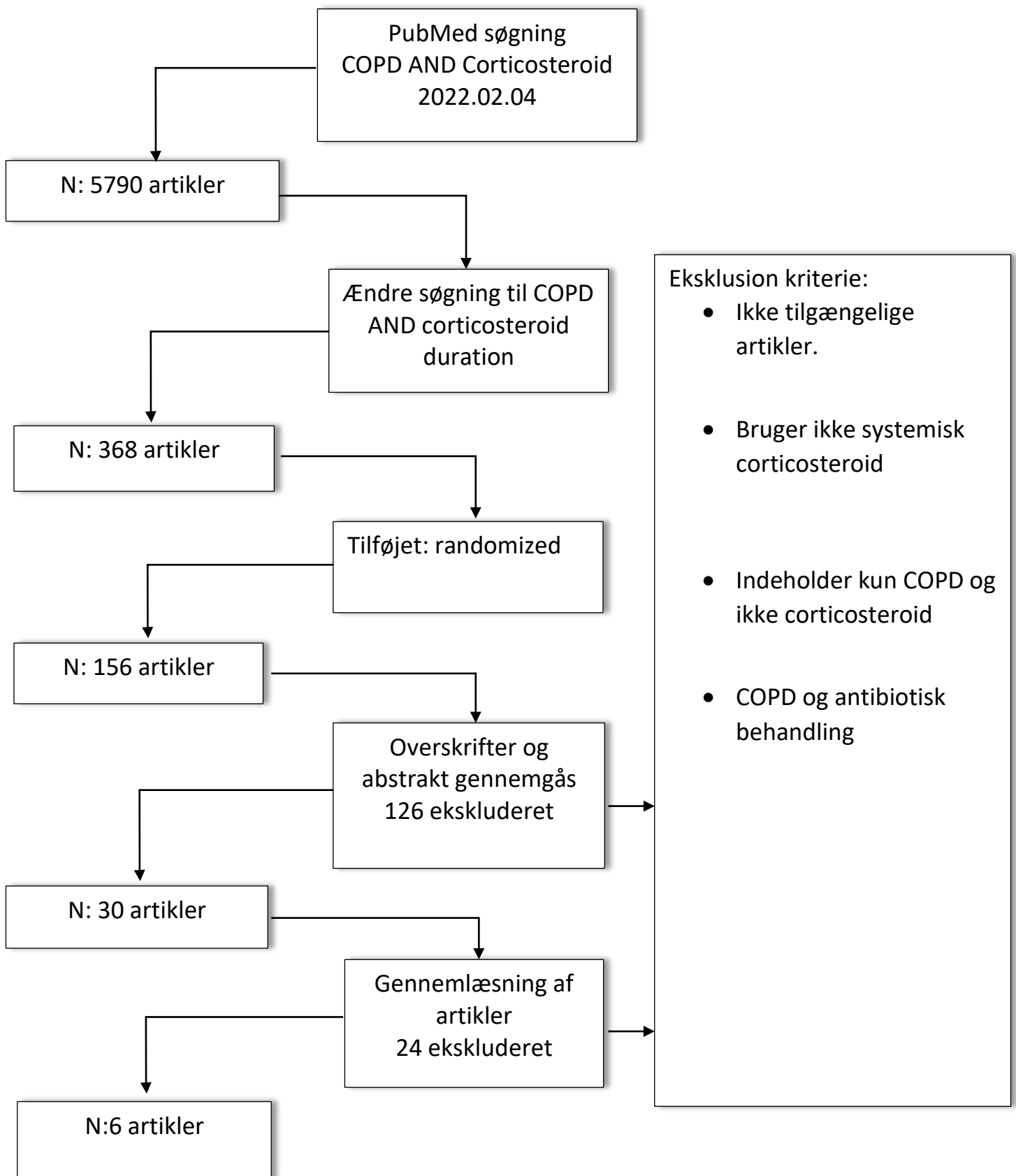
Formålet med vores opgave er at undersøge optimal behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom med akut eksacerbation med prednisolon (glukokortikosteroid) behandling, herunder dosis og varighed. På nuværende tidspunkt er der forskellige behandlingsstrategier. Vi forsøger at sammenligne data fra forskellige databaser/studier og klinisk praksis, for at se, hvilke behandling-strategier foretrækkes/anbefales, og undersøge hvordan behandling foregår i praksis. Vi undersøger data fra forskellige studier og databaser.

Metode

For at besvare vores forskningsspørgsmål har vi valgt at lave et litteraturstudium. Artiklerne til opgaven er fundet ved at søge på søgedatabasen PubMed den 04-02-2022. For at afdække vores formål lavede vi en bred søgning på søgeord: COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) og Corticosteroid. Her kom 5,970 resultater og de fleste af dem var generelle beskrivelser af COPD. Derfor ændrede vi søgeordene til COPD and Corticosteroid and Duration, så kom der efterfølgende 368 resultater. Næste søgning skrev vi til COPD and Corticosteroid AND Duration AND Randomized, så kom der 156 artikler. Vi begyndte at kigge og læse Abstracts, idet vi ville indsnævre vores resultater til artikler, der omhandlede binyrebarkhormon behandling og behandlingsvarighed i relation til COPD. Da fandt vi 30 artikler. Blandt disse valgte vi 6 studier, der var mest relevante for vores forskningsspørgsmål herunder 3 meta-analyser, 1 review, 1 randomized controlled trial, 1 kohort studie. JAE Walters et al meta-analyse inkluderede 8 studier, Xiaofeng Pu et al meta-analyse 12 studier og J. Andrew Woods et al review 7 studier, som desuden inkluderer yderligere studier, som går flere år tilbage. Jörg D. Leuppi et al randomized control trial (RCT), Pradeesh Sivapalan et al meta-analyse af randomized controlled trials (RCT) og Terasa Poon et al kohort studie. Se Figur 1.

Rapporten er udført ved hjælp af data og artikler fra PubMed, UpToDate, Lægehåndbogen, data fra lungemedicinsk selskab, samt retningslinjer og instrukser.

For at undersøge den kliniske virkelighed og få et billede af, hvad der typisk foregår af behandlinger i klinisk praksis, valgte vi desuden at indsamle egne data fra XMO (software styresystem til brug i almen praksis) og ved at udspørge de af vores kolleger, der var speciallæger i almen medicin om deres behandlingspraksis. Således indsamlede vi data fra XMO, her søgte vi under statistik og fremfandt patienter med diagnosen KOL, der er blevet søgt efter epikriser efter udskrivelse med diagnosen KOL i eksacerbation, for at undersøge, hvad der blev udskrevet af prednisolon behandling, herunder dosis og varighed. Der er undersøgt om pt. har haft re-kontakt med sundhedsvæsenet. Lægepersonale er desuden adspurgt angående deres foretrukne behandlingsstrategi mod KOL i eksacerbation, med varighed og dosis af prednisolon behandling.



FIGUR 1

Resultater og litteratur

Inkluderede studier (oversigt)

Forfatter	År	Land	Studiedesign
JAE Walters et al.	2018	Australien	Meta-analyse, Review
Xiaofeng Pu et al.	2021	Kina	Meta-analyse, Review
J Andrew Woods et al.	2014	USA	Review
Jörg D. Leuppi et al.	2013	Schweiz	Randomized Controlled Trial (RCT)
Pradeesh Sivapalan et al.	2021	Danmark	Meta-analyse
Teresa Poon et al.	2017	USA	Kohort studie

FIGUR 2

Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Meta-analyse, review, 2018) ⁹

Walters JAE et al studie 2018, review (fra 2011, opdateret i 2014 og 2018)

Tager udgangspunkt i data fra Cochrane Airways Register (til marts 2017). Der benyttes randomiserede kontrolleret studier, som sammenligner systemisk glukokortikosteroid behandling fra 3 til 15 dage til patienter med svær og meget svær kronisk obstruktiv lungesygdom med eksacerbation. Astma, interstitiel lungesygdom og bronkiektasi er ekskluderet.

Primær måling: behandlingssvigt, genindlæggelse, re-kontakt til læge, lungefunktionsundersøgelse (FEV₁ – forced expiratory volume i 1 sekund), bivirkninger.

Sekundær måling: recidiv, genindlæggelse rate, indlæggelsesvarighed, mortalitet, livskvalitet, arteriepunktur (blodgasværdier), symptomer.

8 studier med 582 deltager (opdateret) blev gennemgået. 5 studier foregik på hospitaler. 5 af studierne benyttede ordinationer af tablet prednisolon 30 mg daglig og to af studierne benyttede

intravenøs kortikosteroid behandling. Gennemsnitsalderen varierede fra 65-73 år. I 4 af studierne blev der ikke påvist behandlingssvigt ved kort (under eller lig med 7 dages behandling), eller lang (over eller lig med 7 dages behandling), med systemisk glukokortikosteroid-behandling. (N = 457; odds ratio (OR) 0,72, 95 % Konfidens interval (CI) 0,36 til 1,46)). Der blev ej heller påvist recidiv af forværring af KOL, ved kort eller lang glukokortikosteroid behandling (n = 457; OR 1,04, 95 % CI 0,70 to 1,56).

I et af studierne var der ingen forskel mellem 5 eller 14 dages behandling (n = 311; hazard ratio 0.95, 95% CI 0.66 to 1.37). I 5 af studierne var der ikke forskel på bivirkninger ved kort eller lang behandlingsvarighed (n = 503; OR 0.89, 95% CI 0.46 til 1.69. I 5 af studierne som blev udført på hospitaler var der ingen forskel på indlæggelsesvarighed ved brug af kort eller lang behandlingsvarighed (n = 421; mean difference (MD) -0.61 days, 95% CI -1.51 to 0.28) og der blev ikke påvist forskel i FEV1 (Forced expiratory volume i 1 sekund) efter endt kort eller lang behandlingsvarighed (n = 185; MD FEV1 -0.04 L; 95% CI -0.19 to 0.10). Ingen øget mortalitet mellem kort og lang behandlingsstrategi. Kun 1 studie undersøgte livskvalitet, hvilket er et vigtigt punkt for patienter med KOL.

De 8 benyttede studier og evidenskvaliteten er beskrevet værende moderat, da der kun er undersøgt svær og meget svær KOL. Således er konklusionen, efter opdaterede data, at 5 dages behandling med oral anvendelse af glukokortikosteroid er tilstrækkelig til behandling af eksacerbation af kronisk obstruktiv lungesygdom.

Efficacy and Safety of Different Doses of Systemic Corticosteroids in COPD Exacerbation (Meta-analysis, Review, 2021) ¹⁰

Xiaofeng Pu et al studie er udarbejdet ved en systematisk gennemgang og metaanalyse af 12 forsøg med en kohorte på 1375 patienter, som sammenligner effektivitet og sikkerhed ved anvendelse af lave < 40 mg prednison ækvivalente doser (PE/d), middel 40-100 mg PE/d og høje >100 mg PE/doser i forhold til placebo. Vurderingen af behandlingsresultater anvendt i denne metaanalyse består af:

- Andelen patienter, der oplevede behandlingssvigt og/eller tilbagefald.

- FEV1-ændringer, en udvikling i antallet hospitalsindlæggelser, dødsfald og bivirkninger, som er forbundet med pågældende behandling.

Risiko for behandlingssvigt er signifikant lavere i patientgrupper behandlet med lav-dosis og høj-dosis med rekommanderet behandlingsvarighed (10 – 14 dage) binyrebarkhormon i forhold til placebo hhv. RR 0.61 [95% CI 0.43–0.88], P 1/4 .007 og RR 0.64 [95% CI 0.48–0.85], P 1/4 .002). Hvorimod der ikke er signifikant forskel i behandlingssvigt i forhold til placebo ved patientgrupper i behandling med middel og høje doser SCS med behandlingsvarighed under 5 dage hhv. RR 0.56 [95% CI 0.18– 1.71], P 1/4 .31; RR 1.47 [95% CI 0.56–3.85], P 1/4 .

Ved behandlingen med SCS skete der signifikant forbedring af FEV1 parameter i forhold til placebo i alle 3 patientgrupper, dog er der ingen signifikant forskel i forhold til placebo ved behandlingen med høje doser af SCS med behandlingsvarighed under 5 dage.

Anvendelse af lave doser SCS forkorter signifikant varighed af hospitalsindlæggelser i forhold til placebo (MD –1.21 [95% CI –2.24 to –0.19], P 1/4 .02). Der er dog ingen signifikant forskel i indlæggelsesvarighed i patientgrupper, som er behandlet med moderat og høje doser af SCS i forhold til placebo. Derudover er der ikke signifikant forskel i dødelighed i alle tre patientgrupper i sammenligning med placebo.

Desuden er der ikke noteret signifikante forskelle i forekomsten af hyperglykæmi i patientgrupper i behandling med lave og moderate doser SCS i forhold til placebo. Hvorimod er der observeret en signifikant stigning i forekomsten af hyperglykæmi i høj-dosis-SCS-patientgruppe vs. placebo (RR 2.52 [95% CI 1.13–5.62], P 1/4 .02).

Denne metaanalyse fremhæver anvendelse af lave doser af SCS (ækvivalente til 40 PE/d), som er tilstrækkelig effektiv behandling af KOL-patienter ved eksacerbation (reducerer risiko for behandlingssvigt, forbedrer FEV1 parametre, forkorter varighed af hospitalsindlæggelser) og som ikke er forbundet med højere forekomst af hyperglykæmi.

Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease J Andrew Woods et al (2014)¹¹

Artiklen har til formål at vurdere flere studier fra 1950 til 2014 fra PubMed Medline og Embase, omhandlende KOL i eksacerbation, der sammenligner effektiviteten af binyrebarkhormon i

behandlingen af kronisk obstruktiv lungesygdom med akut eksacerbation i forhold til anvendte virkestoffer, administrationsveje og behandlingsvarighed.

GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) har udarbejdet vejledninger til behandling af KOL i eksacerbation, der anbefales anvendelse af prednisolon 30-40 mg i 10-14 dage. Disse anbefalinger bliver brugt til udarbejdelse af nationale behandlingsvejledninger i en række lande herunder bl.a. Danmark.

Analysen vurderer blandt andet ældre/tidlige kliniske undersøgelser og effektiviteten af systemisk behandling af KOL i eksacerbation med kortikosteroider, disse ældre kliniske undersøgelser giver modstridende resultater.

Behandlingsdosis

Albert et al omhandler en kohorte indlæggelseskrævende KOL i exa patienter på 44 personer med gennemsnitsalder på 62 år og FEV₁ (forced expiratory volume i 1 sekund) = 0,72 L. Halvdelen af patienterne (n = 22) fik intravenøs methylprednisolon i 72 timer, hvorimod den anden halvdel fik placebo ud over standardbehandling, som bestod af ilt, aminophyllin, isoproterenol i nebulisator og antibiotika. Der kunne ses væsentlig forbedring i FEV₁ (forced expiratory volume i 1 sekund) 220 mL (p<0.001) i patientgruppe, der modtog methylprednisolon-behandling i forhold til placebo. Der var dog ingen signifikant forskel i FVC (Forced Expiratory Volume), arteriel pH eller PaCO₂ mellem de to undersøgte patientgrupper, som muligvis kan skyldes få antal involverede patienter. Som mulige bivirkninger forbundet med anvendelsen af glukokortikosteroider bliver nævnt hyperglykæmi p-Glukose for methylprednisolon-behandlede patienter i forhold til placebo er hhv. 164±42 mg/dL og 139±29 mg/dL P,0.05).

Thompson et al er en randomiseret studie, der omhandler en kohorte på 27 af KOL i exa patienter, hvor 13 af dem fik 9-dags prednison-kur (prednison omdannes i leveren til prednisolon) i udtrappingsdoser dvs. 60 mg 3 dage, 40 mg 3 dage og 20 mg i 3 dage og resterende 14 patienter fik placebo. Patientens gennemsnitsalder lå på 67,8 år og FEV₁ = 1,3 L. Alle patienter skulle fortsætte med deres vanlige KOL-behandling fx med ipratropium, ICS (inhaleret kortikosteroid), theophyllin og fik intensiveret deres beta-agonist inhalationsbehandling. Patienterne blev undersøgt på dag 3 og dag 10. Der kunne ses en væsentlig forbedring i FEV₁ i patientgruppen, der blev behandlet med prednison i forhold til placebo i både måledage hhv. (184 mL versus -14

mL [P = 0,05] og 383 mL versus 9 mL [P = 0,01]. Desuden kunne der observeres en signifikant forbedring af PaO₂ (partialtryk af ilt i arterielt blod) versus placebo på begge måledage.

Forekomsten af behandlingssvigt var væsentligt højere (57 % n = 8) i placebogruppen i forhold til prednisolon-gruppen (0 %).

Davies et al dobbelt-blind studie omfattede en kohorte på 56 patienter, studiet havde til formål at undersøge, om anvendelse af systemisk glukokortikosteroid kunne forkorte hospitalsindlæggelse i forbindelse med KOL i exa. En patientgruppe (n = 29) fik 30 mg prednisolon dagligt i 14 dage, hvorimod den anden gruppe fik placebo (n = 27). Alle patienter fik standard behandling, der inkluderede ilt, salbutamol i nebulisator (SABA - short-acting beta agonist), ipratropium (SAMA - short acting muscarinic antagonist) hver 6. time og antibiotika. Der kunne måles en væsentlig forbedring i FEV₁ i patientgruppe, som fik prednisolon i forhold til placebo hhv. 47 % vs 25 %, p < 0,05. Patienterne i behandling med prednisolon fik desuden væsentlig kortere hospitalsindlæggelse i forhold til placebogruppen hhv. 7 dage versus 9 dage p = 0,027.

Niewoehner et al studiet omfatter en kohorte på 271 patienter med KOL i eksacerbation. Alle patienter var delt op i tre grupper, som fik følgende behandling: patientgruppe nr. 1 (n = 80) fik 8 ugers systemisk behandling med binyrebarkhormon, gruppe nr. 2 (n = 80) fik 2 ugers behandling, hvorimod gruppe nr. 3 fik placebo (n = 111). Derudover fik patienter fra alle grupper 7-dages kur med bredspektret antibiotika. Derudover behandlet med SABA (short acting beta-agonist), SAMA (short acting muscarinic antagonist) og ipratropium bromid (antikolinergikum) på dag 4, ICS (inhaled corticosteroid), triamcinolone acetonide (kortikosteroid) standarddoser i 6 måneder. Patienternes tilstand blev vurderet 3 dage, 2 uger, 8 uger og 6 måneder efter den påbegyndte behandling. Eftersom der ikke var statistisk signifikant forskel mellem resultater mellem gruppe 1 og 2, dvs. med behandlingsvarigheden på 2 uger og 8 uger, blev der konkluderet, at begge behandlinger er ligeværdige og har den samme effektivitet. Begge grupper blev sammenlagt til anvendelse til yderligere vurdering. Behandlingen med systemisk kortikosteroid reducerede signifikant risikoen for behandlingssvigt efter 30 dage til sammenligning med placebo hhv. 23 % versus 33 % p = 0,04. Der var dog ingen signifikant forskel mellem patienter behandlet med systemisk kortikosteroid og placebo efter 6-måneders behandling. Der blev observerede en

signifikant forbedring i FEV₁ i de første dage af behandlingen med systemisk kortikosteroid i forhold til placebo, som dog forsvandt efter 2 ugers-behandling. Der var ingen statistisk signifikant forskel i FEV₁ værdier mellem begge grupper efter 2 ugers behandling. Desuden havde anvendelse af systemiske kortikosteroider forårsaget væsentlig forkortelse af hospitalsindlæggelser i forhold til placebo-gruppen (8,5 versus 9,7 dage, P = 0,03). Sygelighed og dødelighed var dog på relativt samme niveau i begge patientgrupper efter 6 måneders behandling. Forekomsten af hyperglykæmi var væsentlig højere i patientgruppen med systemisk steroidbehandling i forhold til placebo-gruppen hhv. (15 % versus 4 %, P = 0,002). Forekomsten af sværere infektioner var væsentlig højere i patientgruppen med lang systemisk behandling (13,8 %) i forhold til 2-ugers behandlingsgruppen (1,2 %) og placebo (3,6 %).

Aron et al omfattede en kohorte på 147 patienter med AECOPD (Acute Exacerbations of COPD) (Kronisk obstruktiv lungesygdom med akut eksacerbation) og havde til formål at undersøge indflydelse af systemiske kortikosteroider på lungefunktion (FEV₁), risikoen for tilbagefald og livskvalitet. Patienterne var delt op og randomiserede i akutmodtagelsen, hvor 74 patienter fik prednisolon 40 mg i 10 dage og en anden gruppe på 73 fik placebo. Derudover blev alle patienter i begge grupper sat i rekommanderet behandling med SABA (albutenol) og SAMA (ipratropium). Patienterne havde været undersøgt og vurderet på dag 3, 10 og 30 efter randomisering. Systemiske glykokortikosteroider reducerer signifikant risikoen for behandlingssvigt og tilbagefald ved AECOPD (genindlæggelse og forværring af dyspnø) i forhold til placebo i løbet af 30 dage (27 % versus 43 %, P = 0,05). Prednisolon har desuden statistisk signifikant forlænget perioden til næste eksacerbation (tilbagefald) i forhold til placebo (hazard ratio [HR] 0,56, 95 % CI 0,32 – 0,99; P = 0,04). Derudover havde patienter fra prednisolon-gruppen signifikant forbedret lungefunktion FEV₁ efter 10 dage af behandlingen i forhold til placebo hhv. FEV₁ -stigning på 34 % i prednisolon-gruppen versus 15 % i placebo-gruppen (p = 0,007). Der var dog signifikant flere patienter fra prednisolon-gruppen, der oplevede bivirkninger, som søvnløshed, forhøjet appetit og vægtøgning i sammenligning med placebo (P < 0,01).

Systematisk gennemgang af 11 forsøg, der inkluderer en kohorte på 1081 patienter, påviste, at anvendelse af systemiske glukokortikosteroider reducerer signifikant risikoen for behandlingssvigt (odds ratio [OR] 0,48, 95 % CI, 0,34 – 0,68) og tilbagefald (HR 0,78, 95 % CI 0,63 – 0,97) inden for

30 dage efter KOL eksacerbation. Desuden har anvendelse af systemisk glukokortikosteroider gavnlig effekt på lungefunktion dvs., der kan ses en signifikant stigning i FEV₁ efter behandlingen i 72 timer i forhold til placebo forbedring på 140 mL [95 % CI 90 – 190 mL], og varigheden af hospitalsindlæggelser bliver reduceret med 1,22 dage 95 % CI – 2,26 to – 0,18). Anvendelse af systemiske glukokortikosteroider til behandling af AECOPD har ikke statistisk signifikant indflydelse på dødeligheden i forhold til placebo og behandlingen er forbundet med større risiko for bivirkninger fx hyperglykæmi, svære infektioner (OR 2,33, 95 % CI 1,60 – 3,40). Det var dog ikke muligt at fastsætte en præcis behandling-dosis, blot anbefalet behandling med prednisolon under 40 mg.

Behandlingsvarighed

Der var gennemført flere studier, som havde til formål at fastsætte den optimale behandlingsvarighed med systemiske glukokortikosteroider ved AECOPD.

Studiet af Sayiner et al var et single-blindforsøg, som omfattede en kohorte på 36 patienter med AECOPD og havde til formål at sammenligne effektiviteten (forbedring af lungefunktion, PaO₂-partialtrykket af ilt, symptomlindring og forebyggelse af nye eksacerbationer) af systemiske kortikosteroid-behandlinger med varierende varigheder. Alle patienter var opdelt i to grupper, hvor den ene fik methylprednisolon intravenøst i 3 dage og den anden fik methylprednisolon i faldende dosis i 10 dage. Begge patientgrupper blev desuden behandlet med høje doser SABA, ipratropium, pheophylin, H₂-receptor-antagonist og antibiotika ved påvist infektion. Der blev målt FEV₁ og PaO₂ på dag 3 og dag 10. Der kunne ses en signifikant stigning i FEV₁-niveauer i begge patientgrupper til sammenligning med udgangsværdier. FEV₁-stigningen var dog signifikant større i patientgruppen, der fik 10 dages-methylprednisolon-behandling i forhold til 3-dages behandling hhv. (236 mL versus 68 mL, P = 0,019). Desuden blev der registreret en signifikant større symptomforbedring af KOL (mindre dyspnø og aftagende hoste) i patientgruppen, som fik 10-dages kur i forhold til 3-dages-behandling (P = 0,009).

Der var ingen signifikant forskel i forekomsten af hyperglykæmi i begge patientgrupper, dog en enkelt patient fra 10-dages behandlingsgruppen udviste steroid-induceret psykose.

Studiet af Leuppi et al omfatter en kohorte på 301 patienter med KOL med akut eksacerbation (AECOPD). Alle patienter fik en dosis intravenøs methylprednisolone på dag 1 og blev

efterfølgende randomiseret og delt op i to grupper, hvor den ene (n = 155) fik oral prednisolon i 5 dage og den anden (n = 156) fik samme præparat i 14 dage. Derudover fik begge patientgrupper SABA, ipratropium og ICS og bredspektret antibiotika i 7 dage. Patienterne blev vurderet dagligt under indlæggelsen og 6, 15, 30, 90 og 180 dage efter udskrivelse. Den største del af patienterne (52,1 %), der deltog i studiet, fik konstateret grad 4 GOLD COPD. Der var ingen signifikant forskel i tid til den næste eksacerbation mellem patientgrupper der fik 5-dages kur, og gruppen, der fik 14-dages behandling hhv. 56 patienter (35,9 %) og 57 patienter (36,8 %) oplevede en eksacerbation indenfor 6 måneder efter udskrivelsen CI 0,7 – 1,29; P = 0,006). Den gennemsnitlige tid til re-eksacerbation var 43,5 dage i den 5-dages behandlet patientgruppe og 29 dage i den 14-dages behandlet patientgruppe. Desuden var der ikke signifikant forskel i overlevelsen eller behov for mekanisk ventilation under indlæggelsen mellem begge patientgrupper. Lindringen af dyspnø og forbedringen af bronchitis-relaterede symptomer forekom de første 5 dage af behandlingen med systemiske glukokortikosteroider og blev ikke signifikant forbedret ved fortsættelsen af glukokortikosteroid-kuren. Indlæggelsestiden var signifikant kortere hos patienter, der fik kort 5-dages behandling gennemsnitligt 8 dages indlæggelse til sammenligning med patienter, der fik konventionel behandling, var gennemsnitligt indlagt i 9 dage (p = 0,04). Der blev målt en stigning i FEV₁ fra dag 1 til dag 6 i begge grupper i forhold til udgangsværdier, som efterfølgende forblev stabilt uændret i begge forsøgsgrupper.

Patienterne fra 14-dages kur-gruppen var udsat for væsentlig højere doser af glukokortikosteroider i forhold til 5-dages kur-gruppen hhv. 560 mg og 379 mg (p < 0,01). Der kunne ikke ses signifikant forskel i forekomsten af bivirkninger mellem begge patientgrupper (steroidudløst eller forværret hyperglykæmi og hypertension).

Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease¹²

Jörg D. Leuppi MD, PhD, Philipp Schuetz MD, Roland Bingisser MD et al

Studiet er et randomiseret, non-inferioritet multicenter trial udført på 5 Schweiziske hospitaler. Formålet med studiet var at undersøge behandling af patienter med KOL i eksacerbation med

prednisolon 40 mg dagligt i 5 eller 14 dage virker samt undersøger, hvornår patienterne igen fik en eksacerbation i de efterfølgende 6 måneder.

Studiet varede fra marts 2006 til februar 2011. Inklusions-kriterierne var, at man har KOL i eksacerbation med forværring af præeksisterende dyspnø, hoste eller hoste med meget slim, alder over 40 år og rygeranamnese. Eksklusions-kriterierne var astma-anamnese, ratio af FEV₁ to FVC mere end 70 %, graviditet, amning og hvis man ikke var i stand at give samtykke.

Alle patienter skulle have behandling med antibiotika i 7 dage, kortvirkende bronkodilator 4 til 6 gange dagligt og inhalere Beta₂-agonist, 2 gange dagligt, men det var ikke et krav at alle skulle have fået ilt-behandling eller yderligere glukokorticoid, kun dem, den behandlende læge vurderede nødvendigt. Alle patienter skulle vurderes under hospitalsindlæggelse samt dag 6, 15, 30, 90 og 180, på dag 15 og 90 vurderes patienterne telefonisk.

Antallet af patienter i studiet var 314, alle fik methylprednisolone 40 mg intravenøst dag 1, herefter tablet prednisone 40 mg fra dag 2 til dag 5. Patienterne blev herefter randomiseret i to grupper fra dag 6 til dag 14, her fik en af grupperne (157) tablet prednisone 40 mg og en anden gruppe (157) fik placebo en gang dagligt.

I *første* gruppe fuldførte 147 patienter behandlingen, 9 fuldførte ikke behandling (annullerede givet samtykke). 146 fuldførte opfølgning (1 udeblev). 156 blev inkluderet i den primære analyse.

I *anden* gruppe fuldførte 149 behandling jf. protokol. 6 fuldførte ikke behandling (annullerede givet samtykke). 147 fuldførte opfølgning, 2 udeblev. 155 blev inkluderet i den primære analyse.

Formålet var at observere, hvor lang tid det tager, før den næste KOL eksacerbation opstår inden for de næste 6 måneder, og på baggrund af resultaterne vurdere om 5 dages behandling ikke var signifikant dårligere til at forebygge tilbagefald inden for 6. måneder sammenlignet med 14 dages behandling.

De statistiske analyser blev udført med SAS program (Statistical Analysis System) og STATA program (program til statistisk analyse). Forskellen i tid til næste eksacerbation blev beregnet ved hjælp af Kaplan-Meier metoden i kombination med log-rank testen og regressionsanalysen baseret på Cox proportional hazards modellen.

Studiet viste, at der var ca. 33 % hurtigere bedring i FEV₁ efter 5 dage, og forbedring af dyspnø, og livskvalitet i de første 5 dage i studiet, hvor alle modtog aktiv behandling. Varighed af hospitalsindlæggelse var signifikant kortere i gruppen som modtog 5-dages behandling.

Studiet konkluderer, at 5 dages behandling med glukokortikoid ikke var inferiør sammenlignet med 14 dages behandling, hvad angår periodens længde til næste eksacerbation i løbet af 6 måneder. Der var heller ikke signifikant forskel i forhold til forbedring af lungefunktion, og symptomer.

Effect of different corticosteroid regimes for hospitalized patients with exacerbated COPD: pooled analysis of individual participant data from the REDUCE and CORTICO-COP trials ¹³

Pradeesh Sivapalan, Jonas Rutishauser, Charlotte Suppli Ulrik, Jörg D. Leuppi, Lars Pedersen, Beat Mueller, Josefin Eklöf, Tor Biering-Sørensen, Vibeke Gottlieb, Karin Armbruster, Julie Janner, Mia Moberg, Therese S. Lapperre, Thyge L. Nielsen, Andrea Browatzki, Alexander Mathioudakis, Jørgen Vestbo, Philipp Schüetz & Jens-Ulrik Jensen

Studiet er en meta-analyse fra marts 2021, skrevet i Danmark på Herlev-Gentofte Universitetshospital.

Formålet med studiet var at undersøge behandling af patienter med KOL i eksacerbation med prednisolon dagligt i 2 - 5 dage i forhold til 14 dages behandling. Formålet var at undersøge om der var signifikant forskel i prognose i forhold til dødelighed, færdigbehandling og udskrivelse fra hospital, samt hvornår næste eksacerbation indtraf og om der var behov for indlæggelse på intensivt afsnit efterfølgende.

Meta-analysen tog patientdata fra 2 studier. Det første studie var REDUCE trail, et multicenter randomiseret kontrol non-inferioritet studie, der sammenlignede kortvarig (5 dages behandling) med en konventionel (14 dages) systemisk glukokortikoid behandling.

Det andet studie var CORTICO-COP trail (N = 318), et nationalt multicenter prospektivt studie, der undersøgte eosinophil-guided kortikosteroid treatment af KOL i akut eksacerbation

Inklusionskriterier var alle patienter indlagt inden for 24 timer med mindste alder på 40 år med lav FEV₁/FVC-ratio < 0,70 og med KOL i eksacerbation. Eksklusions kriterier var astma, allergi relateret til systemisk binyrebarkhormon, svære akutte eksacerbationer (AECOPD) med behov for indlæggelse på intensiv afdeling, meget psykiske syge, som ikke samarbejder, gravide/ammende og patienter der allerede var i behandling med binyrebarkhormon 10 dagligt.

I REDUCE trail (N = 314) var patienterne randomiseret til (a) 5 dage af 40 mg daglig prednisolon efterfølgende med 9 dages behandling med placebo eller (b) 14 dages behandling med 40 mg daglig systemisk prednisolon.

I CORTICO -COP trail fik alle patienter methylprednisolon 80 mg i dag 1 og efterfølgende enten (a) 37,5 mg af daglig prednisolon i 4 dage eller (b) prednisolon kun hvis blodets indhold af eosinophil var > 300 celler/mikroliter, de fleste af patienternes eosinophil var steget efter første dosis af prednisolon.

Udover binyrebarkhormon-behandling, fik alle patienter en kortvirkende beta-2 agonist og antikolinergica, ilt samt fysioterapeutisk behandling.

Primære resultat blev målt på dødelighed og udskrivelse fra hospitalet inden for 14 dage efter behandlingsophør. Der blev også analyseret efterfølgende på sekundære resultater, 1) hvor længe patienten har været indlagt på sygehus, 2) hvis patienten blev udskrevet til eget hjem inden for 30 dage. 3) alle mortalitetstilfælde inden for 6 måneder. 4) indlæggelse på intensiv afdeling 5) for nylig diagnosticeret med hypertension. Svagheden ved dette studie var at baseline demografiske data ikke var homogene. I CORTICO-COP trail, var den mediane alder højere end i det andet studie og her var der flere kvinder end mænd. Patienter fik mere antibiotika i CORTICO-COP trail end REDUCE trail.

Konklusionen var, at data ikke viser superioritet ved over 14 dages systemisk binyrebarkhormon behandling af patienter med KOL i eksacerbation. Patienter der fik 2 - 5 dages prednisolon behandling havde det bedre samt blev udskrevet hurtigere end dem, der fik behandling med prednisolon i 14 dage. Studiet har ikke haft mulighed for at påvise øget dødelighed og henviser til at yderligere studier er nødvendige for at komme det nærmere.

Extended Versus Short-Course Corticosteroid Taper Regimens in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in Critically Ill patients¹⁴

Teresa Poon, PharmD, Daryl Glick Paris, PharmD, BCCCP, Samuel L. Aitken, PharmD, BCPS (AQ-ID), Paru Patrawalla, MD, FCCP, Eric Bondarsky, MD, Jerry Altshuler, PharmD, BCPS, BCCCP

Studiet er et kohort studium fra 2017, november skrevet i USA. Metoden var at evaluere patienter med AECOPD (acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease) indlagt på intensiv

afdeling inden for 2 års periode. Patienter var opdelt til kort (≤ 5 dage) eller lang (> 5 dage) kortikosteroid kur med nedtrapning og observere om der forekommer behandlingssvigt, eller behov yderligere behandling med intubation, re-intubation eller non-invasiv mekanisk ventilation, indlæggelsesvarighed på sygehuset og bivirkninger.

417 patienter, som var indlagt på intensiv afdeling pga. akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom i studier perioden (januar 2014 til december 2016) og var behandlet med intravenøs methylpredisolon.

Patienter blev screenet og 266 blev ekskluderet fra studier (208 uden KOL-diagnose, 21 død før afslutning af behandling, 17 ophørt med behandling, 14 manglede journalføring og 6 stoppet med kortikosteroid behandling uden nedtrapning).

Inklusionskriterier var patienter over 18 år med KOL-diagnose og indlagt på intensiv afdeling med KOL i eksacerbation.

Alle patienter blev behandlet initialt med intravenøs methylpredisolon med dosis på ≥ 40 mg hver 6. timer og mindre end 240 mg dagligt.

Der var 151 patienter, som blev inkluderet i studiet, hvor 94 tog et forlænget udtrappingsregime, og 57 tog et kort nedtrappingsregime (≤ 5 dage). Behandling mislykkedes ved 3 patienter (genindlagt), som var i forlænget behandlingsgruppe ($P = 0,17$). Hospitalsindlæggelsen var 7 dage i kort nedtrappingsgruppen i forhold til 11 dage i forlænget nedtrappingsgruppe ($P = 0,0001$). Der var ikke nogen signifikant forskel på bivirkninger i de 2 grupper.

I dette studie konkluderer man, at der ikke var signifikant forskel i behandlingssvigt mellem det forlænget og det kort nedtrapping patientgrupper med KOL i eksacerbation. Resultater antyder at en kort-kur nedtrapping i alvorligt syge patienter med KOL i eksacerbation er associeret med nedsat periode af indlæggelse på sygehus og der var ikke øget risiko for behandlingssvigt.

Indsamlet data fra lægepersonale og XMO

Data fra lægepersonale

Oral prednisolon behandling opstartet af læger					
Varighed (dage)	3	5	7	10	14
Dosis 25 mg	0	0	0	0	0
Dosis 37,5 mg	1	11	9	6	0
Dosis 50 mg	0	0	0	0	0

Data fra XMO

46 patienter med KOL i eksacerbation, behandlet med tablet prednisolon 37,5 mg i 3-10 dage.

Ca. 1,5 måneds opfølgning viser indtil videre:

11 blev indlagt (behandlingssvigt)

1 blev genindlagt (behandlingssvigt)

34 havde ingen re-kontakt til sundhedsvæsenet.

Ud fra det samlede data fandt vi en klar tendens, således behandlede ældre læger KOL i eksacerbation tablet prednisolon 37,5 mg dagligt i 10 til 14 dage, hvor yngre læger iværksætter behandling med tablet prednisolon 37,5 mg daglig i 5 dage. Fraset en enkelt ældre læge som behandlede med tablet prednisolon 37,5 mg i 3 dage, og aftale om opfølgning herefter. Ud fra vores samlede data, valgte ingen læger at behandle med prednisolon 25 mg eller 50 mg. Overordnet set fulgte læger instrukser og vejledninger.

Diskussion

Som følge af vores systematiske gennemgang af de ovennævnte studier konstaterer vi, at systemisk anvendelse af glukokortikosteroider i behandlingen af KOL i eksacerbation har veldokumenteret gavnlig effekt for patienten i form af nedsættelse af risikoen for behandlingssvigt og tilbagefald, forkortelse af hospitalsindlæggelser og forbedring af lungefunktionen og dermed livskvaliteten. Data fra adskillige studier tyder dog på, at anvendelse af systemiske glukokortikosteroider har enten ikke statistisk signifikant indflydelse på dødeligheden eller kræver yderligere undersøgelser. Derudover er anvendelse af glukokortikosteroider i behandlingen af KOL i

eksacerbation forbundet med en større risiko for bivirkninger bl.a. hyperglykæmi og infektioner i forhold til placebogruppen ved langvarig behandling og høje doser.

Desuden tyder ovenstående studier på, at behandlingen af KOL i eksacerbation med lave doser glukokortikosteroider (< 40 mg prednisolon) er mere effektiv med henblik på forkortelse af hospitalsindlæggelser og er lige så effektiv mod behandlingssvigt og forbedring af lungefunktion i forhold til moderate og høje doser af glukokortikosteroider. Dog er behandlingen med højere doser er forbundet med en større risiko for hyperglykæmi. Derved kan vi fastholde, at anvendelse af lavere doser prednisolon under 40 mg er sufficient og sikker behandling af KOL eksacerbation.

I JAE walter studiet havde deltagerne svær og meget svær KOL. Mild eller let KOL blev ej undersøgt. De fleste af patienterne var mænd. Der blev ikke foretaget spirometri og blodgasværdier efter 5 dages behandling, da patienterne her var i klinisk bedring.

På baggrund af Leuppi et al og Sayiner et al studie, som har præciseret den mest hensigtsmæssige behandlingsvarighed og beskriver at kortvarig (5-dages) behandling med glukokortikosteroid er lige så effektiv, som langvarig (14-dages) og er forbundet med samme risiko for bivirkninger, dvs. 5-dages behandling er tilstrækkelig for behandlingen af KOL i eksacerbation. I dette studium fandt man, at behandlingen, som varer kortere end 5 dage, er mindre effektiv og er forbundet med større risiko for behandlingssvigt og tilbagefald. Således var der var ikke signifikant forskel mellem forbedring af symptomer, men signifikant nedsat glukokortikosteroid eksponering ved 5-dages kur.

Svagheden i studierne er, at patienterne fik antibiotika samt langtidsvirkende Beta-2-agonist og inhaleret glukokortikosteroid, og dette strider imod retningslinjer, dvs. patienterne muligvis blev muligvis overbehandlet, men det kan give en bias i studiet.

I metaanalysestudiet (Sivapalan et al) har man randomiseret patienter til 2 grupper. Den første gruppe fik 2-5 dage glukokortikosteroid behandling og opnåede bedre livskvalitet, og hurtigere udskrivelse i forhold til den anden gruppe, der blev behandlet med 14 dages glukokortikosteroid. Men der var ikke statistisk signifikant forskel mellem de 2 grupper i forhold til indlæggelse på intensiv afdeling eller øget dødelighed.

Styrken af dette studie var det store antal af patienter, der alle var randomiseret i forhold til glukokortikosteroid regime og ikke i forhold til sygdommens sværhedsgrad.

Kohorte studie viser, at en kort varende kur på 5 dage med glukokortikosteroid

nedtrappingsbehandling i patienter med KOL i eksacerbation er forbundet med kortere hospitalsindlæggelse og nedsat glukokortikosteroid eksponering uden øget risiko for behandlingssvigt.

De data vi selv indsamlede, for at få et klinisk indblik i, hvordan behandlingen foregår i praksis, gav et billede af, at ældre læger har en tendens til at ordinere en længerevarende behandling (7-10 dage), mens yngre læger generelt ordinerer et korterevarende behandlingsforløb med prednisolon (3-5 dage). Ud fra vores samlet data, valgte ingen læger at behandle med prednisolon 25 mg eller 50 mg. Dette kan have noget at gøre med, at nyere forskning viser, at et korterevarende forløb er tilstrækkeligt og er associeret med kortere indlæggelse og færre bivirkninger.

Konklusion

Ud fra de gennemgåede studier kan vi konkludere, at systemisk anvendelse af glukokortikosteroider i behandlingen af KOL i eksacerbation har veldokumenteret gavnlig effekt, dog er det forbundet med en større risiko for bivirkninger som hyperglykæmi og infektioner. Desuden kan vi fastholde anvendelse af lave doser af glukokortikosteroider, da det er forbundet med høj effektivitet og lav bivirkningsrisiko og kan rekommanderes til behandlingen af KOL i eksacerbation. Eftersom en kortvarig (5-dages) behandling med glukokortikosteroid er lige så effektiv, som langvarig (14 dages) behandling og er forbundet med samme risiko for bivirkninger, konkluderer vi, at 5-dages behandling i den lave dosis på glukokortikosteroid 30 mg - 40 mg behandling er sufficient og kan rekommanderes. Dette stemmer også overens med nationale retningslinjer.

Referencer

1. <https://thorax.bmj.com/content/65/6/465>

Edwin R Chilvers, David A Lomas (Editorial, 2010)

2. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/lunger/tilstande-og-sygdomme/obstruktive-lungesygdomme/kol/>

3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8239251/>

Dimitrios T. Boumpas, MD, George P. Chrousos, MD, Ronald L. Wilder, MD, PhD, Thomas R. Cupps, MD, and James E. Balow, MD (Review, 1993)

4. <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/sundhedsoplysning/medicininformationer/laegemidler/binyrebarkhormoner/>

5. <https://www.lunge.dk/kol/viden-fakta-om-kol>

6. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/-/media/Udgivelser/2017/Anbefalinger-for-tv%C3%A6rsektorielle-forl%C3%B8b-for-mennesker-med-KOL.ashx>

7. <https://www.lunge.dk/kol/viden-kol-og-rygning-er-det-en-god-cocktail>

8. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/lunger/tilstande-og-sygdomme/obstruktive-lungesygdomme/kol/>

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/undersogelser-og-proever/klinisk-biokemi/blodproever/alfa1-antitrypsin/>

Artikler/studier

9. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, Review (2018)

JAE Walters, Daniel J Tan, Clinton J White, Richard Wood-Baker

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD006897.

Studie fra 2011, opdateret i 2014 og 2018.

2011: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975757/>

2014: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25491891/>

2018: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29553157/>

10. Efficacy and Safety of Different Doses of Systemic Corticosteroids in COPD Exacerbation 2020, meta-analyse (2020).

Xiaofeng Pu, Liang Liu, Bimin Feng, Maolin Wang, Limei Dong, Zhengji Zhang, Qingze Fan, Ying Li, Guojun Wang

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33051255/>

11. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, Review (2014)

J Andrew Woods, James S Wheeler, Christopher K Finch, Nathan A Pinner

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24833897/>

3,1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD*. Version 1.2. New York: American Thoracic Society; 2004 (updated 2005). Tilgængelig via <http://www.thoracic.org/go/copd>

3,2. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Suissa S, Dell'aniello S, Ernst P. *Thorax*. 2012;67:957–963.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22684094/>

12. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Jörg D. Leuppi, MD, PhD; Philipp Schuetz, MD; Roland Bingisser, MD; et al.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1688035>

13. Effect of different corticosteroid regimes for hospitalized patients with exacerbated COPD: pooled analysis of individual participant data from the REDUCE and CORTICO-COP trials

Pradeesh Sivapalan, Jonas Rutishauser, Charlotte Suppli Ulrik, Jörg D. Leuppi, Lars Pedersen, Beat Mueller, Josefin Eklöf, Tor Biering-Sørensen, Vibeke Gottlieb, Karin Armbruster, Julie Janner, Mia Moberg, Therese S. Lapperre, Thyge L. Nielsen, Andrea Browatzki, Alexander Mathioudakis, Jørgen Vestbo, Philipp Schüetz & Jens-Ulrik Jensen.

<https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-021-01745-5>

14. Extended Versus Short-Course Corticosteroid Taper Regimens in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in Critically Ill patients

Teresa Poon, PharmD, Daryl Glick Paris, PharmD, BCCCP, Samuel L. Aitken, PharmD, BCPS (AQ-ID), Paru Patrawalla, MD, FCCP, Eric Bondarsky, MD, Jerry Altshuler, PharmD, BCPS, BCCCP.

https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066617741470?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

Øvrige kilder

www.pubmed.gov

www.pri.rn.dk (Region Nordjylland, politikker, retningslinjer og instrukser)

www.lægehåndbogen.dk

www.sundhed.dk

www.e-dok.rm.dk (Region Midjylland, elektronisk dokumentstyringssystem med politikker, retningslinjer og instrukser)

www.lungemedicin.dk (Dansk Lungemedicinsk Selskab)

www.lunge.dk (Lungeforeningen)

KOL forløb i almen praksis:

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/klinikpersonale/sygdomme/kol-forloeb-i-almen-praksis/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3890440/>

Gary N. Asher, MD, Anne Mounsey, MD (2014).

Anbefaling til 5 dages kortikosteroid behandling for almen praktiserende læger i USA, baseret på artikler fra bl.a. JAE Walters et al, Leuppi et al, Niewohner et al og GOLD guidelines.

www.UpToDate.com

www.goldcopd.org Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD guidelines)

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766866> (forsidebillede)

<https://www.genengnews.com/news/early-lung-development-linked-to-copd-susceptibility-among-smokers-and-non-smokers/> (forsidebillede)

[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) WHO