

**KOLS, et litteraturstudie med hovedvekt på etiologi,
patofysiologi, komorbiditeter, behandling og
samfunnsmedisin.**

**MED-3950 5.-årsoppgave – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i
Tromsø**

Forfatter: Christian Hansen MK08

Veilder: Ulf Aasebø

02.06.13 Tromsø

Indeks:

- Side 1: Forside
- Side 2: Indeks
- Side 3: Resymé og Metode
- Side 3-10: Etiologi
- Side 10-16: Patofysiologi
- Side 17-26: Komorbiditeter
- Side 26-33: Behandling
- Side 33-35: Samfunnsmedisin
- Side 35-36: Diskusjon
- Side 36-43: Kilder

Resymé

Dette er som tittel sier et litteraturstudie om KOLS med hensikt å belyse temaene etiologi, patofysiologi, komorbiditeter, behandling og samfunnsmedisinske aspekter i forhold til sykdommen, basert på litteratursøk. Formålet med oppgaven er å få en oversikt og fordypet innsikt i temaene, samt å sette seg litt grundigere inn i hva det forskes på og hvilke teorier som eksisterer innenfor hvert av temaene. KOLS er en viktig sykdom med høy morbiditet og mortalitet mye på grunn av komorbiditeter, som ikke vies for liten plass i dagens samfunn hvor kreft, hjerte-karsykdommer og livstilssykdommer i stor grad dominerer.

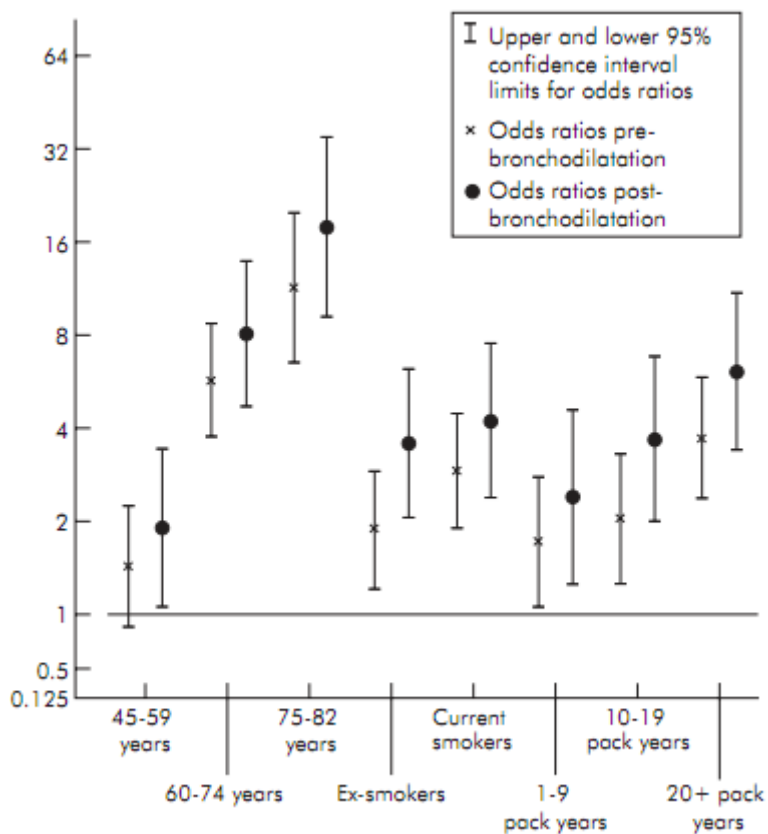
Metode

Litteratursøket ble gjort ved hjelp av søkemotoren til Endnote X6 i Windows 8 som benytter seg av pubmed, Ebsco og web of science som databaser, men grunnet noe ujevne resultat ved bruk av programmet ble det også brukt direkte søk i pubmed. Det ble i hovedsak benyttet «COPD», «chronic obstructive pulmonary disease» og «chronic bronchitis» som MESH søk, krysset med: ethiology, pathology, pathofysiology, comorbidities, treatment, morbidity, mortality, cost, incidence, prevalence. Artikler ble så lest gjennom og selektert ut fra relevans i forhold til oppgavens problemstilling.

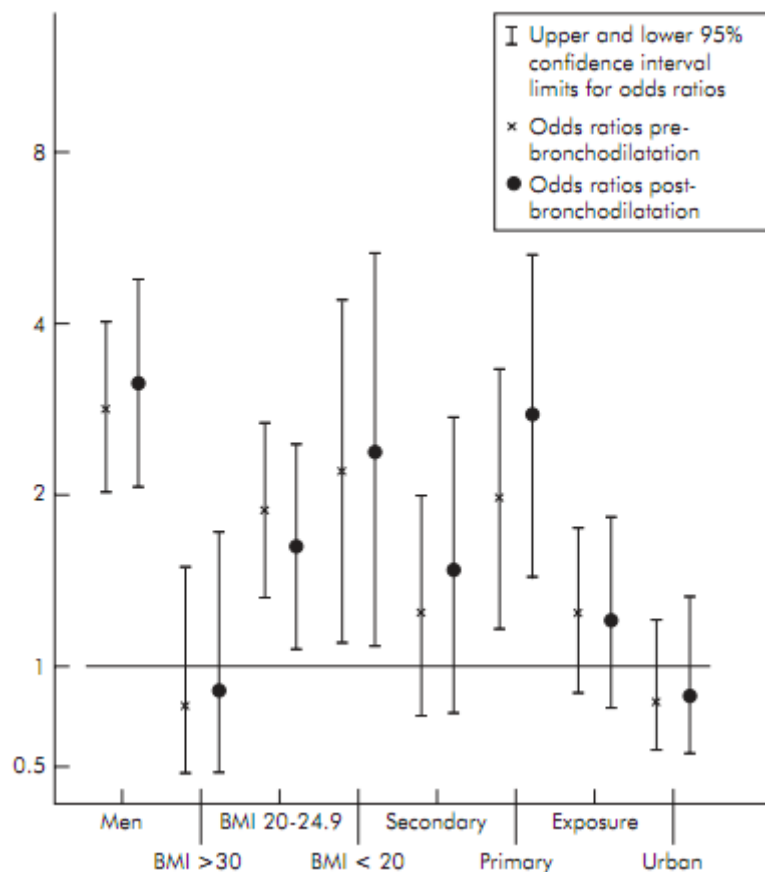
Etiologi

KOLS er en kronisk progredierende ikke-reversibel sykdom karakterisert av nedsatt respiratorisk funksjon, fysisk aktivitet og helse. Denne tilstanden kan så bli forverret av sykdomsepisoder av varierende frekvens og alvorlighetsgrad, både mellom pasienter men også for hver enkelt pasient, som påvirker hver enkelts livskvalitet, morbiditet og mortalitet. Disse episodene kalles eksaserbasjoner og fører ofte til innleggelse på sykehus for behandling, noe som fører til økt dødelighet for pasienten og gir store kostnader for helsevesenet. Det å definere en hendelse som en eksaserbasjon er vanskelig, da det oftest ikke følger en mal av symptomer, men i Norge har helsedirektoratet kommet til at en eksaserbasjon skal innebære en økning av tungpusthet med hoste, oppspytt med eller uten farge og/eller andre symptomer på ØLI eller NLI, det vil si; tett nese, snue, piping fra brystet og lignende(1).

Årsaken til at man utvikler KOLS er anerkjent og er i stor grad røyking, men det er ikke bare røyk som kan gi KOLS. De viktigste risikofaktorene for å utvikle KOLS har blitt studert og sett på i blant annet et norsk studie fra Hordaland(2). I dette studie tok de for seg en randomisert populasjonsgruppe på 2235 personer og så på hvor stor andel av befolkningsgruppen som hadde KOLS i henhold til GOLD standard, og hvilke risikofaktorer som kunne tilskrives denne befolkningsgruppen, basert på et oppfølgingsstudie fra et tidligere stort studie i Hordaland hvor de gjennomførte en spørreundersøkelse med tanke på respiratoriske symptomer og sykdommer, jobbavhengige påvirkninger av støv, kjemikalier og gass, utdanningsnivå og røykevaner, for senere å vurdere om disse kunne være risikofaktorer for utvikling av KOLS. Det ble målt karbonmonoksidnivåer i blodet (HbCO), og pasientgruppene ble inndelt etter om de bodde i en by eller på et mindre tettsted. Deretter ble spirometri utført og analyser gjort på resultatet i forhold til de ulike potensielle risikofaktorene tidligere nevnt.



Figur 1 Figuren viser Odds ratio (OR) og konfidensintervallbredde 95%KI for KOLS(GOLD definert) før bronkodilatasjon* og etter bronkodilatasjon•, data sammenliknet med: 26-44 år, aldri røykt og 0 pack years. Justert i forhold til hverandre og i forhold til kjønn, BMI, utdanning, yrkeseksposisjon og bo-område. (Figur hentet fra originalartikkel (2))



Figur 2: Figuren viser Odds Ratio (OR) og konfidensintervallbredde 95%KI for KOLS(GOLD definert) før bronkodilatasjon* og etter bronkodilatasjon•, data sammenliknet med: kvinner, BMI 25-29, universitetsutdannelse, ingen yrkeseksposisjon, å bo i tynt befolket område. Alle data justert i forhold til hverandre og i forhold til alder og røyking. (Figur hentet fra originalartikkel (2).)

Ut fra dette studiet kunne man si at de viktigste risikofaktorene for å utvikle KOLS er høy alder, kjønn (menn hadde 3.3 ganger høyere odds for å utvikle COPD enn kvinner, justert for alder, BMI, røyking, utdanning, yrke og bo-område), lav utdanning, BMI mellom 25 og 30, yrkesrelatert påvirkning og det å bo i rurale strøk. Ifølge studiet kunne 68% av KOLS-tilfellene tilskrives røyking men mindre enn 6% kunne tilskrives yrkesrelatert eksposisjon. Disse funnene av risikofaktorer støttes generelt blant fagfolk og forskere innenfor feltet(3-6), men røyking er av alle sett på som den største årsaken til utvikling av KOLS i vesten.

Bruk av biomasse som brensel har vist seg i flere studier å ha sammenheng med utvikling av KOLS. Et studie fra rurale strøk i Kina tok for seg en gruppe bosatt i urbane strøk og en gruppe bosatt i rurale strøk hvor de i større grad bruker biomasse som brensel (88% sammenliknet med 0.7%), for å sammenligne gruppene med tanke på KOLS utvikling.

Studieanalyser viste en signifikant sammenheng mellom KOLS og det å bli utsatt for røyk fra brennende biomateriale, justert for viktige variable, og kunne dermed slå fast at det er en sannsynlig sammenheng mellom bruk av biomasse brensel i utviklingsland og rurale strøk og utvikling av KOLS (7). Et metastudie på temaet med 15 studier støtter disse funnene, med en odds ratio for å utvikle KOLS når man har blitt utsatt for røyk fra biomasse-brensel på 2.44 (1,9-3,33 95% KI), relativt til personer ikke utsatt for røyken(8).

En annen årsak til at pasienter utvikler KOLS er gener og arv. Alvorlig α_1 -Antitrypsin mangel er en anerkjent årsak til utvikling av lungesykdom og KOLS(9), men flere studier har sett på andre mulige gener som kan knyttes til utviklingen av sykdommen, blant annet et norsk studie fra 2010(10). Der tok de for seg 257 polymorfismer av 16 gener som tidligere har blitt rapportert å ha tilknytning til utvikling av KOLS og sammenlignet forekomsten blant 953 case pasienter med KOLS og 956 kontroll pasienter uten KOLS. Det ble iløpet av studiet funnet en signifikant sammenheng mellom genene STAT1 ($p < 0.05$), NFKB1/SIRT2($p < 0.05$) og GC($p < 0.05$)- genene med KOLS-relaterte fenotyper. STAT1 er antatt å ha en sammenheng med CD8⁺T-celler uttrykk og produksjon av CXCL10 og IFN- γ , men rollen i KOLS er ikke kartlagt, NFKB1 er antatt å påvirke NF- κ B, SIRT2 blir sett på i sammenheng med nedbrytning av α -tubulin og emfysem, mens GC koder for vitamin-D- bindende protein, og spiller uklar rolle i sykdomsbildet(10).

Et annet studie tok for seg et GWAS (genome wide association study) basert på en case-control kohorte fra bergen, hvor de tok ut de 100 SNP'ene (Single Nucleotide Polymorfism) med lavest p-verdi og evaluerte de opp mot et annet studiedatabase, ICGN (international COPD genetics network). De polymorfismene som der viste størst repliserbarhet ble så utforsket i en gruppe på 389 emfysem-pasienter, 949 KOLS pasienter og 472 kontroller for så å se hvilke SNP'er som kunne vise seg å være knyttet til KOLS og/eller emfysem. Resultatet av forskningen viste at 2 SNP'er på en CHRNA(3/5)-receptor gen kunne knyttes direkte opp mot gruppene med KOLS og emfysem med kombinerte p-verdier på 1.48×10^{-10} og 5.74×10^{-10} , statistisk signifikant. Det ene genet (rs8034191) viste en tilskrivbar risiko for KOLS på 12.2%. (11)

Et gen som går igjen ved litteratursøk om KOLS og gener er SERPINE2. Genet koder for et 44-kD thrombin og urokinase inhibitor og er de viktigste regulatoren til α -thrombin. Dets

sammenheng til KOLS er omdiskutert og jeg fant 2 artikler som støtter at SNP i SERPINE2 genen kan være en del av årsaken til KOLS(12, 13), og 1 som ikke finner denne sammenheng(14). I det ene studiet(13) tok de for seg 973 case-pasienter med KOLS og 956 kontroller uten KOLS, 25 SNP'er i SERPINE2 genen ble genotypet i gruppene og resultatet analysert. Seks SNP'er ble funnet som demonstrerte statistisk signifikans ovenfor utvikling av KOLS, 5 av de hadde p-verdi ($0.0016 \leq p \leq 0.033$) og en hadde $p=0.0016$ og viste signifikans etter bonferroni-korreksjon ($P=0.04$). Dette studiet viser altså en klar sammenheng mellom mutasjoner i SERPINE2 genen og pasienter med KOLS. Et annet studie viste en sammenheng mellom SNP i SERPINE2 genen og utvikling av emfysem (12), mens et tredje ikke kunne finne statistisk signifikante verdier som kan støtte teorien. (14)

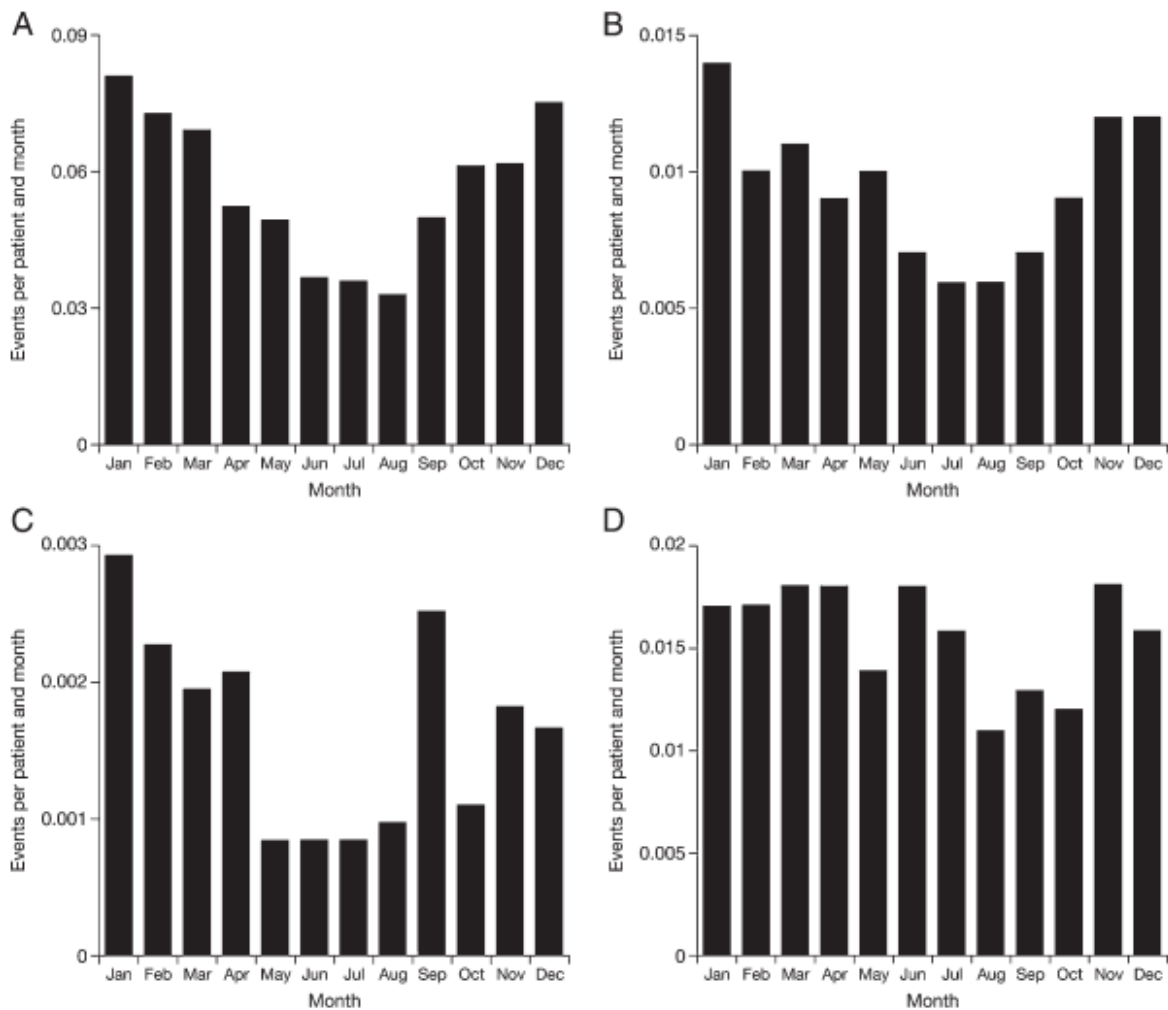
Eksaserbasjoner

Nøytrofile granulocytter produserer blant annet proteinaser(elastase) som fører til betennelsesprosesser og bryter ned vevet i lungene, og gir emfysem, mucushyperplasi og hypersekresjon, bestanddelene av KOLS. (15) Det er antatt at det finnes en balanse mellom proinflammatoriske(elastase) og antiinflammatoriske (α_1 -antitrypsin) proteinaser hos pasienter med stabil KOLS som holder sykdommen stabil, og at en infeksjon eller ytre påvirkning kan sette igang en inflammatorisk kaskade som gjør at betennelsestilstanden forverres og vi får en eksaserbasjon.

Årsakene til akutte eksaserbasjoner av KOLS er antatt å være hovedsakelig respiratoriske infeksjoner, men også til dels miljøpåvirkning avhengig av klima og arbeid, og en del av tilfellene har ukjent etiologi. Studier av bronkoskopiprøver viser en sammenheng mellom bakterier og eksaserbasjoner i 30% av sputumkulturer, og 50% i kulturer av bronkoskopiprøver, men positive prøver ses også hos pasienter med stabil KOLS hjemme, noe som gjør at man ikke helt sikkert kan si at bakterien forårsaker eksaserbasjon, men bakteriene er signifikant mer tilstede ved eksaserbasjoner enn ved stabil KOLS. Det er en diskusjon om hvorvidt bakteriene koloniserer lungene som resultat av progredierende KOLS som har ført til nedsatt mucociliær transport av slim og dermed nedsatt forsvar, eller om bakteriene er årsak til den progredierende KOLS-utviklingen. De vanligste bakterierene er Haemophilus Influenzae, Streptococcus pneumoniae, M. Catarrhalis, H. Parainfluenzae og P. Aeruginosa(16-21). Blant virus er det de vanlige luftveispatogene virus som gjelder, dvs

rhinovirus, RS-virus, parainfluenza-virus og adenovirus. Virale infeksjoner spiller en uklar rolle når det gjelder eksaserbasjoner, hvor noen studier mener de er årsaken til eksaserbasjoner og innleggelser (22), andre finner den samme risikoen for å utvikle lungesykdom blant friske og syke utsatt for virus (23). I et stort studie så de på virusinfeksjoner som årsak til eksaserbasjoner og fant at det ga oftere og mer alvorlige eksaserbasjoner hos pasienter med KOLS enn hos friske, og at det kunne føre til kronisk infeksjon av agenset(24). Man kan dermed ikke sikkert konkludere med at virus er årsaken til eksaserbasjoner, men man kan anta at det spiller en rolle av usikker betydning.

Eksaserbasjoner hos pasienter med KOLS har vist tendenser til sesongvariasjon med toppen om vinteren med flere eksaserbasjoner og færre eksaserbasjoner om sommeren. Et dobbelt blindet studie med 7376 pasienter fra europa bekreftet dette bildet ved at det gjennom studiet ble påvist at man hadde OR 2.16 for å få eksaserbasjoner om vinteren i forhold til sommeren, justert for alder, kjønn, alvorlighetsgrad, røykestatus, BMI og medikamentbruk(25). Gjennomsnittlig månedlig eksaserbasjonsrate iløpet av vinteren var på 7.63/100 pasientmnd, mens det iløpet av sommeren var 3.53/100 pasientmnd, med topp i januar og bunn i august. Alvorlige eksaserbasjoner viste samme mønster med 1.20/100 pasientmnd om vinteren og 0.63/100 pasientmnd om sommeren, noe som gir en OR på 1.89. Mortaliteten følger samme mønster hvorav 142 dødsfall, fant 49(34.5%) sted iløpet av vinteren, mens 19 (13.4%) skjedde iløpet av sommeren.



Figur 3 viser A: eksaserbasjonsrate. B: alvorlige eksaserbasjoner. C: Mortalitet. D: Frafall. (Figur hentet fra originalartikkel(25).)

Det kom i tillegg frem at sekundære eksaserbasjoner oppstod 1 mnd tidligere hos pasienter iløpet av vinteren, enn det gjorde om sommeren. Andelen pasienter som ble innlagt på sykehus for behandling var konstant og uavhengig av årstid. Ingen kofaktorer hadde påvirkning på resultatet blant undergruppene for alder, kjønn, BMI, røyk mm. Studiet så også på om det fantes en sammenheng mellom AH1N1 og økte eksaserbasjoner eller mortalitetsrater, noe de ikke kunne vise, faktisk kunne man se en generelt lavere eksaserbasjonsrate enn før fra 0.84/pasientår før AH1N1 til 0.52/pasientår iløpet av pandemien.

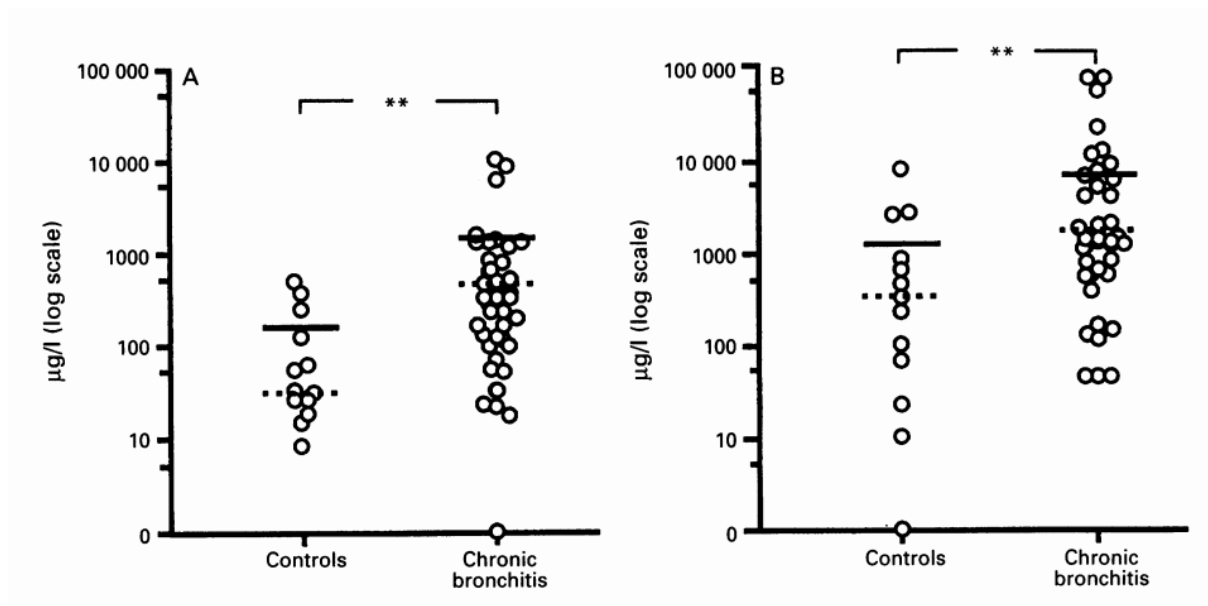
Dette studiet støtter teorien om en sesongavhengig eksaserbasjonsøkning som trolig følger tendensen til virale ØLI, samt fysiologiske effekter av kaldere klima og vær. Det blir også postulert teorier om at redusert vitamin D iløpet av vinterhalvåret kan påvirke patogenesen i

eksaserbasjoner, og at det dermed er mangel på sollys, men det mangler gode studier som beskriver dette temaet(25). Andre studier rundt det samme temaet bekrefter funnene, der man ser en dobling av antall eksaserbasjoner og flere innleggelser på grunn av disse, iløpet av vinterhalvåret(26).

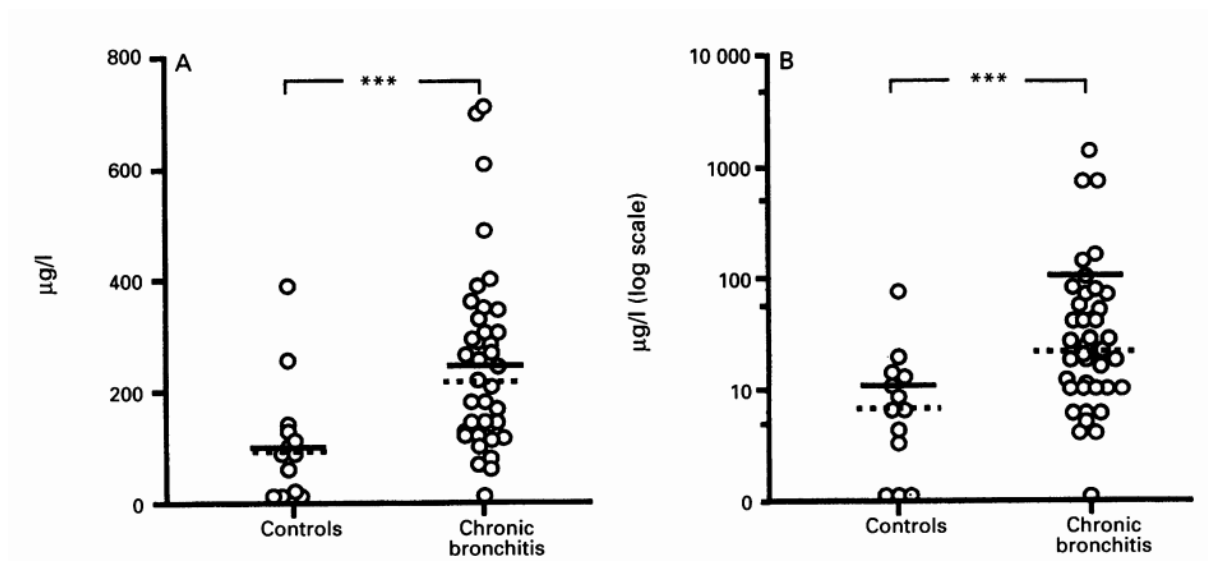
Patofysiologi

KOLS er en omfattende sykdom i luftveiene hvor det foreligger ofte en kronisk bronkitt til grunn, med mer eller mindre grad av emfysem.

For å se på den bronkiale inflammasjonsprosessen ble det gjort et studie der man bronkoskoperte 42 pasienter med kronisk bronkitt, og 13 friske kontroller som aldri hadde røykt, hvorav 23 av pasientene hadde ikke-obstruktiv kronisk bronkitt, mens 19 hadde kronisk bronkitt og KOLS. Alle de 42 pasientene røykte. Atten hadde tilbakevendende eksaserbasjoner mens 24 ikke hadde dette. Man utførte bronkial alveolar lavage (BAL) med tanke på å vurdere nivå av myeloperoxidase(MPO), produkt av aktiverte neutrofile granulocytter, og kjemotaktisk interleukin-8 (IL-8), i tillegg til eosinofilt kationisk protein (ECP), tryptase, hyaluron og IL-6. Prøvene ble så analysert og kjørt gjennom en Mann-Whitney U test og man fikk til resultat at pasienter med kronisk bronkitt hadde signifikant høyere verdier av MPO ($p<0.01$), IL-8($p<0.01$), hyaluronan($p<0.001$) og ECP ($p<0.001$) enn kontrollgruppene. Tryptase og IL-6 gav ikke signifikant utslag.



Figur 4 A: nivå av MPO i bronkial lavage væske i kontrollene sammenlignet med pasienter med kronisk bronkitt. B: nivå av IL-8 i bronkial lavage væske i kontrollene sammenlignet med pasienter med kronisk bronkitt. Dataene er presentert på en logaritmisk skala. ** $p < 0.01$. (Figur hentet fra originalartikkel (27))



Figur 5 A: nivå av hyaluronan i bronkial lavage væske i kontrollene sammenlignet med pasientene med kronisk bronkitt. B: nivå av ECP i bronkial lavage væske i kontrollene sammenlignet med pasientene med kronisk bronkitt. Dataene er presentert på en logaritmisk skala. *** $p < 0.001$. (Figur hentet fra originalartikkel (27).)

| Subjects | MPO ($\mu\text{g/l}$) | IL-8 ($\mu\text{g/l}$) | HA ($\mu\text{g/l}$) | ECP ($\mu\text{g/l}$) | Tryptase (units/l) | Albumin ($\mu\text{g/l}$) |
|---|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| A Healthy controls | 125 (36) | 1216 (360) | 107 (92) | 12 (6) | 4 (4) | 50 (38) |
| B(1a) Non-obstructive chronic bronchitis | 1028 (280) | 5649 (1108) | 208 (144) | 60 (20) | 6.7 (4) | 96 (76) |
| B(1b) Chronic bronchitis with COPD | 1263** (400) | 10733 (1088) | 295** (260) | 146** (26) | 7.5 (4) | 90 (72) |
| B(2a) Chronic bronchitis without exacerbations | 801** (400) | 6465 (1120) | 190* (157) | 99** (24) | 5.0 (3) | 76 (65) |
| B(2b) Chronic bronchitis with exacerbations | 1506 (220) | 9877 (1086) | 318** (288) | 100** (21) | 9.7 (4) | 117 (120) |

MPO = myeloperoxidase; IL-8 = interleukin-8; HA = hyaluronan; ECP = eosinophil cationic protein.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ v controls (Mann-Whitney U test with Bonferroni's correction for multiple comparisons).

Figur 6: Gjennomsnittlig nivå av inflammatoriske markører i kontroller sammenlignet med 4 subgrupper av pasienter med kronisk bronkitt. * $p > 0.05$, ** $p < 0.01$. (Figur hentet fra originalartikkel (27).)

Man ser signifikant økt aktivitet av neutrofile granulocytter, målt indirekte via de inflammatoriske markørkene, og kan dermed anta at de spiller en viktig rolle i sykdomsprosessen vi ser ved kronisk bronkitt og KOLS.(27)

I tillegg til at neutrofile granulocytter er vist å spille en rolle i sykdomsutviklingen, har man sett via studier at makrofager også kan spille en rolle. TNF-alfa (tumor nekrose faktor alfa) er et cytokin involvert i inflammasjonsprosess og produsert av makrofager. I et dyrestudie slo de ut TNF-alfa-reseptorer hos en gruppe mus, og lot det være intakt hos en kontrollgruppe, for så å se på hvordan røykpåvirkning økte inflammatoriske parametre hos de 2 gruppene. Man fant en økt mengde neutrofiler, makrofager, desmosiner og hydroksyproliner (de 2 siste som resultat av elastin og kollagen nedbrytning, hhv) hos kontrollmusene med intakte TNF-alfa-reseptorer ved lavage, mens man fant ikke forhøyede verdier hos musene som hadde fått reseptoren slått ut. Dette kan tyde på at TNF-alfa, og dermed makrofager, spiller en rolle i røykinduserte inflammatoriske responser i lungevevet og utviklingen av emfysem (28). Dette støttes av noen studier (29), mens andre studier taler imidlertid imot at TNF-alfa spiller en rolle i sykdomsprosessen, da de ikke har funnet noen sammenheng (30), og hele temaet er litt oppe til diskusjon uten noen generell konsensus. Et meta-studie utført på temaet fant sammenheng mellom TNF-alfa og KOLS blant folk fra Asia, men ikke blant kaukasiere (31), noe som videre forer til diskusjon og ytterligere studier. Vi kan anta at det kan spille en rolle, men klarer ikke finne reproducerbar samstemt data til å støtte teorien.

Et annet studie tok for seg den neutrofile aktiviteten i sammenheng med røyking og α_1 -antitrypsin-mangel, de mente det ville være interessant å se på neutrofil aktivitet hos pasienter med kronisk bronkitt og hvordan røyking og α_1 -antitrypsin-mangel påvirker bildet. I studiet så man på luftveisinflammasjon hos røykere, tidligere røykere og pasienter med α_1 -antitrypsin-mangel (phenotype PiZ), med kronisk bronkitt, ved at de sammenlignet sputumnivå av IL-8, Leukotrien B₄, myeloperoksidase som markører for neutrofil tilstrømming, og neutrofil elastase aktivitet og α_1 -antitrypsin og leukoproteasehemmer i serum som markør for neutrofil aktivitet, for deretter å måle α_1 -antitrypsin i serum som mål på lekkasje og dermed celle og vevsskade. Åttien pasienter med kronisk bronkitt ble innlemmet i studiet, med en FEV1 < 70% av forventet, hvorav 42 (22 røykere og 20 tidligere røykere) hadde normale nivåer av α_1 -antitrypsin, mens 39 pasienter hadde α_1 -antitrypsin-mangel. De ble fulgt, minst 8 uker etter siste eksaserbasjon og i et klinisk stabilt stadie, uten å ha mottatt steroid eller antibiotikabehandling i forløpet. Sputum og venøst blod ble samlet inn og analysert og en Mann-Whitney U-test med p < 0,05 som signifikant. Etter analysene hadde man funnet at ikke-røykere hadde reduserte nivåer av IL-8 (p < 0.05) i forhold til røykere, samt reduserte myeloperoksidase-nivåer, dog ikke statistisk signifikant (p = 0.06), noe som peker mot at røyking kan ha en proinflammatorisk effekt på luftveiene, ved at de øker stimuleringen av neutrofile og dermed betennelsesprosessen. Pasientene med α_1 -antitrypsin-mangel hadde forøket nivå av leukotrien-B₄ (p < 0.005), myeloperoksidase (p < 0.001), neutrofil elastase aktivitet (p < 0.01), noe som taler for α_1 -antitrypsin sin rolle som antiinflammatorisk mediator i sykdomsbildet, og hvordan mangel på denne vil kunne bidra til utvikling av lungesykdommer, her KOLS. (32)

| | COB | COB | | PiZ α_1 ATD |
|----------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|--------------------|
| | | Current | Exsmokers | |
| n | 42 | 22 | 20 | 39 |
| MPO units·mL ⁻¹ | 0.2 (0.1–0.4)**** | 0.3 (0.1–0.5)**** | 0.1 (0.1–0.3)**** | 0.6 (0.3–2.2) |
| Elastase μ M | 0 (0–0.04)** | 0 (0–0.04)* | 0 (0–0.04)* | 0.02 (0.01–0.04) |
| IL-8 nM | 4.7 (1.3–12.2) | 8.8 (3.5–15.5) [#] | 2.0 (1.0–9.5) | 4.6 (1.8–13.9) |
| LTB ₄ nM | 6.0 (2.4–10.0)*** | 5.9 (2.1–9.8)* | 6.6 (2.4–11.1)* | 10.4 (5.2–27.7) |
| SLPI μ M | 2.4 (1.6–5.3)* | 2.0 (1.0–2.8) | 2.7 (1.5–5.9)* | 2.0 (0.6–3.8) |
| α_1 AT ratio % | 0.7 (0.5–1.1)**** | 0.9 (0.5–2.9)**** | 0.6 (0.5–0.7)* | 2.0 (1.0–3.1) |
| α_1 AT μ M | 0.17 (0.13–0.34)**** | 0.24 (0.13–0.86)**** | 0.17 (0.13–0.24)**** | 0.11 (0.04–0.14) |

Figur 7 Data for alle pasienter med kronisk obstruktiv bronkitt (COB), delt inn i tidligere røykere og røykere, og de med α_1 -antitrypsin mangel, type PiZ. Verdiene er presentert som medianer med interkvartil-bredde i parentes. Signifikant forskjell mellom COB-gruppene og PiZ-gruppen er som følger: *: P < 0.05; **: p < 0.01; ***: p < 0.005; ****: p < 0.001. Signifikant forskjell mellom røykere og

tidligere røykere #:p<0.05. MPO: myeloperoxidase, IL-8: interleukin-8, LTB₄: leukotriene B₄, SLPI: sekretorisk leukoproteasehemmer. (Figur hentet fra originalartikkel (32).)

Sigarettrøyk

Patofysiologien bak hvordan sigaretttrøyk fører til økt forekomst av KOLS er det gjort flere studier på, men det spesifikke man kommer til er at sigaretttrøyk er antatt å ha en proinflammatorisk effekt ved at det induserer til økt utskillelsen av IL-8 som er et neutrofil kjemotaksisk protein, som dermed øker tilstrømmingen av neutrofile granulocytter til lungene som der danner en kronisk betennelsestilstand med inflammerte og hypertrofierte slimhinner som gir lufveisobstruksjon og økt slimdannelse, i tillegg til at de neutrofile granulocytterne skiller ut MMP og elastaser(proteaser) som bryter ned vev og bidrar til reduksjon i elastic recoil og dannelse av emfysem, samt den klassiske dynamiske luftveiskollapsen man ser hos pasienter med KOLS (33-36). Studier har vist hvordan man ved å beskytte elastiske fibre mot elastase og MMP får redusert emfysemdannelse(37, 38), noe som plasserer sigaretttrøykens økt elastase produksjon sentralt i sykdomsbildet.

Yrkespåvirkning

Yrkespåvirkning har vist å gi økt sjanse for å utvikle KOLS. I et norsk studie viste de at 5-20% av respiratoriske symptomer og 14.4% av astma-insidens kunne tilskrives støv fra arbeidsplass, uavhengig av røyk og andre viktige årsaker til utvikling av KOLS(39). Man har sett på hvordan støvpartikler kan virke som antigen og lage allergiske reaksjoner (40), hvordan asbest kan redusere lungefunksjonen(41) og man i dagliglivet såvel som arbeidslivet kan bli utsatt for røyk fra biomasse-brensel som viser seg å kunne spille en rolle i utviklingen av KOLS (7, 8), uten at man har gode direkte patofysiologiske mekanismer å peke på.

Eksaserbasjon

Ved eksaserbasjon ser vi en økt betennelsestilstand i slimhinnene i luftveiene med hypertrofi av slimhinnene og hypersekresjon av slim. Det er mye som taler for at en stabil KOLS også har en basal betennelsestilstand påvirket av neutrofile proteinaser, elastase, som en del av årsaken til sykdomsbildet, med overvekt av neutrofil aktivitet som gir hyperplasi og hypersekresjon i slimhinnene, en prosess som blir forsterket ved eksaserbasjoner ved at

patogener legger sten til byrden, ved at de induserer inflammatoriske cytokiner til å forverre inflammasjonstilstanden. Det er ytterligere blitt vist at at molekyler ansvarlig for celleadheranse og migrasjon av neutrofile (IL-8, CXCL8 og sICAM-1) er mer uttrykt hos KOLS pasienter lagt inn med eksaserbasjoner, enn hos friske og de med KOLS uten eksaserbasjoner, noe som taler for neutrofiles sentrale rolle i patogenesen bak eksaserbasjoner(42). IL-8 fungerer som kjemotaktisk cytokin for neutrofile granulocytter i tillegg til at det initierer produksjon av H₂O₂, og utgjør en del av prosessen man ser ved kronisk bronkitt og KOLS(27). Det er også blitt vist at pasienter med KOLS og kronisk bronkitt har høyere nivåer av sirkulerende adhesjonsmolekyler(CAM) og E-selektin i serum enn kontrollgrupper, samt høyere nivåer funnet ved bronkial alveolar lavage(BAL). Celleadheransmolekylene bidrar til leukocytmmigrasjon ut i vev i betennelsesfase, spiller en viktig rolle hos pasienter med kronisk astma, bronkitt og KOLS, som da gjør de til mulige markører for å overvåke en sykdomsprosess(43).

I et studie på 14 pasienter med moderat til alvorlig KOLS med FEV1 < 70% av forventet verdi, FEV1/FVC < 70% og reversibilitet etter inhalasjon av bronkodilatator var mindre enn 10% av forventet verdi, ble det sett på nivåer av oksidativt stress hvor det ble målt H₂O₂ i utpust, samt mål på neutrofil aktivitet ved at IL-8, sICAM-1 og sE-selektin ble målt i serum i løpet av en innleggelse med behandling, for å se på mulige markører for effekt av behandling. Alle de 14 pasientene hadde røykt over 30 Packyears (PY), hvorav 4 fortsatt røyket. De 14 pasientene ble sammenlignet med en kontrollgruppe på 15 friske røykende og 15 friske ikke-røykende kvinner og menn med normale spirometriske tester og uten tegn til infeksjon de siste 4 ukene. De røykende hadde alle over 8 PY, mens ikke-røykende hadde aldri røykt. Tre prøver ble tatt iløpet av en 7 dagers periode, hvor første prøve ble tatt dag 1, andre prøve dag 3 og så dag 7. Ved innleggelse fikk pasientene 50 mg prednisolon, før de gikk over til 25 mg etter dag 3 og ved dag 7 hadde de gått over til prednisolon per os. Iløpet av behandlingen og mens pasientene viste klinisk tegn til bedring, sank H₂O₂ nivåene i utåndingsluften signifikant (p < 0.001), samt IL-8 og ICAM nivåene i serum signifikant (p = 0.002 og p < 0.001 hhv), noe som tyder på at de spiller en rolle i eksaserbasjoner og at vi har en potensiell overvekt av oksidanter målt ved økt H₂O₂ i oksidant-antioksidant-balansen, som del av sykdomsbildet ved eksaserbasjoner.(42)

Patofysiologien bak en eksaserbasjon forklart kort er økt luftveismotstand på grunn av en økt betennelsestilstand med økt produksjon av slim og bronkospasmer som gir nedsatt ekspiratorisk flow og dynamisk luftveiskollaps med trapping av luft som gir økt belastning på respirasjonsmuskulaturen og som i de alvorligere tilfellene kan gi fatigue i muskulaturen, som gjør det nødvendig med livreddende og avlastende respirasjonshjelp. Dynamisk luftveiskollaps er det som oppstår når luftveiene blir trangere på grunn av inflammasjon og bronkospasmer, noe som krever økt intrapulmonalt trykk for å få ut luft. Når dette skjer hos en pasient med KOLS vil vi på grunn av redusert elastans, sekundært til emfysem, få en kollaps av luftveiene ved ekspirasjon med trapping av luft distalt i bronkiolene(44). Det er i studier blitt vist at pasienter med stabil KOLS utfører økt pustearbeid sammenlignet med friske, og dermed står i større fare for å utvikle fatigue i muskler ved en eksaserbasjon (45), og ved dynamisk luftveiskollaps og trapping av luft i lungene får man et positivt endeeksploratorisk trykk som i tillegg må overvinnes ved inspirasjon for å dra luft ned i lungene, som gjør pustearbeidet desto tyngre(46). Redusert gassutveksling fører deretter til ytterligere forverring av pustearbeidet hos pasienten. I et studie basert på 13 KOLS-pasienter med akutt eksaserbasjoner ble det sett på gassutveksling ved eksaserbasjonen og senere ved stabil fase kunne de vise til at denne reduserte gassutvekslingen kan skyldes økt ventilasjon/perfusjon ratio som følge av større perfusjon av dårlige ventilerte lungeområder og dermed økning i ventilatorisk dødrom. Noe av årsaken til reduserte PaO_2 -verdier kan også være på grunn av økt konsum av oksygen i muskulaturen som følge av tilstanden(47). Hyperkapni som resultat av oksygenbehandling er ofte en fryktet komplikasjon til eksaserbasjoner og blir klassisk forklart ved at varige økte nivåer av PCO_2 og redusert pH adapterer receptorer i carotidene og i respirasjonssenteret som gjør at respirasjonsdriven styres av mangel på oksygen, som ved behandling forsvinner og fører til redusert respirasjon noe som kan føre til økt opphopning av PaCO_2 som kan gi hyperkapnisk koma , men forskerene er ikke helt samstemte. Franske forskere på 80-tallet kunne beskrive et forbigående fall i respirasjonsrate ved oksygenbehandling og økning i PCO_2 samt fall i pH, men måtte tilskrive dette til økt ventilasjon/perfusjon mismatch og økt dødrom, heller enn økt PO_2 (48). Andre studier støtter dannelsen av økt dødrom ved økt hypoksi, og påfølgende økning i PCO_2 , med redusert ventilasjon som de her postulerer kan skyldes bronkodilatatorisk effekt av lokal CO_2 (49).

Komorbiditeter

KOLS er en omfattende sykdom som påvirker mange systemer i kroppen og har dermed potensiale til å påvirke veldig mange andre sykdommer både somatisk, men også psykisk.

Koronare komorbiditeter

KOLS og iskemisk hjertesykdom er som kjent 2 viktige sykdommer i vesten og store bidragsyttere til redusert livskvalitet og økt dødelighet, men påvirker disse hverandre? Et stort studie som så på utvikling av hjertesykdom blant pasienter med KOLS og dødeligheten mener at vi oftere bør se på KOLS som en prediktor for å utvikle kardiovaskulære sykdommer(50). Studiet tok for seg over 45000 pasienter med KOLS og en lik andel kontroller og fulgte de opp i en 3 års periode med tanke på utvikling av kardiovaskulære sykdommer og tok da spesielt for seg arrytmier, angina pectoris, akutt myokardielt infarkt, hjertesvikt, slag og lungeemboli. Resultatet viste at KOLS gruppen generelt hadde høyere prevalens for alle komorbiditetene sammenlignet med kontrollgruppen, og at de hadde en total insidensrate for kardiovaskulære sykdommer på 6402/100000 blant de med KOLS og 2793/100000 i kontrollgruppen. Pasienter med KOLS blir oftere lagt inn pga kardiovaskulære sykdommer og de hadde økt dødelighet, sammenlignet med pasienter uten KOLS. Et annet studie så på risikoen for å utvikle kardiovaskulære hendelser(definert i studiet som infarkt og slag) etter en eksaserbasjon, hvor de studerte 25857 pasienter med KOLS over en 2 års periode, og så på tendensen til å utvikle infarkt i dagene som fulgte en eksaserbasjon. De fant en risikoøkning på 2.27 (1.1-4.7 95%KI, p=0.03) som uttrykk for økt risiko for myokardielt infarkt iløpet av de 5 første dagene som fulgte en eksaserbasjon. Risikoen for slag var også økt med 1.26(1-1.6 95% KI, p=0.05) de første 50 dagen etter en eksaserbasjon(51). Årsaken til denne økte tendensen til kardiovaskulær sykdom blant pasienter med KOLS er ikke helt klar, men mye tyder på at det kan være en økt tendens til systemisk inflammasjon, redusert pusteevne som gir redusert gassutveksling og økt bruk av ventilasjonsmuskulatur som kan fungere som en trigger for utløsning av koronar sykdom som allerede ligger i grenseland(52).

En annen kardiovaskulær komorbiditet man har sett i sammenheng med eksaserbasjoner av KOLS er forstørrelse av arteria pulmonaris. I et studie tok de for seg dette ved å

sammenligne diameter på pulmonararterien med aorta som gir en PA:A ratio ved hjelp av CT. Ved å så sammenligne PA:A ratio med antall eksaserbasjoner fant de en statistisk signifikant sammenheng mellom økt PA:A ratio og økt antall eksaserbasjoner, OR: 4.78 (3.43-6.65 95% KI, $p < 0.001$). De fant også at en PA:A ratio på over 1 var assosiert med økt risk for fremtidige eksaserbasjoner(53).

Man kan tydelig se at KOLS kan knyttes opp mot iskemisk hjertesykdom, noe man også ser i andre studier der man ser flere pasienter med iskemisk hjertesykdom blant KOLS-pasienter(54) og til dels stor andel udiagnostisert pasienter(55). Man har også funnet en økning i troponinnivåer blant pasienter lagt inn med KOLS(56), som taler for den nære sammenhengen mellom sykdommene, men man ser også en økt mortalitetsrate hos KOLS-pasienter med eksaserbasjon og økte troponin-nivåer enn hos de uten(57).

Hjertesykdommer er en viktig del av bildet, og bør ikke gis for liten prioritet ved eksaserbasjoner!

Psykiske komorbiditeter

Psykiske plager som angst og depresjoner er ofte assosiert med KOLS og kanskje særlig eksaserbasjoner, noe som bidrar til å forverre sykdomsbildet og redusere livskvaliteten til veldig mange pasienter. Det er etterhvert blitt mer eller mindre generell konsensus at det er relativt høy hyppighet av psykiske lidelser i denne pasientgruppen, noe flere studier støtter.

I et stort studie basert på over 18500 pasienter, hvorav 1736 pasienter hadde KOLS, ble depressive symptomer vurdert vha en CES-D8 skala i forhold til andre sykdomsgrupper og i forhold til friske, hvor pasienter med score ≥ 3 på skalaen ble karakterisert som klinisk depressive. Pasientene ble inkludert i KOLS-gruppen ved at de fikk direkte spørsmål om de hadde fått diagnosen KOLS, pasienter med astma ble ekskludert ved samme metode. Av de inkluderte pasientene med KOLS hadde 40.4% klinisk depresjon, og depressive symptomer viste seg å være mer vanlig ved KOLS enn ved andre tilstander som hjerte-karsykdommer, diabetes, artritt, hypertensjon og kreft. Odds ratio for depresjon hos pasienter med KOLS ble vurdert til 2.71(2.39, 3.07 95%KI). (58) Andre studier viser lignende resultater(59-61).

| Chronic disease | Prevalence of depressive symptoms | Prediction of depressive symptoms |
|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| | No. (%) ^a | OR ^b (95% CI) ^c |
| COPD | 701 (40.4) | 2.71 (2.39, 3.07) |
| Stroke | 459 (35.9) | 2.13 (1.86, 2.45) |
| Diabetes | 959 (31.2) | 1.87 (1.68, 2.07) |
| Coronary heart disease | 1,271 (30.7) | 1.96 (1.78, 2.15) |
| Arthritis | 2,742 (27.0) | 2.00 (1.81, 2.20) |
| Cancer | 593 (26.0) | 1.26 (1.13, 1.42) |
| Congestive heart failure | 257 (43.7) | 2.85 (2.29, 3.54) |
| Hypertension | 2,593 (25.6) | 1.57 (1.43, 1.72) |

Figur 8: Tabellen viser prevalens(%) av depressive symptomer og Odds Ratio(OR) for depressive symptomer for hver av de kroniske lidelsene. a: både antall og prosent er basert på imputerte data. b: OR er basert på en rekke multiple logistiske regresjonsmodeller av depressive symptomer, justert for alder og kjønn. c: CI er ikke justerte for multiple sammenlikninger. COPD: KOLS, No: antall, OR: odds ratio. (Tabell hentet fra originalartikkel(58).)

Andelen pasienter med angst er også rapportert til å være høy hos pasienter med KOLS, og ofte sammen med depresjon(59, 61, 62).

Et studie basert på 50 pasienter med KOLS uten tegn til eksaserbasjon, hvor ingen hadde tidligere fått psykiatrisk behandling, og ingen av pasientene brukte påvirkende medisiner eller hadde organiske tilstander, ble det gjennomført psykiatriske intervju iløpet av 16 uker av pasientene hvor det ble påvist at 21 hadde tidligere eller nåværende psykisk lidelse, 9 pasienter hadde «mood disorder», 4 hadde tidligere depresjon og 3 hadde depresjon nå, 1 var nedstemt og åtte pasienter hadde angstlidelse. Trettito av pasientene hadde ingen psykisk lidelse. Sammenlignet med en standardbefolkning hadde pasienter med KOLS ifølge dette studiet lavere eller like stor tendens til å utvikle psykiske lidelser. (63) Dette er et sprikende resultat i forhold til andre studier på samme tema, noe som kan skyldes flere faktorer. For det første var det forholdsvis få inkluderte pasienter i studiet, som vil kunne gi skjeve og ujevne data. Et annet viktig poeng er at intervjufasen kan bli påvirket både ved at pasienten underrapporterer eller feiltolker symptomer og kroppslige følelser, men også ved at den som gjennomfører intervjuet gjør en dårlig jobb med å vurdere informasjonen som blir gitt.

Angst og depresjon som følge av en eksaserbasjon eller underveis i en eksaserbasjon er fenomener som mange pasienter med KOLS vil kjenne seg igjen i, men det å berolige en pasient som kommer inn i et akuttmottak, eller ta seg god tid til å komme til bunns i eventuelle psykiske plager en pasient med i allmennpraksis presenterer, blir ofte ikke prioritert, da behandlingen av selve sykdommen kommer i førersetet . Påvirkningen av psykiske symptomer burde ikke undervurderes, da de viser seg å ha effekt på sykdomsforløpet.(64)

I et prospektivt studie(64) med tanke på å evaluere påvirkningen av depressive symptomer på mortaliteten til en akutt eksaserbasjon, ble det i hellas inkludert 230 pasienter med akutt eksaserbasjon av KOLS definert fra GOLD-standard, uten tidligere depresjonsdiagnose. Pasienter med tidligere depresjon eller som stod på behandling med antidepressiva ble ekskludert, samt pasienter med konfunderende differentialdiagnoser. Blant de inkluderte hadde alle symptomer på eksaserbasjon i henhold til GOLD retningslinjene (dyspne, ikke responsiv på egenmedisinering og eller respirasjonssvikt), samt at alle inkluderte enten var røykere eller hadde tidligere røykt minst 20 PY. Depressive symptomer ble vurdert ved hjelp av Beck depression inventory (BDI), en multiple choice selvevaluering for mål på alvorlighetsgrad av depresjon, hvor de brukte en cut-off på ≥ 19 , hvor skillet går mellom mild til alvorlig depresjon, mens eksaserbasjonen ble vurdert vha spirometri i henhold til GOLD standard, blodgass, COPD assessment test (CAT) og Borg dyspne skala. Disse parametrene ble målt innleggelsesdag, dag 3, 10 og 40. Av de 230 involverte ble det påvist klinisk depresjon hos 39%, pasienter med depressive symptomer hadde dårligere lungefunksjon og flere komorbiditeter. Pasientene med depressive symptomer krevde lengre hospitalisering $11.6d(\pm 3,7)$ i forhold til pasienter uten med $5.6d(\pm 4.1)$ ($p < 0.001$). Depresjon ved innleggelse hadde negativ effekt på dyspne($p < 0.001$) og CAT($p = 0.0012$) score iløpet av forholdet, sammenlignet med pasienter uten depresjon. Pasienter med depresjon ble oftere lagt inn med eksaserbasjoner iløpet av 1 år ($p < 0.001$), samt at det døde flere pasienter iløpet av 1 år blant de med depressive symptomer enn hos de uten ($p < 0.001$).

| TABLE 1 Demographics of the study population | | | | |
|---|-------------|------------------------|---------------------|------------------|
| Characteristics | All | No depressive symptoms | Depressive symptoms | p-value |
| Subjects n | 230 | 139 | 91 | |
| Male | 203 (88.3) | 117 (84.2) | 86 (94.2) | 0.020 |
| Age years | 71.2±8.8 | 71.2±8.9 | 71.3±8.4 | 0.961 |
| BMI kg·m ⁻² | 28.4±7.6 | 27.5±4.3 | 29.8±10.7 | 0.051 |
| Current smokers | 75 (32.6) | 49 (35.3) | 26 (28.6) | 0.316 |
| Cigarettes smoked pack-years | 75 (60–100) | 80 (60–100) | 70 (60–90) | 0.073 |
| FEV ₁ % pred | 52.8±20.1 | 60.6±20.7 | 40.4±10.7 | <0.001 |
| COPD stage | | | | |
| I | 29 (12.6) | 29 (20.9) | 0 (0) | <0.001 |
| II | 80 (34.8) | 66 (47.5) | 14 (15.4) | |
| III | 91 (39.6) | 34 (24.5) | 57 (62.6) | |
| IV | 30 (13) | 20 (7.2) | 20 (22.0) | |
| Charlson comorbidity index score | 2 (1–3) | 2 (1–3) | 3 (2–4) | 0.002 |
| ADO index | 4.43±1.4 | 4.1±1.3 | 4.9±1.4 | <0.001 |
| DOSE index | 2.5±1.5 | 1.8±1.2 | 3.6±1.2 | <0.001 |
| Arterial blood gases | | | | |
| P _a O ₂ /F _i O ₂ mmHg | 315.0±51.2 | 319.9±51.7 | 306.4±49.5 | 0.073 |
| Duration of initial hospitalisation days | 7.9±4.9 | 5.6±4.1 | 11.6±3.7 | <0.001 |
| Deaths [#] | 28 (12.1) | 5 (3.6) | 23 (25.3) | <0.001 |
| Patients with AECOPD [#] | 185 (80.4) | 95 (68.3) | 90 (98.9) | <0.001 |
| AECOPD per patient per year [#] | 2.6±2.2 | 1.56±1.75 | 4.28±1.78 | <0.001 |
| Patients with hospitalisation [#] | 116 (50.4) | 39 (28.1) | 77 (84.6) | <0.001 |
| Hospitalisations per patient per year [#] | 1.02±1.14 | 0.41±0.86 | 1.96±1.41 | <0.001 |

Figur 9 Data presentert som n(%), gjennomsnitt±SD ,eller median (interkvartær lengde). BMI: body mass index, FEV₁: forsert ekspiratorisk volum første sekund, COPD: KOLS, grad i henhold til GOLD, AECOPD: akutte eksaserbasjoner av KOLS. # hendelser iløpet av 1 års oppfølging, Utøvet p-verdi er statistisk signifikant. (Tabell hentet fra original artikkel (64))

Man kan konkludere på grunnlag av dette studiet at pasienter med KOLS som samtidig har depresjon er i en spesielt utsatt gruppe, som burde få tettere oppfølging og bedre behandling mtp depresjon for å unngå videre forverring i form av eksaserbasjoner, økt innleggelse av pasienter og økt mortalitet.

Årsaken til at pasienter med KOLS i større grad utvikler angst og depressive symptomer er ikke helt klar, men man kan spekulere i den direkte sammenhengen med følelsen av kortpustethet og redusert aktivitet som gjør pasientgruppen i mindre stand til å komme seg opp og ut, blir mer sittende i ro i hjemmet og blir innesluttet og depressiv av den grunn.

Andre komorbiditeter

En annen komorbiditet som pasienter med KOLS utvikler er osteoporose. Osteoporose er vist å ha en prevalens på rundt 14 % hos friske(65) mens man ser en høyere andel osteoporosepasienter blant gruppen av de med KOLS med 21-28 % (66, 67). Osteoporose er en systemisk skjelettlidelse der beinstyrken reduseres som resultat av dårligere beinkvalitet,

som dermed gir økt risiko for fraktur ved ulykke og slitasje. Man får en ubalanse beinavleiringen og beinresorpsjonen pga relativ overaktivitet hos osteoclastene som gjør at man får redusert beinmasse og redusert beinstyrke. Noen av risikofaktorene for å nettopp få osteoporose er røyking, inaktivitet, kjønn, vitamin D mangel, hypoparathyroidisme, lav kroppsvekt og langvarig bruk av kortikosteroider, og man kan fort se at pasienter med KOLS fyller opp endel av risikofaktorene, ved at de fleste røyker eller har røykt og er oftere inaktive og at endel av behandlingen er bruk av kortikosteroider. For å overvåke pasienter i risiko for osteoporose benytter man seg av røntgenologisk måling av beinmassetetthet, BMD.

Et studie(66) med hensikt å se på årsakene til osteoporose hos pasienter med KOLS og medikamentbruk, samlet 554 pasienter hvor de så på anamnese, medisinbruk, røykestatus, lungefunksjon, BMD, kroppsammensetning og andre kliniske karakteristika, data ble samlet inn og analysert. Studiet viste at av de 554 pasientene hadde 21% osteoporose, mens 41% hadde osteopeni. Atten av pasientene brukte bisphosfonater, kalsiumtilskudd, vitamin D eller kombinasjonspreparater, 82% av pasientene med osteoporose brukte ikke medisiner og 14% og 23% av pasientene med normal BMD og osteopeni, hhv, fikk behandling. Man kan se en tydelig økning i alvorlighetsgrad av osteoporose representert ved relativ beintetthet etter som sykdommen blir mer alvorlig og går fra KOLS GOLD I mot KOLS GOLD IV;

| | N | OR | 95%CI | p-value |
|------------------------|-----|-------|--------------|------------------|
| GOLD I and II | 114 | | | |
| <55 years ^a | 27 | | | |
| 55-65 years | 31 | 2.353 | 0.398-13.900 | .345 |
| >65 years | 56 | 5.500 | 1.047-28.879 | .044 |
| GOLD III | 166 | | | |
| <55 years ^a | 38 | | | |
| 55-65 years | 57 | 2.173 | 0.514-9.183 | .291 |
| >65 years | 71 | 5.739 | 1.481-22.245 | .011 |
| GOLD IV | 173 | | | |
| <55 years ^a | 37 | | | |
| 55-65 years | 59 | 3.789 | 1.173-12.247 | .026 |
| >65 years | 77 | 3.168 | 1.009-9.951 | .048 |
| Total group | 453 | | | |
| <55 years ^a | 102 | | | |
| 55-65 years | 147 | 2.933 | 1.326-6.488 | .008 |
| >65 years | 205 | 4.463 | 2.073-9.608 | <.0001 |

Figur 10 Figuren viser OR for å ha osteoporose ut fra GOLD og alder. Analyse av pasienter som ikke tar medisiner for osteoporose. Fet skrift viser signifikante verdier. (Figur hentet fra originalartikkel (66))

Man ser i tillegg en sammenheng mellom osteoporose og alder som forventet med pasienter mellom 55-65 år; OR 6.020 (2.226-16.281 95%KI) $p < 0.0001$) og pasienter >65 år; OR 11.703 (4.140-33.082 95%KI) $p < 0.0001$, samt sammenheng med kacheksi: OR 12.088 (4.469-32.697 95%KI) $p < 0.0001$ og overvekt: OR 0.145 (0.047-0.0440) $p = 0.001$. Man ser dog ikke en sammenheng mellom kortikosteroidbruk som gir en OR på 0.901 og 1,133 for oral og inhalert hhv., Med $p = 0.839$ og $p = 0.732$ henholdsvis. Man kan konkludere ut fra studiet at eldre og kachektiske pasienter med økende alvorlighetsgrad av KOLS utvikler i større grad osteoporose enn andre, og at overvekt ser ut til å ha en beskyttende effekt mot osteoporose. Dessuten ser det ut til at en stor del av pasienter med KOLS som har osteoporose ikke får medisin for dette, noe som er et viktig funn ved undersøkelsen.

Hvis man ser på eksaserbasjonsrate og utvikling av osteoporose ser man også her en sammenheng. Et studie i Japan tok for seg hvorvidt eksaserbasjoner påvirker progresjon av

osteoporose hos pasienter med KOLS. De rekrutterte 42 pasienter med KOLS som ikke tidligere hadde gått på behandling for osteoporose, og fulgte de i 2 år. Iløpet av den tiden observerte de antall eksaserbasjoner mens de målte thorakal vertebral beinmassetetthet ved hjelp av CT årlig, og sammenlignet resultatene blant pasientene som hadde hatt flere eksaserbasjoner og de som hadde hatt færre. Resultatene viste at nedgangen i beinmassetetthet var større blant pasientene med eksaserbasjoner enn hos de uten $p=0.02$, og at resultatene var statistisk signifikante etter justering for alder, røykestatus og grad av luftveisplager. (68)

En teori om hvorfor pasienter med KOLS utvikler osteoporose er at man på bakgrunn av sykdommen går med respiratorisk acidose, og at den reduserte pH fører til økt resorpsjon fra beinmassen. Et studie publisert i 2001 så på dette, og prøvde å vurdere om beintap hos ubehandlet KOLS er assosiert med hyperkapni og eller respiratorisk acidose. Ved å se på 71 mannlige pasienter med KOLS, hvorav ingen av pasientene hadde mottatt behandling iløpet av de siste 3 mnd, ikke fått kortikosteroider og heller ingen behandling som er kjent å påvirke beinmetabolismen i mer enn 3 mnd de siste 3 år. Pasienter med primær eller tertiær hyperparathyroidisme ble ekskludert, mens de med sekundær hyperparathyroidisme ble inkludert dersom det ikke var på grunn av andre kliniske tilstander, som malabsorpsjon. Pasienter med økt serum urin-kreatinin eller med diabetes mellitus ble også ekskludert. De resterende 71 pasientene ble så sammenlignet med en kontrollgruppe på 40 tilsynelatende friske, sammenlignbare menn. Spirometriske parametre, BMD, fysisk aktivitet og blodprøver ble tatt og analysert. Pasientene med KOLS hadde signifikant lavere total kortikal og trabekulær beintetthet sammenlignet med kontrollgruppene, hvor hele 28% av de med KOLS fikk diagnosen osteoporose. Pasientene med KOLS hadde signifikant lavere P_{O_2} og høyere P_{CO_2} sammenlignet med kontrollgruppene, samt at man fant en respiratorisk acidose hvor pH korrelerte signifikant til P_{CO_2} men ikke $[HCO_3^-]$. Man fant en høy T-score for korrelasjon mellom beinmassetetthet og arteriell pH, samt beinmassetetthet og P_{CO_2} som kan tyde på at den respiratoriske acidosen og hyperkapni som resultat av KOLS kan være en del av årsaken til at pasientene utvikler osteoporose. For å ytterligere vurdere om beinmassetettheten er knyttet til hyperkapni splittet de opp gruppen med ubehandlet KOLS i to grupper, en med hyperkapni og en uten. Når man så sammenlignet BMD mellom de to gruppene fant man en statistisk signifikant reduksjon i BMD blant pasientene med hyperkapni, sammenliknet med

eukapniske KOLS pasienter $p < 0.001$). Det er ut fra dette studiet rimelig å anta at de respiratoriske følgene av KOLS kan virke medvirkende i at pasientgruppen har større tendens til å utvikle osteoporose enn friske(67).

| <i>Parameter (mean ± SEM)</i> | <i>Age- and weight-matched controls (n = 40)</i> | <i>Patients with untreated COPD (n = 71)</i> |
|--|--|--|
| Age | 64.9 ± 1.5 | 64.5 ± 0.9 |
| BMI | 25.2 ± 0.4 | 25.8 ± 0.4 |
| Height (cm) | 175.4 ± 1.3 | 171.9 ± 0.8* |
| Weight (kg) | 77.5 ± 1.5 | 76.4 ± 1.4 |
| PAI | 28.6 ± 0.7 | 28.5 ± 0.3 |
| FEV1%/VC | 79.5 ± 0.7 | 55.6 ± 1.9 [‡] |
| Pack-years | 9.8 ± 2.1 | 32.6 ± 3.7 [‡] |
| Total BMD (g/cm ³) | 327.0 ± 7.5 | 249.4 ± 7.8 [‡] |
| T score | -0.058 ± 0.157 | -1.628 ± 0.168 [‡] |
| Trabecular BMD (g/cm ³) | 210.4 ± 7.5 | 141.4 ± 5.8 [‡] |
| T score | -0.225 ± 0.238 | -2.297 ± 0.182 [‡] |
| Cortical BMD (g/cm ³) | 418.7 ± 11.9 | 335.5 ± 10.0 [‡] |
| Blood pH | 7.398 ± 0.003 | 7.377 ± 0.004 [‡] |
| Blood P _{O₂} (mm Hg) | 90.6 ± 0.7 | 65.3 ± 1.4 [‡] |
| Blood P _{CO₂} (mm Hg) | 39.6 ± 0.3 | 47.0 ± 1.1 [‡] |
| Blood HCO ₃ ⁻ (mmol/liter) | 23.8 ± 0.2 | 24.7 ± 0.2 [‡] |
| Ca | | |
| Total (mmol/liter) | 2.362 ± 0.026 | 2.333 ± 0.014 |
| Ionized (mmol/liter) | 1.205 ± 0.011 | 1.195 ± 0.007 |
| Mg | | |
| Total (mmol/liter) | 0.938 ± 0.025 | 0.804 ± 0.013 [‡] |
| Ionized (mmol/liter) | 0.620 ± 0.015 | 0.557 ± 0.011 [‡] |
| PO ₄ ⁻² (mmol/liter) | 0.7 ± 0.1 | 0.9 ± 0.0 [‡] |
| iPTH (ng/liter) | 40.7 ± 2.0 | 45.7 ± 2.6 |
| 25(OH)D ₃ (µg/liter) | 24.1 ± 1.7 | 21.2 ± 1.0 |
| Calcitonin (ng/liter) | 18.9 ± 1.3 | 34.1 ± 2.1 [‡] |
| Osteocalcin (µg/liter) | 9.5 ± 0.5 | 7.4 ± 0.5 [‡] |
| ICTP (µg/liter) | 3.96 ± 0.31 | 5.19 ± 0.24 [‡] |

* $p < 0.05$; [‡] $p < 0.01$; [‡] $p < 0.001$

Figur 11: viser sammenlikning mellom kontroll i midten og pasientene med KOLS til høyre. Verdier: Gjennomsnitt ± SEM. P-verdiene er relative til kontrollgruppen. PAI: Indeks for fysisk aktivitet, BMD: beinmassetetthet, iPTH: intakt parahyroideahormon, ICTP: serum cross-linked telopeptide type I collagen. (Figur hentet fra originalartikkel (67))

En annen komorbiditet som har vist seg å kunne fungere som prediktor for akutte eksaserbasjoner og innleggelse på grunn av de er GERD(gastro-eosofagal-reflux-syndrome), hvor man i et studie basert på 221 pasienter med stabil KOLS evaulerte GERD symptomer ved hjelp av et spørreskjema for så å følge de opp et år med tanke på utvikling av eksaserbasjoner. Her fant man at eksaserbasjoner og innleggelse på grunn av dette var hyppigere blant de som hadde høy score på spørreskjemaet, og dermed fikk diagnosen GERD, enn hos de uten, med RR 3.42 for eksaserbasjoner og RR 3.66 for eksaserbasjon med innleggelse på sykehus, sammenlignet med de uten GERD(69).

KOLS har uten tvil mange komorbiditer som både påvirker men også blir påvirket av sykdommen, slik at pasienten får redusert livskvalitet og økt dødelighet, og det gjenstår fortsatt endel arbeid med hvordan man kan implementere bredere behandlingstilbud for pasienter som ofte kommer inn med et sykdomsbilde hvor vi må mistenke muligheten for å utvikle flere sykdommer, og dermed forverre sykdomsbildet.

Behandling

Behandling av KOLS i stabil fase går ut på å gjøre pustearbeidet lettere ved hjelp av bronkodilatatorer, mens det i en akutt fase med eksaserbasjon er flere hensyn å ta og flere behandlingsalternativ som benyttes.

Langtids vedlikeholdsbehandling

Langtids behandling av KOLS ifølge de norske retningslinjene baserer seg på funksjonsgrad i mål av FEV% av forventet og en CAT-score (COPD assessment test), for deretter å plassere pasienten i en kategori fra A-D hvor A er å betrakte som de med størst funksjon og minst plager, og D er å betrakte som den pasientgruppen som har det verst og trenger mest behandling og oppfølging. CAT er et kort spørreskjema på 8 spørsmål med poengscore på hvert spørsmål fra 0-5, hvor grensen for hva som karakteriseres som en pasient med flere symptomer er satt til 10 eller mer. Pasientene kan også kategoriseres ut fra antall eksaserbasjoner, som mål på dysfunksjon og plager knyttet til sykdommen (figur 12).

| Spirometriske verdier | GOLD | | | Eksaserbasjoner siste 12 mnd |
|--------------------------------|------|----------|----------|------------------------------|
| FEV1% < 50% av forventet verdi | 4 | C | D | ≥2 |
| | 3 | | | |
| FEV1% ≥ 50% av forventet verdi | 2 | A | B | 1 |
| | 1 | | | 0 |
| | | CAT < 10 | CAT ≥ 10 | |

Figur 12 Viser kategoriseringen av KOLS i henhold til de nye retningslinjene.

Behandlingen blir deretter kategorispesifikk, dvs hvor man plasserer pasienten fra A-D med følgende behandlingsalternativer(figur 13)

| Grad av KOLS | Førstevalg | Andrevalg |
|--------------|------------------------------|---|
| A | SABA eller SAMA ved behov | LAMA eller LABA eller [SABA og SAMA] |
| B | LAMA eller LABA | LAMA og LABA |
| C | [ICS og LABA] eller kun LAMA | LAMA og LABA |
| D | [ICS og LABA] eller kun LAMA | [ICS og LAMA] eller [ICS og LAMA og LABA] eller [ICS og LABA og PDE4-hemmer] eller [LAMA og LABA] eller [LAMA og PDE4-hemmer] |

Figur 13 Viser behandlingsalternativer. SABA: korttidsvirkende beta-2-agonist, SAMA: korttidsvirkende antikolinergikum, LAMA: langtidsvirkende antikolinergikum, LABA: langtidsvirkende beta-2-agonist, ICS: inhalasjonskortikosteroider, PDE-4 hemmer: fosfodiesterase-4 hemmer.

Disse retningslinjer for kategorisering og behandling er hentet fra helsedirektoratet sine hjemmesider og anbefalinger(1), som igjen baserer det på GOLD sine retningslinjer(70).

De 2 vanligste vedlikeholdsmedisinene ved KOLS er beta-2-agonist og anticholinergika. Beta-2 agonistene har en muskelrelakserende funksjon i bronkial muskulatur og fører til

bronkodilatasjon og dermed lettere pust, og vi har korttidsvirkende beta-2 agonister (SABA) som ofte har salbutamol som virkestoff, og langtidsvirkende beta-2 agonister (LABA) som ofte har formoterol eller salmeterol som virkestoff. Salbutamol har vist å ha effekt på FEV1 hos pasienter med KOLS(71, 72), man har sett bedring i lungefunksjon og mindre dyspné som følge av bruk av SABA. LABA gir bedring i lungefunksjon og i et metastudie der de sammenlignet effekten av LABA(formoterol og salmeterol) og SAMA(ipratropium) fant de at salmeterol ga signifikant bedring i PEF og FEV1 målt om morgenen, men ikke bedring målt i eksaserbasjoner og symptomer, de fant bare noe av denne effekten ved formoterol, sammenlignet med SAMA(73).

Antikolinergika som brukes ved obstruktive luftveissykdommer er spesifikke M₃-receptor antagonist og gir bronkodilatasjon ved spesifikk bronkialmuskelrelaksasjon. Vi har både langtidsvirkende(LAMA) som benytter virkestoffet tiotropium og korttidsvirkende (SAMA) som inneholder ipratropium. Ipratropium er vist i studier å ha en moderat effekt på FEV1 og virke bronkodilaterende for pasienter med stabil KOLS (74), men man har sett en oppregulering av muscarine-receptorer ved langvarig stort forbruk i muskulaturen som kan potensielt gi et tilbakefall ved brå seponering av legemiddelet (75). Man har også sett større tendens til bivirkninger som munntørrhet og urinveisinfeksjoner hos pasienter som bruker ipratropium, sammmenlignet med tiotropium(76). Når man sammenligner salbutamol med ipratropium ser man en noe bedre effekt ved bruk av ipratropium målt på lungefunksjon enn ved bruk av salbutamol, men ingen signifikant og stor forbedringsforskjell(73). Et stort metastudie der bruk av tiotropium sammenlignes med placebo og ipratropium, med tanke på mål for funksjon med FEV1 og reduksjon i FEV1, men også med antall eksaserbasjoner og hospitaliseringer finner man at tiotropium signifikant reduserer antall eksaserbasjoner og hospitaliseringer som følge i forhold til placebo og ipratropium, men også har større effekt på FEV1 og ser ut til å hindre degenerasjon av FEV1 hos pasienter over tid, i større grad enn hos pasientene som fikk placebo eller ipratropium(76). Dette støttes i et annet studie fra Taiwan, der det viser seg at tiotropium er langt mer effektiv enn ipratropium når det kommer til vedlikeholdsbehandling målt i endringer i FEV1 iløpet av en 4 ukers periode. Pasientgruppen som benyttet seg av tiotropium viste en signifikant bedring i FEV1 sammenlignet med gruppen som fikk ipratropium ($p < 0.001$)(77).

I et stort studie på 7376 pasienter med moderat til alvorlig KOLS sammenlignet de effekten av tiotropium og salmeterol målt ved eksaserbasjoner, og fant at tiotropium økte tiden til første eksaserbasjon sammenlignet med bruk av salmeterol, og at det ga en 17% redusert risiko for å få eksaserbasjon ($p < 0.001$)(78). Et annet studie sammenlignet bruk av tiotropium og salmeterol ved å måle lungefunksjon og utføre St. Georges Respiratory Questionnaire(SGRQ) som mål på effekt og fant at tiotropium ga signifikant bedring i FEV1 sammenlignet med salmeterol ($p < 0.01$) og ga en signifikant bedre helse relatert livskvalitet ved score på SGRQ ($p < 0.0001$)(79). Ved sammenligning mellom et annet LABA (indakaterol) og tiotropium finner man en motsatt sammenheng, nemlig at indakaterol hadde bedre score og bedre klinisk effekt enn man kunne se hos pasientgruppen som fikk tiotropium(80). Et annet studie igjen sammenlignet disse mot hverandre, men også i kombinasjonsbehandling, hvor man også her så en signifikant bedring i FEV1 for pasienter som brukte tiotropium sammenlignet med kun salmeterol, men den største effekten kunne man observere når man kombinerte begge to, noe som ga en additiv effekt og signifikant bedre lungefunksjon sammenlignet med monoterapi av begge typer(81).

LABA og eller LAMA er det som viser seg å ha størst effekt og være mest praktisk, noe som gjør at det er det som anbefales som grunnmedisinering for pasienter med stabil KOLS i Norge(1).

Fosfodiesterase-4 (PDE-4) hemmer har en antiinflammatorisk virkning på luftveiene og har vist i studier å bedre FEV1 før bronkodilatator ($p < 0.0001$) og redusere antall eksaserbasjoner signifikant, sammenlignet med placebo(82), men man så ingen endring i mortalitetsrate, i tillegg til at man så flere pasienter med diare, kvalme og hodepine blant pasientene som gikk på PDE-4 hemmer, noe som gjør behandlingen et noe svakere alternativ. Ved å kombinere PDE-4 hemmer med LABA eller LAMA har man vist å få en additiv effekt, sammenlignet med monobehandling, men man finner også i disse studiene bivirkninger i form av kvalme, hodepine, diare og vekttap knytte til bruken av PDE-4 hemmer (83). Studiene viser at PDE-4 hemmer har effekt, og enda bedre effekt i sammenheng med andre langtidsvirende legemidler, men at bivirkningene gjør det uegnet for de fleste pasienter med KOLS, og at det bør forbeholdes de mer alvorlige behandlingsresistente pasientgruppene.

Kortikosteroider ved stabil KOLS er ikke anbefalt i Norge som førstevalgspreparat og kun i kombinasjon med LAMA, LABA eller PDE-4 hemmere, på grunn av lav effekt sammenlignet med bivirkninger ved bruken, både når det gjelder inhalasjonskortikosteroider(84) og kortikosteroider per os(85). Kombinert med andre virkemidler har det dog vist nytte, som blant annet vises i et metastudie der de ser på kortikosteroider kombinert med LABA sammenlignet med placebo og viser at det reduserer eksaserbasjonsraten signifikant, men at det øker faren for pneumoni, som kan tilskrives steroid-bruken(86). I et annet studie så de på effekten av kortikosteroider i kombinasjon med salmeterol sammenlignet med monobehandling med salmeterol og kunne se en signifikant reduksjon i antall eksaserbasjoner hos pasientene som brukte kombinasjonen ($p < 0.001$), og en klinisk bedring basert på dyspné-score sammenlignet med monoterapi(87), noe som støttes i andre studier(88), men. Man ser i begge disse studiene en økning i bivirkninger i form av pneumoni, noe som kan veies opp mot effekten av behandlingen. Sammenligner man kombinasjon av ICS og LABA med monoterapi av LAMA finner man ingen bedring i form av redusert eksaserbasjonsrate(89), noe som støttes i et annet studie(90). Det kan virke som om kombinasjonen av ICS og LABA er bedre enn LABA, men ikke bedre enn LAMA alene for å forhindre eksaserbasjoner og gi bedre helse.

Det er blitt spekulert i om SABA eller SAMA kan ha en positiv effekt på mucociliær transport av slim i lungene, og at det er noe av den positive effekten man kan se hos pasienter med KOLS, men det er ikke funnet støtte for dette i studier(91).

Teofylline har tidligere blitt brukt som behandlingsalternativ ved KOLS, og det viser seg i studier å ha effekt på både FEV1 og FVC samt funksjon, men bivirkningene og smalt terapeutisk vindu for medikamentet gjør at effekten i stor grad veies opp slik at det blir mindre aktuelt som behandlingsalternativ(92, 93).

En alternativ behandlingsform er presentert i form av α 1-antitrypsin terapi for å unngå progresjon av emfysem hos pasienter med α 1-antitrypsin-mangel. Et studie randomiserte de behandling til albumin og α 1-antitrypsin infusjon hos 56 pasienter med over 3 år, med oppfølging i form av spirometri. Tap av lungevev ble kvantifisert ved hjelp av CT, og man kunne se en reduksjon i tap av lungevev hos pasientene som fikk α 1-antitrypsin, dog ikke signifikant ($p=0.07$). Forfatterne mener det kan skyldes for store behandlingsintervaller, som

de satte til 4 uker, som årsak til manglende signifikant effekt(94). Studiet er likevel interessant som en alternativ behandlingsform for pasienter med α 1-antitrypsin-mangel.

Behandling ved eksaserbasjoner

Ved milde og moderate eksaserbasjoner er det ofte bare nødvendig for pasienten å øke dosen av egenbehandling med bronkodilatator og eventuelt legge til et ekstra medikament for å kupere anfall, mens det ved mer alvorlige tilfeller er snakk om innleggelse for overvåkning og optimal behandling. Behandlingen som blir gitt på sykehus, i tillegg til oksygen titrert opp mot eukapniske verdier og en SaO₂ mot 90-92, raskt innsettende bronkodilatatorer og eventuelt ventilasjonsstøtte, er hovedsakelig kortikosteroider, og man ser i studier på effekten av dette at det er effektivt. I et studie der man sammenlignet kortikosteroidbehandling i form av budesonide og prednisolone med placebo hos pasienter med eksaserbasjoner så man at både budesonide og prednisolone bedret pusten sammenlignet med placebo, mens budesonide hadde færre bivirkninger enn prednisolone i form av hyperglykemi(95). I et annet studie som så på effekten av behandling kunne også vise til en signifikant reduksjon i mortalitet og tid innlagt på sykehus ($p=0.04$ og $p=0.03$ hhv), men også at pasientene som fikk behandling i form av glukokortikoider hadde større tendens til hyperglykemi ($p=0.002$), sammenlignet med placebo(96). Norske retningslinjer anbefaler glukokortikoider per os i dose tilsvarende prednisolon 30-40 mg daglig i 7-10 dager(1).

Formoterol og salmeterol (begge LABA) ble sammenlignet i et studie med hensikt på hvor raskt innsettende effekt en kunne se og hvor stor effekt det var, og om det fantes noen signifikant forskjell, med tanke på bruk av beta-2 agonist i akutte sammenhenger. Først to pasienter inntok sammenlignbare mengder virkestoff eller placebo og det ble målt FEV₁ iløpet av 1 time etter inhalasjon, hvor det viste seg at formoterol var signifikant raskere i å gi endring i FEV₁, og dermed raskere bronkдилatasjon, noe som gjør formoterol det foretrukne valget ved eksaserbasjoner(97). Norske retningslinjer anbefaler salbutamol 2,5- 5mg og/eller ipratropium 0.5 mg, gjentas hvert 30. min ved behov(1).

Ventilasjonsstøtte bør ifølge norske retningslinjer gis ved respirasjonsfrekvens over 25, hyperkapni over 6 kPa og eller acidose med $pH \leq 7.35$ (1) og helst være BiPAP på sykehus. Et metastudie studerte effekten av ikke-invasiv ventilasjonsstøtte med BiPAP og CPAP og viste at behandlingen reduserer mortalitet, reduserer behovet for intubasjon, gir bedre

parametre som pH og RR som mål på respirasjon, samt at det har vist seg å gi kortere tid innlagt på sykehus(98).

Antibiotika har blitt studert i et metastudie hvor man så på behandlingseffekten av antibiotika i 13 studier, hvor man fant at bruken av antibiotika hos pasienter med mild til moderat eksaserbasjon som ikke ble innlagt ikke hadde noen effekt, mens det ga redusert mortalitet hos de mer alvorlige tilfellene hvor pasientene ble innlagt på sykehus(99). Norske retningslinjer anbefaler Peniciliin som førstevalg eventuelt med aminoglykosid som tillegg ved tegn til sepsis(1).

Statiner har blitt foreslått som behandlingsform for KOLS-pasienter med eksaserbasjon i et studie. Iløpet av gjennomsnittlig 1.9 år ble 854 pasienter fulgt opp hvor man så på mortalitetsraten hos pasienter som brukte og ikke brukte statiner, korrigert for andre variabler, og kunne finne en hazard ratio på 0.57(0.38-0.87 95% KI) hos pasienter som gikk på statiner sammenlignet med de uten, noe som taler for at statiner kan ha en plass i behandlingen av pasienter med KOLS(100). Effekten av dette mener de kan skrives til behandling av komorbiditet og iskemisk hjertesykdom, heller enn direkte behandling av KOLS.

Profylakse og prevensjon

Vaksinasjon er vist i et stort studie å være gunstig mot virale luftveisinfeksjoner i form av influenzavaksine, men ikke i form av pneumokokkvaksine. Over 177000 pasienter med KOLS ble studert i en periode fra 1988 til 2006 hvor man så på vaksinasjon og mortalitet, hvor man kun fant holdepunkter for at influenza-vaksinen har god effekt med redusert relativ risiko (RR: 0,59, 0.57-0.61 95% KI)(101). I et metastudie har man også sett på effekten av pneumokokkvaksine og funnet den til å være liten, hvis den i det hele tatt har effekt(102), noe som gjør at det i norske retningslinjer kun er anbefalt å gi influensavaksine for pasienter som har KOLS (1).

Det å gi profylaktisk antibiotika som prevensjon mot eksaserbasjoner har blitt sett på i blant annet 2 studier, hvor man i et metastudie så på effekten av makrolider på eksaserbasjoner hos pasienter med KOLS i 7 studier hvor man så en generell reduksjon i antall

eksaserbasjoner, kortere sykdomsforløp og lengre tid mellom hver eksaserbasjon(103). I et annet metastudie så de på bruk av profylaktisk antibiotika og effekt i form av eksaserbasjoner i 9 studier og kunne finne en redusert risiko for utvikling av eksaserbasjon (RR: 0.91, 0.84-0.99 95% KI), noe redusert antall eksaserbasjoner pr personår og redusert lengde på eksaserbasjonene(104). Basert på disse to studiene kan man si at det antageligvis kan være gunstig å gi profylaktisk antibiotika til pasienter med KOLS ,men at det heftet noe skepsis til overforbruk av antibiotika fra før, er uten tvil, og at det vel vil være etisk vanskelig å kunne anbefale massiv bruk av profylaktisk antibiotika til den generelle KOLS pasient, men at det kan finnes åpning for behandling hos de pasientene som er verst plaget med eksaserbasjoner.

Det blir foreslått i et studie å bruke respirasjonsfrekvens av pasienter selv som mulig indikator på at de holder på å få en eksaserbasjon. I et studie på 89 pasienter med alvorlig KOLS som fikk oksygenerapibehandling hjemme over 3 mnd, kunne man se at det var en såvidt signifikant økning i respirasjonsfrekvens ($p < 0.05$) iløpet av 5 dager før de fikk en eksaserbasjon(105). Dette kan gi rom for tidligere intervensjon og bedre behandling.

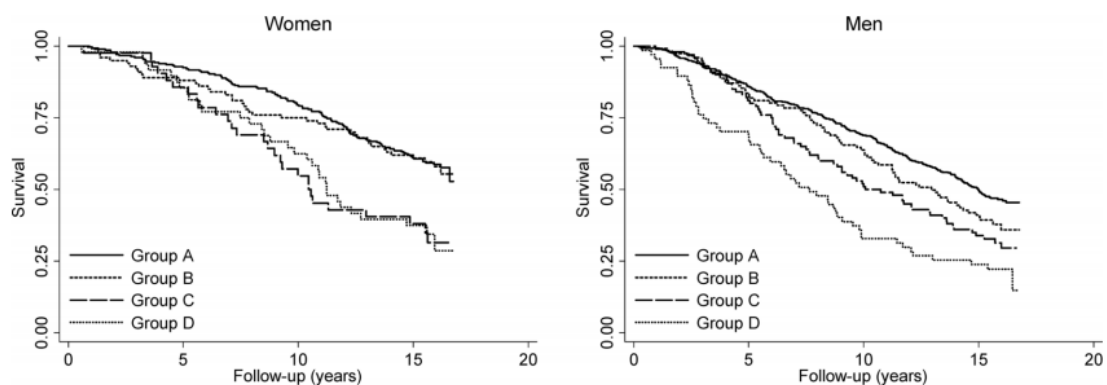
Samfunnsmedisin

KOLS er et stort problem på verdensbasis såvel som i Norge og vi vil globalt kunne se en fortsatt økning på grunn av bruk av biomassebrensel og forurensing, spesielt i utviklingsland. Røyk er den viktigste faktoren til utvikling av KOLS som vi kan gjøre noe med i Norge, og bare siden 2002 har vi i Norge hatt en nedgang i andel røykere fra 29% til 16% (hentet fra statistisk sentralbyrå). Dette skulle man tro ville føre til en reduksjon i andel pasienter med KOLS, men vi vil nok fortsatt se en økning pga større andel eldre i Norge i de kommende år.

I et studie som foregikk fra midten av 80-tallet til 90-tallet i Norge kunne man se en samlet kumulativ risiko for å utvikle KOLS på 6.1%(4.0-8.1 95% KI) hvor røykere hadde en risiko 9.6%(3.6-25.2 95% KI) og personer som tidligere har røykt kunne vise til en risiko på 5%(1.8-13.8 95% KI) som var sammenlignbar med personer som aldri har røykt(3). Alder spilte også en viktig rolle og man så at personer mellom 45-74 år hadde en odds ratio på 9.8(4.3-22.5 95% KI), sammenlignet med personer mellom 18 og 44 år. Reduksjon i røyk er den viktigste

enkeltfaktoren vi kan påvirke som vil redusere utvikling av KOLS i Norge(2), og det at vi i Norge har klart å redusere andel røykere er veldig bra, men siden alder spiller så stor rolle i utvikling av KOLS og er en faktor vi ikke kan gjøre noe med, må vi nok belage oss på flere med KOLS de neste årene(106).

Mortaliteten til KOLS er stor, både på grunn av grunntilstanden men også på grunn av flere komorbiditeter knyttet til sykdommen, og er i stor grad knyttet opp til alvorlighetsgrad av sykdommen og kjønn(107). I sammenlignbare land ser man en mortalitetsrate på 4.3% noe som er betraktelig(108). Mortaliteten øker ved alvorlighetsgrad som vist, og da også naturlig med flere eksaserbasjoner. Et studie viser at innleggelse på grunn av eksaserbasjoner er direkte knyttet til økt mortalitet hos pasienten, hvor de med 3 eller flere eksaserbasjoner som trengte innleggelse over en 5 års periode hadde størst mortalitet i forhold til de uten komplikasjoner med en hazard ratio på 4.30 (2.62- 7.02 95%KI), men man kunne og så se en økende mortalitet når man går fra gruppe A til D og ved økende alder(109). Blant de som ble innlagt og overlevde, kunne man også se en økt mortalitetsrate for de 2 følgende år sammenliknet med pasienter uten eksaserbasjoner.



Figur 14: Kaplan-Meier overlevelsesheter knyttet til KOLS for norske kvinner og menn over en 15 års periode. Hentet fra originalartikkel(107).

Kostnadene knyttet til KOLS er store. I Sverige regnet de seg frem til at kostnadene knyttet til KOLS direkte og indirekte var på 1448€ per capita(110), noe som sikkert er sammenlignbart med Norge. Bare i Norge ble det anslått at det over en 10 års periode ville bli brukt 1.539 milliarder € kun knyttet til KOLS, noe som tilsvarer 0.7% av helsebudsjettet. Til sammenligning blir det brukt 48% av budsjettet på medikamenter. Kostnad pr pasient ble

anslått til 284€ pr pasientår, og de med alvorlige KOLS (GOLDIII-IV) ville bruke den største delen med 32%(111) og at det ved alvorlige sykdom og flere komplikasjoner var knyttet flere kostnader(110).

Den viktigste innsatsen man kan gjøre for å hindre økende kostnader er forebyggende arbeid med tanke på røyking, tidlig diagnostisering for å få mest mulig kontroll over sykdommen på et tidlig og mindre alvorlig stadie, og tidlig og god behandling av eksaserbasjoner og komplikasjoner, slik at varighet, morbiditet og mortalitet knyttet til sykdommen blir så små som mulig.

Diskusjon

KOLS er definitivt et stort og viktig tema, og vi har fortsatt endel arbeid igjen i det å identifisere sykdommen på et tidligere stadie, optimalisere behandling og hindre dødsfall som følge av komorbiditeter. Det er viktig å tenke på komorbiditetene pasientene har, da de ofte fører til økt mortalitet og morbiditet som potensielt kunne vært unngått. Det å tidligere kunne oppdage en eksaserbasjon er av virkelig god verdi både prognostisk for pasienten, men også for å redusere samfunnsmessige belastninger knyttet til sykdommen. Det å kunne bedre evaluere og følge opp sykdomsprosessen når pasienten er innlagt er også nyttig, noe jeg føler ble belyst ved oppgaven. Arbeidet med å begrense utviklingen av KOLS skriver i vestlige land seg til å redusere røyking, noe vi i Norge har blitt bedre på den siste tiden, mens det i utviklingsland er viktig å begrense bruken av biomassebrensel og hvertfall eksponisjon mot røyken i så stor grad som mulig, selv om det fra et samfunnsøkonomisk ståsted sikkert ikke er lett.

Oppgaven baserer seg på en kanskje litt stor litteraturliste, men den kunne vært betraktelig større, og burde kanskje vært det for å få belyst problemstillingen skikkelig, men det ville krevd langt mer tid enn det jeg hadde til disposisjon. Litteratursøket som ble utført gir et tverrsnitt av den litteraturen som eksisterer, og dekker helt klart ikke alle emner og temaer innenfor hver kategori, noe som igjen ville tatt hvertfall dobbelt så lang tid som jeg hadde til disposisjon. Grunnet min manglende erfaring i litteratursøk og det at jeg så at store områder ikke ble truffet gjorde at jeg i enkelte tilfeller søkte mer spesifikt og direkte rundt relevante tema. I ettertid kan man si at temaet og problemstillingen kanskje ble for åpen og at det

derfor åpnet seg for store mengder originalartikler, noe som kunne vært unngått med mer konsis problemstilling.

KOLS er en viktig sykdom med betraktelig mortalitet og morbiditet som i dagliglivet ikke blir viet nok oppmerksomhet, i forhold til hjerte-kar sykdommer, kreft og livsstilssykdommer, noe vi burde bli flinkere på, spesielt i fremtiden der vi får en større andel eldre og dermed vil kunne forvente å få flere pasienter med KOLS.

Kilder

1. Gulsvik AL, J. ;Austegard, E.; Henrichsen, S.; Langhammer, A.; Refvem, O.K.; Castle, N.M.; Frisk, B. KOLS. Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging. In: Helsedirektoratet, editor. www.helsedirektoratet.no. Oslo: Helsedirektoratet; 2012.
2. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax*. 2005 Oct;60(10):842-7. PubMed PMID: 16085729. Pubmed Central PMCID: 1747202.
3. Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A. Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2005 Aug;9(8):926-32. PubMed PMID: 16104642.
4. Bakke PS, Hanoa R, Gulsvik A. Educational level and obstructive lung disease given smoking habits and occupational airborne exposure: a Norwegian community study. *American journal of epidemiology*. 1995 Jun 1;141(11):1080-8. PubMed PMID: 7771443.
5. Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Sex differences in lung vulnerability to tobacco smoking. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2003 Jun;21(6):1017-23. PubMed PMID: 12797498.
6. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006 Sep;28(3):523-32. PubMed PMID: 16611654.
7. Liu S, Zhou Y, Wang X, Wang D, Lu J, Zheng J, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax*. 2007 Oct;62(10):889-97. PubMed PMID: 17483137. Pubmed Central PMCID: 2094241.
8. Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest*. 2010 Jul;138(1):20-31. PubMed PMID: 20139228.
9. Sorheim IC, Bakke P, Gulsvik A, Pillai SG, Johannessen A, Gaarder PI, et al. alpha(1)-Antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow obstruction in two large cohorts. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1125-32. PubMed PMID: 20595457. Pubmed Central PMCID: 2972629.
10. Bakke PS, Zhu G, Gulsvik A, Kong X, Agusti AG, Calverley PM, et al. Candidate genes for COPD in two large data sets. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2011 Feb;37(2):255-63. PubMed PMID: 20562129.
11. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS genetics*. 2009 Mar;5(3):e1000421. PubMed PMID: 19300482. Pubmed Central PMCID: 2650282.
12. Kukkonen MK, Tiili E, Hamalainen S, Vehmas T, Oksa P, Piirila P, et al. SERPINE2 haplotype as a risk factor for panlobular type of emphysema. *BMC medical genetics*. 2011;12:157. PubMed PMID: 22145704. Pubmed Central PMCID: 3269992.

13. Zhu G, Warren L, Aponte J, Gulsvik A, Bakke P, Anderson WH, et al. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease in two large populations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007 Jul 15;176(2):167-73. PubMed PMID: 17446335.
14. Wang A, Yin Y, Chen P, Liu Q, Yu Q, Xiao W. The association of SERPINE2 gene with COPD in a Chinese Han population. *Yonsei medical journal*. 2011 Nov;52(6):953-60. PubMed PMID: 22028159. Pubmed Central PMCID: 3220248.
15. Snider GL, Lucey EC, Christensen TG, Stone PJ, Calore JD, Catanese A, et al. Emphysema and bronchial secretory cell metaplasia induced in hamsters by human neutrophil products. *The American review of respiratory disease*. 1984 Jan;129(1):155-60. PubMed PMID: 6561016.
16. Parameswaran GI, Wrona CT, Murphy TF, Sethi S. *Moraxella catarrhalis* acquisition, airway inflammation and protease-antiprotease balance in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC infectious diseases*. 2009;9:178. PubMed PMID: 19912665. Pubmed Central PMCID: 2780445.
17. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M, et al. Characterization of Distal Bronchial Microflora during Acute Exacerbation of Chronic-Bronchitis - Use of the Protected Specimen Brush Technique in 54 Mechanically Ventilated Patients. *American Review of Respiratory Disease*. 1990 Nov;142(5):1004-8. PubMed PMID: WOS:A1990EG08800004. English.
18. Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, Staccioli D, Cekarini L, Bassotti C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace / Fondazione clinica del lavoro, IRCCS [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Universita di Napoli, Secondo ateneo*. 1998 Jun;53(3):262-7. PubMed PMID: 9785808.
19. Bogaert D, van der Valk P, Ramdin R, Sluijter M, Monninkhof E, Hendrix R, et al. Host-pathogen interaction during pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Infection and immunity*. 2004 Feb;72(2):818-23. PubMed PMID: 14742525. Pubmed Central PMCID: 321632.
20. Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ, Sethi S. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005 Jul 15;172(2):195-9. PubMed PMID: 15805178. Pubmed Central PMCID: 2718466.
21. Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995 Oct;152(4 Pt 1):1316-20. PubMed PMID: 7551388.
22. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Jul;162(1):167-73. PubMed PMID: WOS:000088126800028. English.
23. Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Renzetti AD, Jr. Association of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *The American review of respiratory disease*. 1980 Feb;121(2):225-32. PubMed PMID: 6244766.
24. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Nov 1;164(9):1618-23. PubMed PMID: 11719299.
25. Rabe KF, Fabbri LM, Vogelmeier C, Kogler H, Schmidt H, Beeh KM, et al. Seasonal distribution of COPD exacerbations in the prevention of exacerbations with tiotropium in COPD trial. *Chest*. 2013 Mar;143(3):711-9. PubMed PMID: 23188489.
26. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW, Vestbo J, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2012 Jan;39(1):38-45. PubMed PMID: 21737561.

27. Riise GC, Ahlstedt S, Larsson S, Enander I, Jones I, Larsson P, et al. Bronchial inflammation in chronic bronchitis assessed by measurement of cell products in bronchial lavage fluid. *Thorax*. 1995 Apr;50(4):360-5. PubMed PMID: 7785007. Pubmed Central PMCID: 474276.
28. Churg A, Dai J, Tai H, Xie CS, Wright JL. Tumor necrosis factor-alpha is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Sep 15;166(6):849-54. PubMed PMID: WOS:000178027300015. English.
29. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Shino Y, Shirasawa H, Kuriyama T. Association of tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Feb;163(2):420-2. PubMed PMID: 11179116.
30. Higham MA, Pride NB, Alikhan A, Morrell NW. Tumour necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2000 Feb;15(2):281-4. PubMed PMID: 10706492.
31. Hu GP, Peng GY, Hu JX, Ran PX. [Association of tumor necrosis factor alpha 308 G/A gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2007 Aug;30(8):588-94. PubMed PMID: 17988552.
32. Hill AT, Bayley DL, Campbell EJ, Hill SL, Stockley RA. Airways inflammation in chronic bronchitis: the effects of smoking and alpha1-antitrypsin deficiency. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2000 May;15(5):886-90. PubMed PMID: 10853853.
33. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *The American review of respiratory disease*. 1983 Nov;128(5):833-8. PubMed PMID: 6556892.
34. Oltmanns U, Chung KF, Walters M, John M, Mitchell JA. Cigarette smoke induces IL-8, but inhibits eotaxin and RANTES release from airway smooth muscle. *Respiratory research*. 2005;6:74. PubMed PMID: 16029496. Pubmed Central PMCID: 1187925.
35. Bridges RB, Fu MC, Rehm SR. Increased neutrophil myeloperoxidase activity associated with cigarette smoking. *European journal of respiratory diseases*. 1985 Aug;67(2):84-93. PubMed PMID: 2996923.
36. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, Kostianev S, Calcagni PG, Fabbri LM, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax*. 1996 Mar;51(3):267-71. PubMed PMID: 8779129. Pubmed Central PMCID: 1090637.
37. Cantor JO, Cerreta JM, Ochoa M, Ma S, Chow T, Grunig G, et al. Aerosolized hyaluronan limits airspace enlargement in a mouse model of cigarette smoke-induced pulmonary emphysema. *Experimental lung research*. 2005 May;31(4):417-30. PubMed PMID: 16025922.
38. Cantor JO, Shteyngart B, Cerreta JM, Liu M, Armand G, Turino GM. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine*. 2000 Oct;225(1):65-71. PubMed PMID: 10998200.
39. Eagan TM, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS. Occupational airborne exposure and the incidence of respiratory symptoms and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Oct 1;166(7):933-8. PubMed PMID: 12359649.
40. Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Environmental health perspectives*. 1995 Sep;103 Suppl 6:249-52. PubMed PMID: 8549481. Pubmed Central PMCID: 1518931.
41. Kilburn KH, Warshaw RH, Einstein K, Bernstein J. Airway disease in non-smoking asbestos workers. *Archives of environmental health*. 1985 Nov-Dec;40(6):293-5. PubMed PMID: 4083908.

42. Gerritsen WB, Asin J, Zanen P, van den Bosch JM, Haas FJ. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respiratory medicine*. 2005 Jan;99(1):84-90. PubMed PMID: 15672854.
43. Riise GC, Larsson S, Lofdahl CG, Andersson BA. Circulating cell adhesion molecules in bronchial lavage and serum in COPD patients with chronic bronchitis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1994 Sep;7(9):1673-7. PubMed PMID: 7527787.
44. Barbini P, Brighenti C, Gnudi G. A simulation study of expiratory flow limitation in obstructive patients during mechanical ventilation. *Annals of biomedical engineering*. 2006 Dec;34(12):1879-89. PubMed PMID: 17061156.
45. Coussa ML, Guerin C, Eissa NT, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, et al. Partitioning of Work of Breathing in Mechanically Ventilated Copd Patients. *J Appl Physiol*. 1993 Oct;75(4):1711-9. PubMed PMID: WOS:A1993MD35200043. English.
46. Haluszka J, Chartrand DA, Grassino AE, Milic-Emili J. Intrinsic PEEP and arterial PCO₂ in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American review of respiratory disease*. 1990 May;141(5 Pt 1):1194-7. PubMed PMID: 2111105.
47. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1997 Jun;10(6):1285-91. PubMed PMID: 9192930.
48. Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, Touaty E, Daghfous J, Pariente R, et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *The American review of respiratory disease*. 1980 Nov;122(5):747-54. PubMed PMID: 6778278.
49. Robinson TD, Freiberg DB, Regnis JA, Young IH. The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen-induced hypercapnia during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 May;161(5):1524-9. PubMed PMID: 10806149.
50. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, Jr., DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2068-75. PubMed PMID: 16236856.
51. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD. *Chest*. 2010 May;137(5):1091-7. PubMed PMID: WOS:000277542300015. English.
52. Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003 Mar 25;107(11):1514-9. PubMed PMID: WOS:000181764600013. English.
53. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmar AJ, et al. Pulmonary Arterial Enlargement and Acute Exacerbations of COPD. *New Engl J Med*. 2012 Sep 6;367(10):913-21. PubMed PMID: WOS:000308343300008. English.
54. Odigie-Okon E, Jordan B, Dijeh S, Wolff A, Dadu R, Lall P, et al. Cardiac injury in patients with COPD presenting with dyspnea: a pilot study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2010;5:395-9. PubMed PMID: 21103406. Pubmed Central PMCID: 2981154.
55. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respiratory medicine*. 2008 Sep;102(9):1243-7. PubMed PMID: 18595681.
56. Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emergency medicine Australasia : EMA*. 2004 Jun;16(3):212-5. PubMed PMID: 15228464.
57. Hoiseith AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of

- chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2011 Sep;66(9):775-81. PubMed PMID: WOS:000293962600010. English.
58. Schane RE, Walter LC, Dinno A, Covinsky KE, Woodruff PG. Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of general internal medicine*. 2008 Nov;23(11):1757-62. PubMed PMID: 18690488. Pubmed Central PMCID: 2585678.
59. Xu W, Collet JP, Shapiro S, Lin Y, Yang T, Platt RW, et al. Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008 Nov 1;178(9):913-20. PubMed PMID: 18755925.
60. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Predictors of 1-year mortality in patients discharged from hospital following acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Age and ageing*. 2005 Sep;34(5):491-6. PubMed PMID: 16107452.
61. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Suppli Ulrik C, Brondum E, et al. Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: a multicentre study in the Nordic countries. *Respiratory medicine*. 2006 Jan;100(1):87-93. PubMed PMID: 15893921.
62. Vogege C, von Leupoldt A. Mental disorders in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiratory medicine*. 2008 May;102(5):764-73. PubMed PMID: 18222685.
63. Karajgi B, Rifkin A, Doddi S, Kolli R. The prevalence of anxiety disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of psychiatry*. 1990 Feb;147(2):200-1. PubMed PMID: 2301659.
64. Papaioannou AI, Bartzikas K, Tsirikas S, Karakontaki F, Kastanakis E, Banya W, et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalised COPD exacerbations. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2013 Apr;41(4):815-23. PubMed PMID: 22878874.
65. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004 Dec 15;170(12):1286-93. PubMed PMID: 15374843.
66. Graat-Verboom L, Spruit MA, van den Borne BE, Smeenk FW, Martens EJ, Lunde R, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: An underestimated systemic component. *Respiratory medicine*. 2009 Aug;103(8):1143-51. PubMed PMID: 19304474.
67. Dimai HP, Domej W, Leb G, Lau KHW. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. *J Bone Miner Res*. 2001 Nov;16(11):2132-41. PubMed PMID: WOS:000171695800023. English.
68. Kiyokawa H, Muro S, Oguma T, Sato S, Tanabe N, Takahashi T, et al. Impact of COPD exacerbations on osteoporosis assessed by chest CT scan. *Copd*. 2012 Jun;9(3):235-42. PubMed PMID: 22360380. Pubmed Central PMCID: 3399638.
69. Takada K, Matsumoto S, Kojima E, Iwata S, Okachi S, Ninomiya K, et al. Prospective evaluation of the relationship between acute exacerbations of COPD and gastroesophageal reflux disease diagnosed by questionnaire. *Respiratory medicine*. 2011 Oct;105(10):1531-6. PubMed PMID: 21454063.
70. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013 Feb 15;187(4):347-65. PubMed PMID: 22878278.
71. Aliverti A, Rodger K, Dellaca RL, Stevenson N, Lo Mauro A, Pedotti A, et al. Effect of salbutamol on lung function and chest wall volumes at rest and during exercise in COPD. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):916-24. PubMed PMID: 15994253. Pubmed Central PMCID: 1747234.
72. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2002 (4):CD001495. PubMed PMID: 12519559.

73. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database of systematic reviews. 2006 (3):CD006101. PubMed PMID: 16856113.
74. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of Smoking Intervention and the Use of an Inhaled Anticholinergic Bronchodilator on the Rate of Decline of Fev(1) - the Lung Health Study. *Jama-J Am Med Assoc.* 1994 Nov 16;272(19):1497-505. PubMed PMID: WOS:A1994PQ90000028. English.
75. Yao W, Wang G, Zhu H, Sun Y, Zhao M. Effect of ipratropium bromide on airway and pulmonary muscarinic receptors in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease. *Chinese medical journal.* 2001 Jan;114(1):80-3. PubMed PMID: 11779443.
76. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax.* 2006 Oct;61(10):854-62. PubMed PMID: 16844726. Pubmed Central PMCID: 2104759.
77. Hsu JY, Perng RP, Lu JY, Wu CP, Huang MS, Luh KT, et al. Double-blind randomized parallel group study comparing the efficacy and safety of tiotropium and ipratropium in the treatment of COPD patients in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi.* 2006 Sep;105(9):708-14. PubMed PMID: 16959618.
78. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine.* 2011 Mar 24;364(12):1093-103. PubMed PMID: 21428765.
79. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ, Jr., et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest.* 2002 Jul;122(1):47-55. PubMed PMID: 12114338.
80. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology.* 2011 Oct;38(4):797-803. PubMed PMID: 21622587.
81. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology.* 2005 Aug;26(2):214-22. PubMed PMID: 16055868.
82. Calverley PM, Martinez FJ, Fabbri LM, Goehring UM, Rabe KF. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? The REACT study protocol. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2012;7:375-82. PubMed PMID: 22791991. Pubmed Central PMCID: 3393336.
83. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009 Aug 29;374(9691):695-703. PubMed PMID: 19716961.
84. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database of systematic reviews. 2007 (2):CD002991. PubMed PMID: 17443520.
85. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database of systematic reviews. 2005 (3):CD005374. PubMed PMID: 16034972.
86. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database of systematic reviews. 2007 (4):CD003794. PubMed PMID: 17943798.
87. Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, Chinsky K, Seibert A, Emmett A, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *Copd.* 2009 Oct;6(5):320-9. PubMed PMID: 19863361.

88. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respiratory medicine*. 2008 Aug;102(8):1099-108. PubMed PMID: 18614347.
89. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008 Jan 1;177(1):19-26. PubMed PMID: 17916806.
90. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007 Apr 17;146(8):545-55. PubMed PMID: 17310045.
91. Guleria R, Singh TR, Sinha S, Padhy K, Gupta K, Pande JN. Effect of single inhalation of a salbutamol, ipratropium bromide and beclomethasone on mucociliary clearance in patients with chronic obstructive airway disease. *The Indian journal of chest diseases & allied sciences*. 2003 Oct-Dec;45(4):241-6. PubMed PMID: 12962458.
92. Ram FS, Jones PW, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2002 (4):CD003902. PubMed PMID: 12519617.
93. Wang CH, Zhang Q, Li M, Fu PF, Yan ZM, Peng AM, et al. [Meta-analysis of efficacy and safety of oral theophylline in chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2010 Mar 2;90(8):540-6. PubMed PMID: 20367966.
94. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 Nov;160(5 Pt 1):1468-72. PubMed PMID: 10556107.
95. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Mar 1;165(5):698-703. PubMed PMID: 11874817.
96. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *The New England journal of medicine*. 1999 Jun 24;340(25):1941-7. PubMed PMID: 10379017.
97. Kottakis J, Cioppa GD, Creemers J, Greefhorst L, Lecler V, Pistelli R, et al. Faster onset of bronchodilation with formoterol than with salmeterol in patients with stable, moderate to severe COPD: results of a randomized, double-blind clinical study. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society*. 2002 Mar-Apr;9(2):107-15. PubMed PMID: 11972164.
98. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2003 Jan 25;326(7382):185. PubMed PMID: 12543832. Pubmed Central PMCID: 140272.
99. Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, Steurer J, Steurer-Stey C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respiratory research*. 2007;8:30. PubMed PMID: 17407610. Pubmed Central PMCID: 1853091.
100. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *European Respiratory Journal*. 2007 Feb;29(2):279-83. PubMed PMID: WOS:000244283900011. English.
101. Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax*. 2009 Jul;64(7):567-72. PubMed PMID: WOS:000267763300006. English.
102. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010 (11):CD001390. PubMed PMID: 21069668.

103. Yamaya M, Azuma A, Takizawa H, Kadota J, Tamaoki J, Kudoh S. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2012 Aug;40(2):485-94. PubMed PMID: 22408201.
104. Staykova T, Black PN, Chacko EE, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2003 (1):CD004105. PubMed PMID: 12535510.
105. Yanez AM, Guerrero D, Perez de Alejo R, Garcia-Rio F, Alvarez-Sala JL, Calle-Rubio M, et al. Monitoring breathing rate at home allows early identification of COPD exacerbations. *Chest*. 2012 Dec;142(6):1524-9. PubMed PMID: 22797131.
106. Feenstra TL, van Genugten ML, Hoogenveen RT, Wouters EF, Rutten-van Molken MP. The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Aug 15;164(4):590-6. PubMed PMID: 11520721.
107. Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TI, Mai XM, Johnsen R, Langhammer A. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. *Thorax*. 2013 Apr 23. PubMed PMID: 23611880.
108. Gershon AS, Wang C, Wilton AS, Raut R, To T. Trends in chronic obstructive pulmonary disease prevalence, incidence, and mortality in ontario, Canada, 1996 to 2007: a population-based study. *Archives of internal medicine*. 2010 Mar 22;170(6):560-5. PubMed PMID: 20308643.
109. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925-31. PubMed PMID: 16055622. Pubmed Central PMCID: 1747235.
110. Jansson SA, Andersson F, Borg S, Ericsson A, Jonsson E, Lundback B. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest*. 2002 Dec;122(6):1994-2002. PubMed PMID: 12475838.
111. Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B, Gislason T, Buist AS, Gulsvik A, et al. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2009 Oct;34(4):850-7. PubMed PMID: 19357148. Pubmed Central PMCID: 3334277.