

Baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger/praktiserende læger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for medicinsk behandling af KOL under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	November 2016	Version: 1.6 Dok.nr: 261462 Offentliggjort: December 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	3
4 Baggrund.....	4
5 Lægemidler.....	5
6 Metode	9
7 Effekt og bivirkninger	16
8 Adhærens	28
9 Håndtering af lægemidlerne	29
10 Værdier og præferencer.....	31
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	32
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	34
13 Kriterier for igangsætning af behandling	36
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	37
15 Kriterier for skift af behandling	39
16 Kriterier for seponering af behandling.....	39
17 Algoritme.....	40
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	41
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	41
20 Bilagsoversigt.....	41
21 Referencer	42
22 Fagudvalgets sammensætning.....	47
23 Ændringslog	48

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Dette baggrundsnotat vil kun omhandle vedligeholdelsesbehandling og ikke akut behandling af KOL.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

- Patienter, der ryger, skal tilbydes farmakologisk behandling mod nikotinafhængighed (NRT-produkter, vareniclin eller bupropion) eventuelt i forbindelse med rådgivning eller kurser i rygeafvænning.
- Der foreligger ikke videnskabelig evidens for klinisk betydende forskelle i effekt og bivirkningsprofil for de enkelte præparater inden for stofgrupperne SABA, LAMA, LABA og ICS. Lægemidlerne inden for hver af disse grupper kan således ligestilles, når man sammenligner ækvipotente doser.
- PDE-4 hæmmer (roflumilast) bør alene initieres af lungemedicinere som supplerende behandling.
- Der foreligger ikke videnskabelig evidens for klinisk betydende forskelle i behandlingseffekt mellem de forskellige inhalationsdevices, hvorfor disse ligestilles.
- Hos patienter med tendens til gentagende røntgenverificerede pneumonier tilrådes forsigtighed med ICS eventuelt ophør med ICS.
- Effekten af den medicinske behandling forudsætter, at patienter oplæres i korrekt brug og gøres fortrolige med det valgte inhalationsdevice.
- De forskellige devices vurderes ligeværdige og det vurderes, at forskellige devices kan anvendes eller skiftes. Det er af afgørende betydning, at patienterne bliver grundigt informeret om korrekt anvendelse, såfremt man skifter eller påbegynder ny behandling/device, således at patienten er fortrolig med behandlingen med henblik på størst muligt compliance og effekt.
- Patienter bør monitoreres jævnligt for at sikre optimal medicinadhærens. Den medicinske behandling til patienten skal individualiseres med henblik på at give den enkelte patient den optimale medicinske behandling.
- En iværksat behandling skal generelt seponeres hvis den ingen effekt har. For at forebygge forværringer af KOL sygdommen, skal seponering foregå med jævnlig kontrol af lungefunktion, symptommonitorering samt monitorering af hyppigheden af eksacerbationer.

Iltbehandling

- Ilt gives kontinuerligt i min. 15 timer pr. døgn hvis PO_2 er $<7,3$ og stiger til >8 på iltbehandling.
- Patienter i iltbehandling bør behandles af lungespecialister, og iltbehovet bør kontrolleres med 1-6 måneders intervaller.

Behandlingsalgoritmen

SABA anvendes alene som anfaldsmedicin i alle grupper

	Patientgruppe A	Patientgruppe B	Patientgruppe C	Patientgruppe D
1. valg	Ingen medicinsk behandling	LABA <i>eller</i> LAMA	LAMA <i>eller</i> LABA	LABA kombineret med LAMA
2. valg	LABA <i>eller</i> LAMA	LABA kombineret med LAMA	LABA kombineret med ICS	LABA og LAMA kombineret med ICS

3 Forkortelser

CAT	COPD assessment test (måler symptomernes indvirkning på dagligdagen)
DPI	Dry Powder Inhalator (inhalationspulver)
DrKOL	Dansk register for kronisk obstruktiv lungesygdom
FEV ₁	Forceret eksspiratorisk volumen i det første sekund
FVC	Forceret vital kapacitet
GOLD	Global initiative for chronic obstructive lung disease
ICS	Glucocorticosteroid i inhaleret form
KOL	Kronisk obstruktiv lungesygdom
LABA	Langtidsvirkende β_2 -agonist
LAMA	Langtidsvirkende antikolinergikum
LCQ	Leicester Cough Questionnaire (livskvalitetsskema forbundet med hoste)
MACE	Betydningsfulde hændelser med hjertekarsygdom
MRC	Dyspnøskala af Medical Research Council
mMRC	Modificeret form af dyspnøskalaen af Medical Research Council
NNT	Number needed to treat
NRT	Nikotin-substitutionsprodukter
PDE4	Phosphodiesterase-4
PIF	Peak inspiratorisk flow
pMDI	Pressurized Meter Dose Inhalator (inhalationsvæske)
RADS	Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin
RCT	Klinisk randomiseret (interventions-)undersøgelse
R95	Diagnosekoden for KOL
SABA	Korttidsvirkende β_2 -agonist
SAMA	Korttidsvirkende antikolinergikum
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire (livskvalitetsskema)
SMI	Soft Mist Inhaler
SPC	Godkendt produktresume fra EMA
TDI	Transition Dyspnea Index
TPI	Tjek på inhalationen
6MWT	6-minutters gangprøve

4 Baggrund

Rygning

I Danmark har man identificeret tobaksrygning som den vigtigste risikofaktor i udvikling af KOL. Det antages, at mellem 25-40 % af alle rygere vil udvikle KOL i løbet af deres levetid.¹ Ud over tobaksrygning er lungeinfektioner i barndommen, erhvervseksposition samt luftforureningsfaktorer, der påvirker lungefunktions udvikling negativt med efterfølgende tab af lungefunktion. Alfa-1-antitrypsin mangel er en sjælden årsag til KOL på baggrund af emfysem.²

Ophør med tobaksrygning er langt den mest effektive intervention ved behandling af KOL. Rygeophør begrænser det excessive fald i lungefunktion og øger overlevelsen. Farmakologisk behandling har højst marginal effekt på sygdommens udvikling, men virker symptomlindrende og reducerer antallet af eksacerbationer. Tobaksrygning er stærkt afhængighedsskabende, og mange patienter med KOL har vanskeligt ved at ophøre med rygningen³.

4.1 Introduktion

KOL er en folkesygdom og en af de store kroniske sygdomme, hvor man i løbet af de sidste årtier ikke har observeret fald i dødelighed. Sygdommen er karakteriseret ved en ikke (fuldt) reversibel luftvejsobstruktion, der som hovedregel er tiltagende igennem sygdomsforløbet, og som skyldes destruktion af lungevæv og kronisk inflammatorisk tilstand i de store og små luftveje.³ KOL vil være symptomatisk, når der har været et betydende lungefunktionstab (op mod 50 % af forventet værdi for FEV₁). Karakteristiske symptomer ved sygdommen er åndenød, opspyt og hoste. Mange patienter med KOL har komorbiditeter især hjertekarsygdom og osteoporose, sygdomme, der også er relateret til selve tobaksforbruget³. Andre hyppige komorbiditeter og ledsagesymptomer er angst, depression og muskelsvækkelse. Endvidere ses en øget forekomst af kræftsygdomme, såsom lungekræft og blærekræft hos patienter med KOL³.

Diagnosen kræver påvisning af luftvejsobstruktion ved anvendelse af spirometri. Luftvejsobstruktionen er ikke eller kun delvis reversibel (ændring i FEV₁ <12-15 %) og defineres post-bronkodilatorisk (efter inhalation af luftvejsudvidende lægemiddel) ved at FEV₁/FVC er mindre end 0,70.³ Selvom spirometri er nødvendig for at vurdere tilstedeværelsen og graden af luftvejsobstruktion, er KOL en klinisk diagnose, hvorfor spirometri skal suppleres med relevante symptomer og risikofaktorer.

FEV₁ har tidligere alene været anvendt til vurdering af sværhedsgraden. Men efter seneste resultater fra ECLIPSE-studiet,⁴ har man fundet frem til, at sygdomsforløbet hos patienter med KOL ikke alene kan baseres på lungefunktionen, hvorfor stadieinddelingen er blevet mere nuanceret. Denne nye stadieinddeling, som er introduceret ved GOLD,³ tager udgangspunkt i sværhedsgraden af luftvejsobstruktionen bedømt ved FEV₁, graden af symptomer (vurderet ved mMRC og CAT) og antallet af eksacerbationer i det foregående år. Patienter med KOL vil herefter kunne stadiendeles i A, B, C eller D.

4.2 Patientgrundlag

Man skønner, at omtrent 430.000 danskere har KOL, hvoraf 270.000 af disse har klinisk betydende KOL.⁵ Baseret på den seneste opgørelse fra Østerbroundersøgelsen og Herlev-Østerbro undersøgelsen estimeres prævalensen af KOL til at være 11 % hos personer over 40 år.⁶ Ud af disse vil 77 % kunne placeres under gruppe A, 14 % under gruppe B og 9 % under gruppe C og D.⁶

Langt fra alle patienter med KOL har fået stillet diagnosen eller bliver fulgt hos praktiserende læge eller i et hospitalsambulatorium.⁷ Omkring 65.000 personer har fået KOL-diagnosen R95 i almen praksis, hertil kommer et ukendt antal som trods manglende diagnostisk behandles på mistanke om KOL med lægemidler, der benyttes til symptom- eller vedligeholdelsesbehandling af KOL. En korrekt diagnose kræver imidlertid, at der er udført en spirometri.

Opgørelser fra DrKOL fra år 2013 viser, at ud af de 65.680 personer med KOL-diagnosen fra almen praksis, fik 13.105 personer foretaget KOL-årskontrol i almen praksis.⁸ I hospitalssektoren mødte i alt 15.703 personer i længerevarende forløb med KOL (defineret som mindst 2 ambulante kontroller) til i alt 41.791 ambulante kontroller. Endelig registrerede man 22.683 hospitalsindlæggelser, hvor hoveddiagnoserne var KOL-eksacerbation eller respirationsinsufficiens/pneumoni og med bi-diagnosen KOL.⁸

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

Indholdsstof	ATC-kode	Lægemidler og inhalationsdevice	Anvendelsesområde og godkendt indikation (KOL)
SABA	R03AC0		Anfaldsmedicin
Salbutamol	R03AC02	Airomir inhalationsspray Airomir Autohaler Salamol Inhalationsspray Ventoline inhalationsspray	Astma bronchiale og anden bronkospasme
		Buventol Easyhaler Ventoline inhalationspulver	
Terbutalin	R03AC03	Bricanyl Turbuhaler	Astma bronchiale og anden bronkospasme

LABA	R03AC1		Vedligeholdelsesbehandling
Salmeterol	R03AC12	Serevent spray	Behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
		Serevent Diskos	
Formoterol	R03AC13	Foradil inhalationsspray	Til lindring af bronkoobstruktive symptomer hos patienter med KOL
		Delnil (kapsler) Aerolizer Foradil (kapsler) Aerolizer Formo Easyhaler	Forebyggelse og behandling af bronkokonstriktion hos patienter med KOL med en reversible komponent
		Oxis Turbohaler	Til lindring af bronko-obstruktive symptomer hos voksne patienter med KOL
Indaceterol	R03AC18	Hirobriz Breezhaler (kapsler) Onbrez Breezhaler (kapsler)	Til bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling af luftvejsobstruktion hos voksne patienter med KOL
Olodaterol	R03AC19	Striverdi Respimat	

LABA+ICS	R03AK		Vedligeholdelsesbehandling
Salmeterol+ Fluticason- propionat	R03AK06	AirFluSal Forspiro inhalationspulver Seretide Diskos Aerivio Spiromax	Symtomatisk behandling af KOL-patienter med FEV ₁ <60 % af forventet (præbronkodila- tator) og tilbagevendende eksacerbationer, hvor fast behandling med bronkodilatator ikke er tilstrækkeligt
Formoterol+ budesonid	R03AK07	Bufomix Easyhaler DuoResp Spiromax Symbicort Turbuhaler Symbicort Spray	Symptomatisk behandling af patienter med svær KOL (FEV ₁ <50 % af forventet normalværdi) og tidligere gentagne eksacerbationer, som har betydelige symptomer på trods af regelmæssig behand- ling med langtidsvirkende bronkodilatator
Formoterol+ beclometason	R03AK08	Fostair spray Innovair spray	
Vilanterol + fluticasonfuroat	R03AK10	Relvar Ellipta	Symptomatisk behandling af voksne med KOL med FEV ₁ <70 % af forventet (post- bronkodilatator) med tilbage- vendende eksacerbationer, hvor fast behandling med bronkodilatator ikke er tilstrækkelig
SABA+SAMA	R03AL		Vedligeholdelsesbehandling
Fenoterol+ ipratropium- bromid	R03AL01	Berodual inhalationsspray Duovent HFA inhalationsspray	Forebyggelse og anfaldsbehandling af reversible bronkospasmer hos patienter med KOL med reversible bronkospasmer
LABA+LAMA			Vedligeholdelsesbehandling
Vilanterol + umeclidinium- bromid	R03AL03	Anoro inhalationspulver	Bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling til symptomlindring hos voksne patienter med KOL
Indacaterol + glycopyr- roniumbromid	R03AL04	Ultibro Breezhaler	
Formoterol+ aclidinium- bromid	R03AL05	Duaklir Genuair	
Olodaterol+ Tiotropium bromid	R03AL06	Spiolto Respimat	Symptomlindrende bronkodilatator til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

SAMA	R03BB		Vedligeholdelsesbehandling
Ipratropium-bromid	R03BB01	Atrovent inhalationsspray	Forebyggelse af reversibel bronkospasme hos patienter med astma og KOL
LAMA	R03BB		Vedligeholdelsesbehandling
Tiotropium-bromid	R03BB04	Spiriva inhalationspulver Spiriva Respimat Braltus Zonda	Bronkodilerende vedligeholdelsesbehandling til lindring af symptomer hos voksne patienter med KOL
Aclidinium-bromid	R03BB05	Eklira Genuair Bretaris Genuair	
Glycopyr- roniumbromid	R03BB06	Seebri Breezhaler	
Umeclidium bromid	R03BB07	Incruse Ellipta	Bronkodilerende vedligeholdelsesbehandling til symptomlindring hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
PDE4-hæmmer	R03D		Vedligeholdelsesbehandling
Roflumilast	R03DX07	Daxas tabletter	Vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med svær KOL (FEV ₁ efter bronko-dilatation mindre end 50 % af forventet) associeret med kronisk bronkitis og med tidligere gentagne eksacerbationer. Daxas anvendes som tillæg til behandling med bronkodilatorer
ICS	R03BA		ICS som monoterapi anvendes ikke til KOL
Beclomethason	R03BA01	Aerobec spray Aerobec Autohaler Beclomet Easyhaler	ICS som enkeltlægemidler indgår alene i denne liste, da de indgår i kombinationsbehandling med LABA (se ovenfor). Til patienter, hvor kombinationsbehandling med langtidsvirkende bronkodilator ikke er mulig
Budesonid	R03BA02	Pulmicort spray Giona Easyhaler Miflonide Aerolizer (kapsler) Spirocort Turbohaler	
Fluticason propionat	R03BA05	Flixotide spray Flixotide Diskos	

ICS som monoterapi vil ikke blive gennemgået yderligere i det aktuelle baggrundsnotat, idet ICS ikke er registreret eller har den fornødne evidens for anvendelse som monoterapi ved KOL. Man vil udelukkende kunne anvende ICS i kombination med LABA og/eller LAMA.

6 Metode

Fagudvalget baserer sine anbefalinger ud fra gældende GOLD guidelines, Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2014³. Den udvalgte guideline er AGREE II vurderet (se afsnit 6.3 samt bilag 2 *Vurderinger af kliniske retningslinjer*). RADS anbefalinger er graderet ud fra GOLDS egne evidensniveauer A-D, hvor A og B repræsenterer RCT dokumenteret evidens (hhv. veldokumenteret og begrænset), mens C og D er baseret på hhv. observationelle undersøgelser og subjektiv erfaring (se bilag 1 *Beskrivelse af evidensniveauer*). Derfor er GRADE-metoden, som beskrevet i rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk) ikke anvendt omkring evidensvurdering.

RADS definerer de kliniske spørgsmål, som styrer litteratursøgningen ud fra PICO:

P (patienter):	Hvilke patienter er der tale om?
I (interventioner):	Hvilke lægemidler er der tale om?
C (comparatorer):	Hvilken behandling sammenlignes med?
O (outcomes):	Hvordan vurderes lægemidlets effekt og bivirkninger?

6.1 Kliniske spørgsmål

RADS har med udgangspunkt i kommissoriet defineret følgende kliniske spørgsmål:

Hvad er den bedste intervention til behandling af

A	Patienter med få symptomer, FEV ₁ procent af forventet ≥ 50 og 0-1 antal eksacerbationer om året
B	Patienter med mange symptomer, FEV ₁ procent af forventet ≥ 50 og 0-1 antal eksacerbationer om året
C	Patienter med få symptomer og ≥ 2 antal eksacerbationer om året eller FEV ₁ procent af forventet < 50 eller en indlæggelseskrævende eksacerbation
D	Patienter med mange symptomer og ≥ 2 antal eksacerbationer om året eller FEV ₁ procent af forventet < 50 eller en indlæggelseskrævende eksacerbation

- Er der klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne (givet i sammenlignelig dosis og behandlingstid) til de definerede patientgrupper A, B, C og D?
- Er der grund til ikke at ligestille lægemidlerne inden for de respektive lægemiddelgrupper?

Endvidere forholder RADS sig til følgende:

- Hvilke lægemidler, registreret til rygeophør, kan anbefales som behandling til rygestop?
- Hvordan er den generelle anvendelighed af forskellige inhalationsdevices?
- Er der inhalationsdevices, hvor der er klar indikation for, at disse ikke er optimalt fungerende?
- Er der klinisk relevant forskel med hensyn til inspiratorisk flow af forskellige inhalationsdevices?
- Hvilke patienter skal have antibiotika som forebyggende behandling mod eksacerbationer?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

RADS vælger at opdele populationen ud fra stadietinddelingen af KOL.^{3,9}

Patientinddeling

	Få symptomer	Mange symptomer	
Høj risiko	(C)	(D)	≥ 2 eksacerbationer per år <u>eller</u> Indlæggelse pga. KOL <u>eller</u> FEV₁ < 50% af forventet
Lav risiko	(A)	(B)	0-1 eksacerbationer per år <u>og</u> FEV₁ ≥ 50% af forventet
	MRC 1-2 CAT < 10 CCQ 0-1	MRC ≥ 3 CAT ≥ 10 CCQ > 1	

Population

PA: patienter med få symptomer, FEV₁ procent af forventet ≥ 50 og 0-1 antal eksacerbationer om året

Interventioner for PA

SABA
 SAMA
 LABA
 LAMA
 SABA+SAMA
 SABA og SAMA

Komparatorer

Komparator er for hvert lægemiddel de øvrige eller placebo. Undersøgelser, hvor interventionen er sammenlignet med andet end øvrige lægemidler eller placebo, ekskluderes (f.eks. ikke-anvendte lægemidler i Danmark og anden behandling end farmakologisk).

Kritiske effekt-/bivirkningsmål P_A

Symptomer (sværhedsgraden af symptomer vurderes ved CAT og mMRC)
Begrænsninger i aktivitet (vurderes med udgangspunkt i 6MWT)
Helbredsrelateret livskvalitet (vurderes ved SGRQ og LCQ)
FEV₁
Bivirkninger

Population

P_B : patienter med mange symptomer, FEV₁ procent af forventet ≥ 50 og 0-1 antal eksacerbationer om året

Interventioner for P_B

LABA
LAMA
LABA og LAMA
LABA+LAMA

Komparatorer

Komparator er for hvert lægemiddel de øvrige eller placebo. Undersøgelser, hvor interventionen er sammenlignet med andet end øvrige lægemidler eller placebo, ekskluderes (f.eks. ikke-anvendte lægemidler i Danmark og anden behandling end farmakologisk).

Kritiske effekt-/bivirkningsmål P_B

Symptomer (sværhedsgraden af symptomer vurderes ved CAT og mMRC)
Begrænsninger i aktivitet (vurderes med udgangspunkt i 6MWT)
Helbredsrelateret livskvalitet (vurderes ved SGRQ og LCQ)
FEV₁
Bivirkninger

Population

P_C : Patienter med få symptomer og ≥ 2 antal eksacerbationer om året eller FEV₁ procent af forventet < 50 eller en indlæggelseskrævende eksacerbation.

Interventioner for P_C

LABA+ICS
LABA og ICS
LAMA og ICS
LABA og LAMA
LABA+LAMA
LABA og PDE4-hæmmer
LAMA og PDE4-hæmmer

Komparatorer

Komparator er for hvert lægemiddel de øvrige eller placebo. Undersøgelser, hvor interventionen er sammenlignet med andet end øvrige lægemidler eller placebo, ekskluderes (f.eks. ikke-anvendte lægemidler i Danmark og anden behandling end farmakologisk).

Kritiske effekt-/bivirkningsmål P_C

Antallet af eksacerbationer* især det foregående år
Tid til eksacerbation*
Symptomer (sværhedsgraden af symptomer vurderes ved CAT og mMRC)
Begrænsninger i aktivitet (vurderes med udgangspunkt i 6MWT)
Helbredsrelateret livskvalitet (vurderes ved SGRQ og LCQ)
Mortalitet (kan vurderes både ud fra total og sygdomsspecifik mortalitet)
Bivirkninger

*Akut KOL-eksacerbation, er defineret ved øget dyspnø, tiltagende ekspektorering og/eller øget purulens af ekspektoratet

Population

P_D: Patienter med mange symptomer og ≥ 2 antal eksacerbationer om året eller FEV₁ procent af forventet <50 eller en indlæggelseskrævende eksacerbation

Interventioner for P_D

LABA+ICS
LABA og ICS
LAMA og ICS
LABA+ICS og LAMA
ICS og LABA+LAMA
ICS og LABA og LAMA
LABA+ICS og PDE4-hæmmer
LABA og ICS og PDE4-hæmmer
LABA+LAMA
LABA og LAMA
LAMA og PDE4-hæmmer

Komparatorer

Komparator er for hvert lægemiddel de øvrige eller placebo. Undersøgelser, hvor interventionen er sammenlignet med andet end øvrige lægemidler eller placebo, ekskluderes (f.eks. ikke-anvendte lægemidler i Danmark og anden behandling end farmakologisk).

Kritiske effekt-/bivirkningsmål P_D

Antallet af eksacerbationer især det foregående år*

Tid til eksacerbation*

Symptomer (sværhedsgraden af symptomer vurderes ved CAT og mMRC)

Begrænsninger i aktivitet (vurderes med udgangspunkt i 6MWT)

Helbredsrelateret livskvalitet (vurderes ved SGRQ og LCQ)

Mortalitet (kan vurderes både ud fra total og sygdomsspecifik mortalitet)

Bivirkninger

*Akut KOL-eksacerbation, er defineret ved øget dyspnø, tiltagende ekspektorering og/eller øget purulens af ekspektoratet

Faktaboks 1: CAT score

CAT (COPD Assessment Test)

Et CAT score over 10 placerer patienten i en af de symptomatiske grupper B eller D. mMRC, CAT og CCQ vil ikke kunne vurdere alle patienter ens, hvad angår opdelingen i A/C og B/D. Vurderingen af "få symptomer" over for "mange symptomer" vil være graden af åndenød, som får betydning for behandlingen.

Hvordan vil du beskrive din KOL? Tag denne test

Dette spørgeskema vil hjælpe dig og din læge med at måle den effekt, som KOL (Kronisk Obstruktiv Lungesygdom) har på dit velbefindende og din hverdag. Dine svar og testscoren kan bruges af dig og din læge til at hjælpe med at forbedre behandlingen af din KOL, så du får størst mulig gavn af den.

Ved hvert punkt herunder skal du sætte et kryds (X) i den kasse, som beskriver din nuværende situation bedst. Husk, at du kun må vælge ét svar til hvert spørgsmål.

Eksempel: Jeg er meget glad ☐ 0 ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 Jeg er meget ked af det

	SCORE
Jeg hoster aldrig ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 Jeg hoster hele tiden	
Jeg har slet ikke noget slim i lungerne ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 Mine lunger er helt fyldte med slim	
Jeg har slet ikke trykken for brystet ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 Jeg har meget trykken for brystet	
Når jeg går op ad bakke eller går én etage op, bliver jeg ikke forpustet ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 Når jeg går op ad bakke eller går én etage op, bliver jeg meget forpustet	
Jeg er ikke begrænset i nogen aktiviteter hjemme ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 Jeg er meget begrænset i alle aktiviteter hjemme	
Jeg er tryk ved at forlade mit hjem på trods af min lungesygdom ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 Jeg er slet ikke tryk ved at forlade mit hjem på grund af min lungesygdom	
Jeg sover dybt ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 Jeg sover ikke dybt på grund af min lungesygdom	
Jeg har masser af energi ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 Jeg har slet ingen energi	
SAMLET SCORE	

COPD Assessment Test™, CAT testen og CAT logo er et varemærke, som tilhører GlaxoSmithKline koncernen.
© 2009 GlaxoSmithKline. Alle rettigheder forbeholdes.

Figuren viser CAT spørgeskema

Faktaboks 2: MRC konvertering til mMRC skala

I Danmark benyttes fortsat MRC frem for mMRC ved bestemmelse af sværhedsgraden af åndenød. Man kan uden problemer konvertere sværhedsgraden af åndenød fra MRC til mMRC ved benyttelse af følgende skema:

MRC	mMRC	Symptomer
1	0	Ingen åndenød undtagen ved kraftig anstrengelse
2	1	Åndenød ved hastværk og gang op ad lille bakke
3	2	Går langsommere end andre på samme alder på grund af åndenød og må stoppe op for at få vejret, når jeg går frem og tilbage
4	3	Må stoppe på grund af åndenød efter ca. 100 m
5	4	Kan ikke forlade hjemmet på grund af åndenød eller får åndenød ved af- og påklædning

(For detaljerede beskrivelser af interventioner se venligst bilag 3 *Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål*).

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

RADS har forholdt sig til følgende internationale guideline:

Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD 2014.³

GOLD 2014 er AGREE vurderet (se bilag 2 *Vurdering af kliniske retningslinjer*). Den udvalgte guideline er vurderet som egnet til supplerende kildesøgning, evidens og estimat-vurderinger. Den udvalgte guideline er sidst opdateret i 2014 med søgning afsluttet den 31. december 2013. Den anvendte litteratursøgning i baggrundsnotatet gælder derfor fra opdatering af denne guideline og de sidst medtagne referencer. Da den udvalgte guideline er international, vil der være variationer til danske forhold i godkendte lægemidler og indikationer. Dog er der sikret overensstemmelse med Retningslinjer for KOL fra Dansk Selskab for Lungemedicin.⁹

Fakta Om GOLD

I 1997 indledtes et samarbejde, the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), mellem en række internationale eksperter indenfor KOL, US National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) og World Health Organization (WHO) med det formål at skabe konsensus om en global retningslinje for diagnostik, behandling og forebyggelse af KOL. Eksisterende guidelines blev gennemgået kritisk, og systematisk opsamling af litteratur og dokumentation i en central database blev indledt. Efterfølgende er al tilgængelig dokumentation vedrørende KOL blevet indsamlet. I 2001 blev den første GOLD-guideline publiceret. Denne er sidenhen blevet fuldstændigt revideret i 2006 og 2011. Herudover foretages årlige opdateringer af den seneste version. Den årlige opdatering foretages på baggrund af en bred PubMed søgning med en standard søgestreng (se venligst goldcopd.com for yderligere detaljer).

Søgningen foretages tre gange årligt. Samtidig inviteres forfattere til indsendelse af peer-reviewed artikler, som ikke er fundet ved søgningen. Det samlede resultat af søgningen forelægges for den videnskabelige komité, og hver reference gennemgås detaljeret og kritisk af mindst to medlemmer af komitéen. Efterfølgende bliver hver publikation, der er bedømt relevant af mindst et medlem af komitéen, drøftet på et af komitéens halvårslige møder. Komitéen anbefaler herefter, hvorvidt en publikation skal inkluderes i rapporten, enten som støtte for gældende rekommandationer eller som grundlag for en ændring. En gang om året foretager bestyrelsen for GOLD en endelig gennemgang og godkender anbefalingerne fra den videnskabelige komité. Tidligere har GOLD samarbejdet været finansieret af NHLBI, WHO og en række lægemiddelvirksomheder, men fra 2014 har GOLD været selvfinansierende. Alle anbefalinger fra GOLD vedrørende lægemidler er baseret på den bedst tilgængelige evidens i publiceret litteratur og ikke fra mærkningsdirektiver eller godkendelseskrav fra regulatoriske myndigheder. Der afgives ikke anbefalinger af behandlinger, der ikke er godkendt af mindst en regulatorisk myndighed.

GOLD guideline er tænkt som et strategidokument og et redskab til sundhedsprofessionelle med henblik på at implementere effektive forløbsprogrammer baseret på forhåndenværende sundhedssystemer. Som sådan har GOLD opnået en global anerkendelse og anvendelse, og såvel internationale som nationale retningslinjer overalt i verden vedrørende KOL refererer grundlæggende til GOLD. Samtidig bør det bemærkes, at alle anbefalinger er graderet ud fra GOLDS egne evidensniveauer A-D, hvor A og B repræsenterer RCT dokumenteret evidens (hhv. veldokumenteret og begrænset), mens C og D er baseret på hhv. observationelle undersøgelser og subjektiv erfaring.³

Med udgangspunkt i den udvalgte guideline og på baggrund af den definerede søgestreng fra GOLD blev der d. 14. december 2014 foretaget en litteratursøgning i PubMed og Embase frem til den 31. december 2014. For at se en detaljeret beskrivelse af den systematiske litteratursøgning, herunder søgestreng, søgeresultater, inklusion og eksklusion af referencer bedes man se i bilag 4: Litteraturflow.

Ved opdateringen oktober 2015 omkring nye lægemidler, umeclidium og olodaterol+tiotropiumbromid inkluderes udelukkende godkendte SPC's. (se bilag 4: Litteraturflow).

I forbindelse med opdateringen foretages ny litteratursøgning i november 2015 baseret på samme søgestreng som i december 2014 (se bilag 4: Litteraturflow). I alt findes 9 referencer relevante, men fagudvalget vælger at lægge vægt på litteratur omkring behandling af GOLD gruppe C. I alt 4 metaanalyser inkluderes, heraf 2 fra søgninger og 2 medbringes af fagudvalget:

Chong J, Karner C, Poole P: Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease (review) The Cochrane Library 2012 Issue 9⁶¹

Farne HA, Cates CJ: Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease (Review) The Cochrane Library 2015, Issue 10⁶²

Oba Y, Sarva ST, Dias S: Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis Thorax 2015; 0:1-11⁶³

Tricco A, Striffler L, Voroniki A, Yazdi F, Khan PA, Scott A et al: Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis BMJ open 2015; Oct 26, 5 (10)⁶⁴

RADS har valgt at inddrage behandlinger af anden karakter end inhalationsbehandling i baggrundsnotatet. Denne behandling er behandling, som vurderes til at være mest essentiel i behandlingen af KOL (rygestop), og vil fremgå som ekspertudtalelse med udgangspunkt i sidste nye Cochrane Review fra 2013¹⁰ samt nyere litteratur. Denne ekspertudtalelse er vedlagt som bilag til baggrundsnotatet (se venligst bilag 5 *Rygeophør*). Ekspertrapporten kan derfor læses som et selvstændigt dokument, hvor de relevante referencer er placeret sammen med rapporten.

7 Effekt og bivirkninger

Rygeophør med farmakologisk behandling

Rygning anses som den overvejende sygdomsfremkaldende faktor for flertallet af patienter med KOL. For disse patienter er rygeophør den mest effektive intervention og bør prioriteres højt.

GOLD anbefaler:

- Brug af nikotin-substitutionsprodukter (NRT). NRT anbefales i alle terapiformer, da der er sammenlignelig effekt (inkl. spray, nasalspray, tyggegummi, sublingual tablet, inhaleret eller pastiller). Der er ikke rapporteret alvorlige bivirkninger.
- Vareniclin øger langtidsrygeophør (>1 år), men der har været rejst mistanke om øget forekomst af alvorlige bivirkninger herunder depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg, dog er der ikke sikker årsagssammenhæng.
- Bupropion evt. sammen med NRT har vist gode langtidsresultater. Lægemidlet har dog en række kontraindikationer, især pga. lægemiddelinteraktioner, og kan udløse universelle krampeanfald. Derfor bør det først anvendes, når behandling med NRT og/eller vareniclin har været forsøgt.
- Nortriptylin anbefales forsøgt, såfremt de tre ovenstående behandlingsformer ikke kan tolereres, eller såfremt de ikke har haft effekt.

Gennemgang af Cochrane Review¹⁰ samt nyere litteratur:

NRT, bupropion og vareniclin er alle veldokumenterede effektive til facilitering af rygeophør. Vareniclin er mere effektivt end de to øvrige. Kombination af flere samtidige NRT har muligvis en effekt på niveau med vareniclin. Fraset en sjælden, men velkendt forekomst af grand mal kramper ved behandling med bupropion er der ikke dokumenteret alvorlige bivirkninger ved de tre lægemidler. Kombinationer af de tre lægemidler har indtil videre ikke kunnet give reproducerbar dokumentation for additiv effekt.

Nortriptylin og clonidin er begge effektive til rygeophør, men har begge en uhensigtsmæssig bivirkningsprofil (se bilag 4: *Rygeophør* for yderligere information).

RADS anbefaler:

- Henvisning til rygestopkursus. Brug af NRT i forskellige kombinationer. Hvis denne behandling ikke er effektiv, kan man overveje at skifte til vareniclin. Ved manglende effekt af NRT og/eller vareniclin skal man behandle med bupropion (**Evidens høj**).

SABA eller SAMA

GOLD anbefaler:

Både SABA og SAMA anbefales som behandling ved behov især hos patienter, som har få symptomer og lav risiko for eksacerbationer (GOLD gruppe A).

Gennemgang af litteratursøgning i supplement til GOLD:

Ved gennemgang af litteraturen kunne der ikke identificeres undersøgelser med relevans. RADS vurderer således, at den nuværende evidens på området fortsat må gælde og kan videreføres.

RADS anbefaler:

- SABA (terbutalin eller salbutamol) skal alene benyttes som anfaldsmedicin til patienter i GOLD gruppe A-D (**Evidens høj**).
- Effekten af SAMA er længerevarende og indtræder op til 30 minutter efter inhalation sammenlignet med SABA, hvorfor SAMA ikke vurderes til at være egnet som anfaldsmedicin (**Evidens høj**). SAMA kan anvendes, hvis SABA giver uønskede bivirkninger.

SABA kombineret med SAMA

GOLD anbefaler:

Kombinationen af bronkodilatorer med forskellige virkningsmekanismer har en synergetisk effekt på symptomer og lungefunktion med samme dosis og sammenlignelige eller færre bivirkninger. SABA kombineret med SAMA har vist at øge FEV₁ og reducere symptomer i forhold til administration af monokomponenterne alene.

SABA kombineret med SAMA anbefales som en alternativ behandling ved behov hos patienter, som har få symptomer og lav risiko for eksacerbationer, hvis monokomponenterne alene ikke er tilstrækkelig effektive (GOLD gruppe A).

Gennemgang af litteratursøgning i supplement til GOLD:

Ved gennemgang af litteraturen kunne der ikke identificeres undersøgelser med relevans. RADS vurderer således, at den nuværende evidens på området fortsat må gælde og kan videreføres.

RADS anbefaler:

- SABA kombineret med SAMA anvendes ikke rutinemæssigt til KOL i stabil fase (**Evidens meget lav**).

LABA eller LAMA

GOLD anbefaler:

LABA har vist at øge FEV₁, lindre symptomer, forbedre livskvaliteten og reducere antallet af eksacerbationer, men har ingen effekt på fald i FEV₁ over tid og mortalitet, mens LAMA udover at vise lignende effekt også kan øge effekten af lungerehabilitering. Man har fra GOLD ikke kunnet finde evidens på, at LABA var overlegen i forhold til LAMA og *vice versa*, og vurderet, at disse lægemidler med forskellige virkningsmekanismer er ligeværdige.

Både LABA og LAMA anbefales som behandling hos patienter, som har mange symptomer og lav risiko for eksacerbationer (GOLD gruppe B).

Gennemgang af litteratursøgning i supplement til GOLD:

Ved gennemgangen findes et studie med 3444 patienter. I studiet, hvor man sammenligner indacaterol (LABA) med tiotropium (LAMA), kan der ikke observeres forskel i effekten af FEV₁.¹¹ Selvom det var et sekundært effektmål, viser samme undersøgelse også, at antallet af eksacerbationer var lidt øget i gruppen af patienter, der modtog indacaterol frem for tiotropium (RR 1,24, 95 % CI: 1,12-1,37, P<0,0001).

I en undersøgelse (N=657) ved sammenligning mellem glycopyrronium (LAMA) og tiotropium (LAMA) har man ikke kunnet observere forskel i effekten af FEV₁ (0 mL; 95 % CI: -32; 31 mL; P ≤0,001).¹² Samtidig var der ingen forskel i hyppigheden af bivirkninger, dyspnø (P=0,385), livskvalitet (P=0,488) og antallet af eksacerbationer (P=0,754).

Man har i en retrospektiv undersøgelse af sammenlagt 6 interventionsundersøgelser (N=4355) observeret, at tiotropium reducerede tid til eksacerbation og antallet af eksacerbationer ved sammenligning med placebo.¹³ Dog har man efter korrektion for behandling med ICS eller LABA i nogle enkelte analyser ikke længere kunnet observere effekten, reduceret tid til eksacerbation og antallet af eksacerbationer, idet effekten udvandes.

Omkring spørgsmålet om førstevalg (LABA eller LAMA) af behandling i gruppe C, foreligger der indtil videre et enkelt Cochrane-review⁶¹. I dette Cochrane review har man foretaget en sammenligning mellem tiotropium bromid (leveret i HandiHaler) og forskellige former for LABA: Salmeterol (fire studier med i alt 8936 patienter). Formoterol (ét studie med 431 patienter) og indacaterol (to studier med 2856 patienter)). Formålet var at sammenligne den relative kliniske effekt af tiotropium bromid alene, og LABA alene, med hensyn til livskvalitet, risikoen for eksacerbationer samt lungefunktion, og alvorlige bivirkninger.

Man observerede i dette review lavere risiko for antal af eksacerbationer med tiotropium bromid sammenlignet med LABA (OR 0.86; 95 % CI 0.79-0.93), mens der ikke var forskelle med hensyn til lungefunktion og symptomer samt tvetydige fund med hensyn til livskvalitet. Der var dog i analysen af primære outcomes stor heterogenitet og et lavt antal studier inkluderet. Desuden har man i to ud af seks undersøgelser anvendt tiotropium bromid ublindt og/eller sammenlignet med LABA med samtidig ICS behandling. Man konkluderede derfor, at der var behov for flere undersøgelser med en anderledes udformning.

I et nyere Cochrane-review af Farne et al⁶² var formålet, at sammenligne den relative effekt af LABA plus tiotropium versus tiotropium alene, eller LABA plus tiotropium versus LABA alene, med hensyn til livskvalitet, eksacerbationer, symptomer, lungefunktion og alvorlige bivirkninger. I alt blev 10 studier inkluderet (>10.000 patienter), hvoraf alle studier sammenlignede tiotropium plus LABA versus tiotropium alene, og fire studier sammenlignede yderligere LAMA i kombination med LABA med LABA alene. I studierne blev anvendt olodaterol

(fire studier), indacaterol (tre studier). To studier anvendte formoterol og kun ét anvendte salmeterol.

Sammenlignet med tiotropium alene resulterede behandling med tiotropium plus LABA en mindre forbedring i livskvalitet, hvor den kliniske relevans dog er diskutabel. Der var ingen signifikante forskelle i øvrige primær outcomes.

Man har i dette arbejde forsøgt at konkludere på overlegenhed mellem LAMA og LABA. Man fandt i analysen af tre studier, at ved at addere LAMA (tiotropium) til LABA, sås en reduktion i eksacerbationer (OR 0.8; 95% CI 0.69-0.93). Dette var ikke tilfældet hvis LABA blev adderet til LAMA.

Yderligere en metaanalyse af Oba et al.⁶³ konkluderer det samme: Beskeden og klinisk ikke signifikant forskel i risikoreduktion for eksacerbationer for LAMA. Der var adskillige problemstillinger i de nævnte arbejder i form af stor heterogenitet mellem undersøgelserne og et lavt antal publicerede undersøgelser især mht. LABA og risiko for eksacerbationer. Samtidigt var der problemstillinger med tiotropium som værende ublindat og LABA, der var kombineret med ICS.

Under gennemgangen af litteraturen^{61,62,63,64} bemærkes det, at antallet af undersøgelser med LAMA er væsentlig større end LABA, hvilket også skaber udfordringer i sammenligningen. Generelt er der kun fundet relativt beskeden og mindre klinisk betydende forskelle i de enkelte undersøgelser, som indikerer en muligvis overlegen effekt i risikoreduktionen for eksacerbationer for LAMA sammenlignet med LABA.

RADS vurderer derfor, at på nuværende tidspunkt er mængden af evidens fortsat lav og den klinisk betydende forskel er fortsat ikke belyst tilstrækkeligt til *ikke* at betragte LABA og LAMA som ligeværdige.

RADS anbefaler:

- Der er ikke klinisk betydende forskel i effekt mellem LABA og LAMA og de forskellige LABA eller LAMA, hvorfor disse betragtes som værende ligeværdige (**Evidens moderat til høj**).
- Valget mellem LABA og LAMA træffes individuelt for patienterne, hvor både effekt og bivirkninger skal stilles overfor hinanden og vurderes samtidig.

Forskellen på LABA/LAMA med 12-timers og 24-timers virkning

GOLD anbefaler:

Ved 12-timers virkning er der behov for at administrere to gange dagligt for at opnå effekten hele døgnet, hvorimod man ved 24-timers virkning kan opnå samme effekt ved at administrere én gang dagligt. GOLD vurderer, at indacaterol (LABA med 24-timers virkning) har større bronkodilatatorisk virkning end formoterol og salmeterol (begge LABA med 12-timers virkning) og sammenlignelig virkning med tiotropium (LAMA med 24-timers virkning).

Gennemgang af litteratursøgning i supplement til GOLD:

Ved gennemgang findes to relevante undersøgelser, hvor man har sammenlignet LABA/LAMA med 12-timers og 24-timers virkning.^{14,15} Undersøgelsen (N=199) mellem formoterol (LABA med 12-timers virkning) og olodaterol (LABA med 24-timers virkning) hos patienter i GOLD 2-4 (FEV₁ % af forventet <80) har vist, at formoterol udøver lidt bedre bronkodilatation i de sidste 12 timer af dagen.¹⁵ Undersøgelsen (N=414) mellem aclidinium (LAMA med 12-timers virkning) og tiotropium (LAMA med 24-timers virkning) hos patienter i GOLD 2 og 3 (FEV₁ % af forventet <80 og ≥30) har vist, at der ikke er forskel mellem lægemidlerne.¹⁴ Selvom

lægemidlerne ikke er signifikant forskellige fra hinanden, er der en tendens til, at effekten af bronkodilatation af LAMA med 24-timers virkning aftager en del inden administrering af næste dosis i forhold til LAMA med 12-timers virkning. Hyppigheden af bivirkninger er sammenlignelige af lægemidler med 12-timers og 24-timers virkning ved LABA/LAMA.

Formoterol 9µg x2 daglig (Turbuhaler) eller 12µg x2 daglig (Easyhaler, Aerolizer, Spray) svarer i effekt til indacaterol 150 µg x1 daglig, olodaterol 5µg x1 daglig, salmeterol 50µg x2 daglig (Spray) eller salmeterol 50µg x2 daglig (Diskos).

RADS anbefaler:

- Der er ikke klinisk betydende forskel mellem LABA/LAMA med 12-timers og 24-timers virkning. Selvom LABA/LAMA med 24-timers virkning aftager inden administrering af næste dosis i forhold til LABA/LAMA med 12-timers virkning, vurderer RADS, at det er usikkert, hvorvidt denne forskel har en klinisk betydning. Forskellen vurderes alene at være administrationshyppigheden (**Evidens moderat**).

LABA kombineret med LAMA

GOLD anbefaler:

Kombinationen af bronkodilatatorer med forskellige virkningsmekanismer kan øge effekten med samme dosis og med sammenlignelige eller færre bivirkninger. LABA kombineret med LAMA har vist øget effekt i lungefunktion sammenlignet med monokomponenterne alene, mens GOLD vurderer, at der på andre patientorienterede effektmål er insufficient evidens.

LABA kombineret med LAMA anbefales som en alternativ behandling hos patienter, som har mange symptomer og lav risiko for eksacerbationer og hvor monokomponenterne alene ikke er tilstrækkelig effektiv (GOLD gruppe B). Samtidig kan kombinationen også anvendes som en behandling til patienter med mange symptomer og høj risiko for eksacerbationer (GOLD gruppe D).

GOLD vurderer, at der er insufficient evidens for at anbefale LABA kombineret med LAMA frem for LAMA alene, som forebyggelse mod eksacerbationer.

Gennemgang af litteratursøgning i supplement til GOLD:

Undersøgelserne viser, at effekten af LABA kombineret med LAMA generelt er bedre til at øge FEV₁ sammenlignet med monokomponenterne alene, men man kan kun observere mindre eller ingen effekt i forbindelse med symptomer og livskvalitet.^{11,16-23} Man har i en undersøgelse af sammenlagt 14 interventionsundersøgelser med den længste opfølgningstid på 12 måneder (i alt 11.404 patienter i GOLD 2 og 3 med FEV₁ % af forventet <80 og ≥30) observeret, at hyppigheden af bivirkninger ikke er forskellig mellem LABA kombineret med LAMA og monokomponenterne alene.²⁴

I en undersøgelse (N=523) hos patienter i GOLD 2 og 3 (FEV₁ % af forventet <80 og ≥30) har man observeret bedre effekt i lungefunktionen af indacaterol+glycopyrronium (LABA kombineret med LAMA) sammenlignet med salmeterol+fluticason (ICS+LABA), men mindre eller ingen effektforskel i symptomer og livskvalitet.²⁵

I en undersøgelse (N=2224) hos patienter i GOLD 3 og 4 (FEV₁ % af forventet <50) har man vist, at indacaterol+glycopyrronium (LABA kombineret med LAMA) reducerer antallet af moderate eller svære eksacerbationer sammenlignet med glycopyrronium (LAMA som monokomponent) med RR 0,88; 95 % CI: 0,77-0,99; P=0,038, men ikke sammenlignet med

tiotropium (LAMA som monokomponent) med RR 0,90; 95 % CI: 0,79-1,02; P=0,096.22 Dog skal det også understreges, at tiotropium var open-label administration, og man har samtidig ikke taget udgangspunkt i antallet af eksacerbationer i anamnesen.

LABA kombineret med LAMA i forhold til monokomponenterne er alene bedre til at øge FEV₁, mens effekten på symptomer og livskvalitet er af mindre klinisk betydning.

RADS anbefaler:

- RADS anbefaler ikke at kombinationen LABA kombineret med LAMA er første valg med undtagelse af GOLD gruppe D, hvor maksimal bronkodilatation bør have høj prioritet som led i symptomlindring og eksacerbationsforebyggelse.
- RADS vurderer, at der er insufficient evidens for at anbefale LABA kombineret med LAMA frem for LAMA alene som forebyggelse mod eksacerbationer (GOLD gruppe C).
- LABA kombineret med LAMA kan forsøges som andet valg i GOLD gruppe B, for patienter med utilstrækkelig symptomlindring på LABA alene.
- Alle kombinationer af LABA og LAMA er klinisk ligeværdige (**Evidens lav**)

Kombinationsbehandling

GOLD anbefaler:

Ved kombinationsbehandling (f.eks. SABA kombineret med SAMA eller LABA kombineret med LAMA), har man mulighed for at vælge et kombinationspræparat (begge lægemidler kombineret i samme inhalationsdevice) eller at kombinere to monokomponenter (lægemidlerne forefindes i to inhalationsdevices og tages efter hinanden). GOLD tager ikke udgangspunkt i denne problemstilling i deres rekommandationer.

Gennemgang af litteratursøgning i supplement til GOLD:

Ved gennemgang fandtes én undersøgelse (N=193), som har sammenlignet indacaterol+glycopyrronium (kombinationspræparat) med indacaterol og glycopyrronium (to monokomponenter kombineret).²⁶ Begge behandlings effekt på FEV₁ var sammenlignelig (1,46 ± 0,02 L versus 1,46 ± 0,18 L).

RADS anbefaler:

- Kombinationsbehandling med lægemidler i to særskilte devices er klinisk ligeværdigt med kombinationsbehandling samlet i ét device. (**Evidens høj**)

ICS kombineret med LABA

GOLD anbefaler:

ICS kombineret med LABA er mere effektiv sammenlignet med monokomponenterne alene i at forbedre lungefunktion og helbredsrelateret livskvalitet samt reducere antallet af eksacerbationer.

LABA kombineret med ICS anbefales som behandling hos patienter, som har høj risiko for eksacerbationer (GOLD gruppe C og D).

Gennemgang af litteratursøgning i supplement til GOLD:

I en 12 ugers interventionsundersøgelse (N=419), hvor man sammenlignede kombinationer af to forskellige ICS/LABA med forskellige partikelstørrelser, kunne man ikke observere forskel i

TDI (Transition Dyspnea Index) mellem grupperne (0,17; 95 % CI: 0,39-0,72; P=0,56) og FEV₁ (0,06; 95 % CI 0,78-0,66; P=0,87).²⁷

En 12 måneders interventionsundersøgelse (N=2485) viste ingen forskel mellem behandling med ICS i kombination med LABA og LAMA overfor LABA og LAMA alene mht. risiko for første moderate eller svære KOL eksacerbation (HR=1,06; 95 % CI: 0,94-1,19). Samtidig fandt man et fald på 38 mL i FEV₁ efter seponering af ICS, som muligvis afspejler den manglende antiinflammatoriske effekt, der dog ikke har påvirket eksacerbationshyppigheden.²⁸

I en anden 12 ugers interventionsundersøgelse (N=528), hvor ICS/LABA med 24-timers virkning blev sammenlignet med ICS/LABA med 12-timers virkning, kunne der ikke observeres forskel på FEV₁ mellem behandlingerne (22 mL med P=0,282).²⁹

I et Cochrane Review (N>30.000) konkluderes det, at livskvalitet og lungefunktion øges mest ved brug af kombinationsinhalatorer (ICS og LABA) ved 6 og 12 måneders behandling hos patienter med KOL.³⁰ LABA og LAMA inhalationsbehandling har vist sammenlignelig effekt især efter 12 måneder. Behandling af patienter med FEV₁ <50 % af forventet værdi har størst effekt af ICS i kombination med LABA, mens risikoen for bivirkninger især pneumoni skal tages i betragtning før denne behandling overvejes.

I en stor observationel undersøgelse (N=38266) fandt man frem til, at ICS kombineret med LABA reducerede risikoen for indlæggelse og død beskedent sammenlignet med behandlingen med LABA alene efter 5 år (-3,7 %; 95 % CI: -5,7 % til -1,7 %) med HR=0,92; 95 % CI: 0,88-0,96)). Forfatterne mener dog, at det formentlig skyldes misklassifikation, hvor nogle patienter formentlig havde astma og således ikke var diagnosticeret korrekt.³¹

I en anden stor observationel undersøgelse (N= 9893) sammenlignedes ICS/LABA kombinationen med to forskellige ICS og LABA, hvor man fandt en forskel på eksacerbations- og indlæggelses-hyppighed på 29,1 % (P<0,0001).³² Formentlig skal forklaringen på forskellen findes i stoffernes potens.

Der findes ikke grundlag for ændring i ovenstående anbefaling fra GOLD guideline.

RADS anbefaler:

- LABA kombineret med ICS anbefales udelukkende som behandling hos patienter, hvor eksacerbationsraten ikke kan reduceres alene ved behandling med LAMA eller LABA, eller når patienten har en astmatisk komponent i sin sygdom. Der bør anvendes så lav ICS-dosis som muligt (**Evidens moderat**).
- Hos patienter med en astma-komponent (reversibilitet overfor steroid) skal ICS reduceres med forsigtighed³ (se endvidere faktaboks 2).
- Udtrapning af ICS hos patienter i GOLD gruppe C og D bør kun foretages ved samtidig maksimal bronkodilaterende og eksacerbationsreducerende behandling med LAMA og LABA²⁸.

Fakta boks 3: ACOS

Astma komponenten i KOL er det såkaldte astma- KOL Overlapssyndrom (ACOS: asthma-COPD overlap syndrome), hvilket er en overgangsform mellem de to sygdomsenheder³. I den seneste udgave af GOLDS retningslinjer er følgende angivet:

Patienter

- med tegn på variabel lungefunktion (FEV₁ reversibilitet på >12-15 % spontant eller efter medicinsk behandling)
- hvor sygdommen er begyndt tidligt i livet
- hvor diagnosen astma tidligere har været på tale
- hvor røntgen af thorax er normalt og/eller,
- som har eller tidligere har haft allergiske symptomer

bør behandles med inhaleret steroid.

Da der kan være en glidende overgang mellem KOL og astma må ovennævnte symptomer og kliniske fund vurderes individuelt for den enkelte patient inden stillingtagen til, om behandlingen overvejende skal være LABA, LAMA og/eller ICS, der lægges til behandlingen.

ICS kombineret med LAMA

GOLD anbefaler:

Der foreligger ingen undersøgelser, hvor man har undersøgt effekten af ICS kombineret med LAMA. Alligevel vurderer GOLD, at ICS kombineret med LAMA er mere effektiv sammenlignet med monokomponenterne alene og kan sidestilles med ICS kombineret med LABA. Således er denne anbefaling ikke baseret på evidens, men er en konsensus vedtaget med udgangspunkt i ekspertvurdering.

Gennemgang af litteratursøgning i supplement til GOLD:

Ved gennemgang af litteraturen kunne der ikke identificeres undersøgelser med relevans. RADS vurderer således, at der fortsat er manglende evidens på området.

RADS anbefaler:

- ICS kombineret med LAMA anbefales ikke, da denne kombination kun er undersøgt hvor der også er givet LABA. Selv om kombinationen teoretisk er gunstig som eksacerbationsforebyggelse, anbefales den kun i GOLD gruppe D i kombinationen LABA+LABA+ICS (2. valg) (**Evidens lav**)

Hos patienter med en astma-komponent (reversibilitet overfor steroid) skal ICS reduceres med forsigtighed³.

ICS og risiko for pneumoni

GOLD anbefaler:

GOLD beskriver øget risiko for pneumoni ved brug af ICS til patienter med KOL og anbefaler ydermere ikke ICS som monoterapi. ICS skal ordineres i kombination med LABA eller LAMA hos patienter med høj risiko for eksacerbationer (GOLD gruppe C og D).

Gennemgang af litteratursøgning i supplement til GOLD:

I et Cochrane Review fra 2014 med udgangspunkt i 43 undersøgelser og mere end 30.000 patienter med KOL, hvor ICS var sammenlignet med placebo, har man vurderet, om ICS gav øget risiko for pneumoni.³³ I 17 undersøgelser med 19.504 patienter, som havde fået enten fluticason *versus* placebo eller fluticason/LABA *versus* LABA, fandt man en øget risiko for pneumoni på 68 % (OR 1,68; 95 % CI: 1,49-1,90). Der blev ikke fundet forskel mellem doserne, og der var få data på fluticasonfuroat i forhold til fluticasonpropionat, hvilket resulterede i et bredt konfidensinterval i estimatet på det førstnævnte. I en analyse af de undersøgelser, hvor der var givet budesonide *versus* placebo eller budesonide/LABA *versus* LABA, fandt man ikke en øget risiko for pneumoni (OR 1,12; 95 % CI: 0,83-1,51).

I en prospektiv observationel undersøgelse med i alt 163.514 patienter med KOL, foretog man en nested case-control undersøgelse.³⁴ I alt havde man observeret 20.344 med alvorlig pneumoni og fandt frem til at aktuel brug af ICS medførte en øget risiko på 69 % (RR 1,69; 95 % CI: 1,63-1,75) for alvorlig pneumoni sammenlignet med intet brug af ICS i det forudgående år. Risikoen aftog dog efter ophør med ICS og efter 6 mdr., var der ingen forskel i risikoen længere. Risikoen for alvorlig pneumoni var størst for patienter, der modtog fluticason (RR 2,01; 95 % CI: 1,93-2,10), som ligeledes var dosisafhængig, og var lavere for dem, som modtog budesonid (RR 1,17; 95 % CI: 1,09-1,26).

I en retrospektiv observationel undersøgelse fra Sverige med i alt 9.893 patienter med KOL, fik man sammenlignet budesonid/formoterol (7.155) med fluticason/salmeterol (2.738), som begge er ICS kombineret med LABA.³⁵ Man fandt en øget risiko for pneumoni med fluticason/salmeterol på 73 % (RR 1,73; 95 % CI: 1,57-1,90) sammenlignet med budesonid/formoterol. Samtidig var indlæggelse på hospital med pneumoni 74 % højere med fluticason/salmeterol (RR 1,74; 95 % CI: 1,56-1,94) sammenlignet med budesonid/formoterol.

Forklaringer på forskellen i risiko for pneumonier hos KOL-patienter behandlet med inhalerede kortikosteroid / langtidsvirkende β_2 agonist kombinationer indeholdende budesonid eller fluticason kan sandsynligvis relateres til forskelle i farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber af de to inhalerede kortikosteroider.

Størrelsen af denne intraklasse forskel i pneumonier skal dog sættes i sammenhæng med fordelene ved hvert regime i at forebygge eksacerbationer. Der er derfor fortsat et behov for randomiserede studier, der sammenligner faste kombinationer af inhaleret kortikosteroid / langtidsvirkende β_2 -agonist med hensyn til forekomsten af pneumonier og eksacerbationer, og fagudvalget fastholder derfor en ligestilling af de to inhalationssteroider.

RADS anbefaler:

- ICS kan udelukkende anvendes til patienter med KOL med høj risiko for eksacerbationer (patientgruppe C og D), hvor eksacerbationsraten ikke kan reduceres alene ved behandling med LAMA eller LABA, eller når patienten har en astma-komponent i sin sygdom (reversibilitet spontant over for steroid eller efter β_2 agonist >12-15 %) (**Evidens moderat**).
- ICS ordineres i lavest effektive dosis (maksimalt 400 μ g budesonid 2 gange dagligt), fluticason propionat 250 μ g x2 dagligt, fluticason furoat 92 μ g 1 gang dagligt eller beclomethasondipropionat 200 μ g 2 gange dagligt) i kombination med LABA og/eller LAMA (**Evidens lav**).

PDE4-hæmmer

GOLD anbefaler:

Roflumilast har vist en marginal forbedring af FEV₁ på 0,071 L svarende til 5-7 % hos patienter som får enten salmeterol eller tiotropium. Roflumilast reducerer tillige moderate og svære eksacerbationer, hvor der behandles med systemisk steroid med cirka 15-20 % fra 1,67 pr. patient år til 1,38 pr. patient år hos patienter med en bestemt fænotype af KOL. Man har ikke kunnet finde undersøgelser, der sammenligner roflumilast med ICS. Bivirkninger i form af kvalme, diarre og vægttab, søvnforstyrrelser, hovedpine og forværring af depression er blevet rapporteret ved behandling med roflumilast.

Roflumilast kan forsøges som alternativ supplerende behandling hos patienter, som har svær KOL sygdom og høj risiko for eksacerbationer (GOLD gruppe C og D).

Gennemgang af litteratursøgning i supplement til GOLD:

Roflumilast har i en undersøgelse (N=626) vist øgning i FEV₁ over for placebo på 0,071 L svarende til 5-7 % (95 % CI: 0,046-0,095 L; P=0,0001). Den hyppigste bivirkning var diarré (6,0 % overfor 1,0 % i placebo-gruppen).³⁶

I en 52 ugers undersøgelse (N=3091), hvor roflumilast blev givet som tillægsbehandling til LABA, fandt man i den samlede analyse, at antallet af eksacerbationer blev reduceret med 19,2 % fra 1,67 pr. patient år til 1,38 pr. patient år sammenlignet med placebo (P <0,05), og at pre- og postbronchodilator FEV₁ øgedes med hhv. 40 og 34 mL (begge, P <0,01).³⁷ Dog fik patienterne ikke ICS, hvilket man normalt ville give denne gruppe af patienter.

Metaanalysen omkring roflumilast (N=6563) inddrager ingen data på sammenligning eller kombination med ICS (som efterlyst af GOLD).³⁸ Der blev rapporteret en kardiovaskulær beskyttende effekt hos patienter, som modtog roflumilast *versus* placebo (HR 0,65; 95 % CI: 0,45-0,93; P=0,019).

RADS anbefaler:

- Initieres alene af speciallæger i lungemedicin som supplerende behandling til patienter som har svær KOL sygdom (GOLD patientgruppe D), fænotypen kronisk bronkitis og som ikke har tilstrækkelig eksacerbationskontrol på maksimal inhalationsmedicinsk behandling (**Evidens lav**).

Profylaktisk lavdosis antibiotikabehandling

GOLD anbefaler:

GOLD anbefaler ikke rutinemæssigt brug af profylaktisk lavdosis antibiotika, undtagen hos patienter med bronkiektasier. Dette er betinget af, at man vurderer, at der er en ugunstig balance mellem gevinst og bivirkninger.

Gennemgang af litteratursøgning i supplement til GOLD:

I en metaanalyse fra 2013 baseret på 6 interventionsundersøgelser af 3-12 mdrs. varighed, hvoraf to af dem var ikke blindede, med 1.677 patienter fandt man sammenlignet med placebo, at profylaktisk lavdosis antibiotika (makrolid) reducerede risikoen for eksacerbationer med 37 % (RR 0,63; 95 % CI: 0,45-0,87).³⁹ Samtidig observerede man en reduktion på 21 %

i indlæggelser (RR 0,79; 95 % CI: 0,69-0,90). Selvom forskellen ikke var signifikant, kunne der observeres en øget risiko for ophør med medicinen på grund af bivirkninger hos patienterne (RR 1,95; 95 % CI: 0,92-4,14; P=0,08).

I 3 af undersøgelserne, som indgik i metaanalysen, blev mortalitet også inkluderet som et effektmål. Man observerede en reduktion på 15 % hos patienter, som fik profylaktisk lavdosis antibiotika (RR 0,85; 95 % CI: 0,49-1,46), dog var der ingen signifikans.³⁹

I en interventionsundersøgelse (inkluderet N=84) af azithromycin *versus* placebo hos patienter med moderat til meget svær KOL (FEV₁ % af forventet <80) og kronisk hoste fandt man, at azithromycin forbedrede livskvalitetsnedsættelsen, som følge af hosten, efter 12 uger (ændring i LCQ på 1,3; 95 % CI: 0,3-2,3).⁴⁰ Endvidere var der en klinisk relevant forbedring i livskvaliteten (ændring i SGRQ på 7,5 point; 95 % CI: 2,5-12,5). Der var ingen forskel på bivirkninger.

RADS anbefaler:

- Anvendes alene af lungemedicinere som supplerende behandling (**Evidens lav**)

Mucolytica

GOLD anbefaler:

Mucolytica er lægemidler, der benyttes som slimopløsende. Undersøgelser har vist modstridende resultater. Man har lidt evidens på, at patienter med KOL, der ikke modtager ICS, kan få reduceret risikoen for eksacerbationer. Dog har et Cochrane Review vist lille eller ingen effekt på livskvaliteten.

GOLD vurderer, at selvom nogle få patienter med meget slim kunne få effekt af behandlingen med mucolytica, er den af begrænset værdi. GOLD anbefaler ikke behandling med mucolytica rutinemæssigt i deres rekommandationer.

Gennemgang af litteratursøgning i supplement til GOLD:

Ved gennemgang af litteraturen kunne der ikke identificeres undersøgelser med relevans. RADS vurderer således, at den nuværende evidens på området fortsat må gælde og kan videreføres.

RADS anbefaler:

- Mucolytica kan ikke anbefales som vedligeholdelsesbehandling hos patienter med KOL (**Evidens meget høj**)

Devices

GOLD anbefaler:

GOLD omtaler og anbefaler ikke konkrete valg af inhalationsdevices. GOLD vurderer, at valget mellem de forskellige inhalationsdevices skal være betinget af tilgængeligheden, økonomien samt patientens præferencer. GOLD anerkender, at der vil være forskellige problemer forbundet med de forskellige inhalationsdevices.

Gennemgang af litteratursøgning i supplement til GOLD:

RADS har fundet tre undersøgelser fra 2013, hvoraf to er kvalitativt komparative af henholdsvis to forskellige DPI-inhalatorer⁴¹ og to forskellige DPI-inhalatorer og inhalationsspray⁴² samt et kvalitativt undersøgelse af de beskrevne fejlmuligheder ved inhalation af pMDI, DPI, pMDI med spacer og nebulizer.⁴³ RADS har derfor konkluderet, at evidensgrundlaget fortsat er meget lavt.

RADS anbefaler:

- Ingen tilstrækkelig evidens til at anbefale et inhalationsdevice frem for andre (**Evidens meget lav**)
- Til patienter med manglende inspiratorisk kraft anbefales spray med spacer eller undtagelsesvis forstøversystemer (**Evidens lav**)
- Inhalationsdevice med dosistæller bør foretrækkes, da patienten gøres opmærksom på, at lægemidlet er opbrugt og skal udskiftes (**Evidens meget lav**)

Teofyllin

GOLD anbefaler:

Teofyllin er et xanthin derivat, som gives per os som depottablet morgen og aften. Teofyllin har en marginal effekt på lungefunktionen hos patienter med KOL.⁴⁴

Man har kunnet observere yderligere bronkodilaterende effekt ved kombination med LABA end ved brug af LABA alene. Samtidig har lav dosis teofyllin også kunnet observeres at reducere eksacerbationer.

RADS har ikke vurderet lægemidlet, da man ikke finder, det længere har nogen plads i behandlingen.

Ilt- behandling

Ved meget svær terminal KOL svarende til patienter i GOLD gruppe D bør man vurdere behovet for iltbehandling i hjemmet. Ilt gives kontinuerligt i min. 15 timer pr. døgn og udelukkende hvis PaO_2 i hvile er $<7,3$ kPa (55 mmHg) og stiger til >8 kPa (60 mmHg) på iltbehandling. Patienter i denne gruppe bør behandles af lungespecialister og iltbehovet bør kontrolleres med 1-6 måneders intervaller.⁴⁵

Gennemgang af litteratursøgning i supplement til GOLD:

Ved gennemgang af litteraturen kunne der ikke identificeres undersøgelser med relevans. RADS vurderer således, at den nuværende evidens på området fortsat må gælde og kan videreføres.

RADS anbefaler:

- Ilt gives kontinuerligt i min. 15 timer pr. døgn hvis PO_2 er $<7,3$ kPa og stiger til >8 kPa på iltbehandling.
- Patienter i denne gruppe bør behandles af lungespecialister og iltbehovet bør kontrolleres med 1-6 måneders intervaller.

Faktaboks 4: Seponering af medicin

For den medicinske behandling af KOL gælder generelt, at en iværksat behandling skal seponeres, hvis den ingen effekt har. Når medicinen seponeres, bør dette dog følges op af monitorering af lungefunktion, symptomer samt eksacerbationshyppighed, således at man opdager en eventuel forværring af tilstanden.

8 Adhærens

Patienter med KOL har generelt lav adhærens til inhalationsmedicin.⁴⁶ Selvom inhalationsbehandlingen ikke kan helbrede sygdommen, kan en god adhærens til inhalationsmedicinen bedre symptomerne, reducere lungefunktionstab og forebygge eksacerbationer og hospitalsindlæggelser. Det er derfor en meget vigtig del af den medicinske behandling, at man sikrer, at patienterne har forstået betydningen af god adhærens. På hospitalsafdelinger og hos den praktiserende læge er det oftest en sygeplejefaglig opgave at sikre, at patienterne benytter det pågældende inhalationsdevice korrekt, og at patienterne forstår betydningen i af at tage medicinen dagligt.

Man regner i dag med, at der er omtrent 120.000 patienter i Danmark, der er i behandling med inhalationsmedicin⁷, og på verdensplan vurderer WHO, at mindre end 50 % af patienterne tager medicinen som foreskrevet.⁴⁷

Man har fundet frem til, at adhærens til inhalationsmedicinen nedsættes med antallet af daglige doser - et forhold som er essentielt at forholde sig til ved ordination af medicin til patienten. Man bør endvidere tilpasse behandlingen til patientens vaner og være opmærksom på eventuelle socioøkonomiske forhold.⁴⁸ I en undersøgelse har man vist, at dårlig adhærens er associeret med større antal hospitaliseringer.⁴⁹

Ud over de sygdomsrelaterede faktorer såsom depression, selvopfattet behandlingskompleksitet, manglende erfaring med og ukorrekt anvendelse af inhalationsmedicinen og højt indtag af alkohol, kan faktorer såsom uddannelsesniveau, høj alder og høj selvrapporteret livskvalitet have betydning for adhærens.

De forskellige typer af inhalatorer kræver forskellige inhalationsmønstre inden for de generelle principper for administration af inhalationslægemidler. En del difference skyldes forskellen på farmaceutisk formulering af en spray og et pulver inhalationslægemiddel. Det inspiratoriske flow (PIF) som kræves ved administration af inhalationsmedicin kan være forskellig afhængig af inhalatortype, og der kan være patienter, som ikke kan opnå tilstrækkelig PIF og vil foretrække en inhalationsspray frem for pulverinhalator, især i sygdommens ustabile fase. Generelt kan det anbefales at patienterne anvender så få forskellige inhalatorer som muligt. I særlige tilfælde, hvor patienterne har svært ved at benytte et inhalationsdevice (kooperation, demens, lammelser, plejehjemsbeboere etc.), kan man anvende forstøvermaske med kompressor eller spacer (åndingsbeholder) foran en trykaerosol.

RADS anbefaler:

- Valg af inhalationsdevice og medicin bør tilpasses til den enkelte patient
- Man bør sikre, at patienten mestrer brugen af det pågældende inhalationsdevice

- Antallet af doseringer/administrationer dagligt skal holdes så lavt som muligt
- Der er enighed om de forskellige devices ligeværdighed. Derfor vurderes det, at de forskellige devices kan anvendes eller skiftes. Det er dog af afgørende betydning, at patienterne bliver grundigt informeret om korrekt anvendelse, såfremt man skifter eller påbegynder ny behandling/device, således at patienten er fortrolig med behandlingen med henblik på størst muligt compliance og effekt.

Faktaboks 5: Krav til inspiratorisk flow ved anvendelse af devices

Det er vigtigt at tage hensyn til det inspiratoriske flow, herunder det inspiratoriske flow i forbindelse med en forværring, da påkrævet inspiratorisk flow er forskelligt fra inhalator til inhalator.

Inhalationspulver:

- Single dose inhalator, plv. i blister foliebånd: rolig, jævn og dyb indånding
- Single dose inhalator, plv. i gelatine kapsler: hurtig og dyb indånding
- Multiple dose (bulk reservoir) inhalator: kraftig og dyb indånding

Inhalationsspray:

- Suspension: Langsom og dyb indånding
- Opløsning: Langsom og dyb indånding

Faktaboks 6: Brug af spacer

Det er vigtigt jævnligt at kontrollere patienternes inhalationsteknik. Patienter, der har svært ved at anvende markedsførte inhalationsdevice, kan med fordel benytte spacer (åndingsbeholder) og i helt særlige tilfælde et eldrevet inhalationsapparat.

9 Håndtering af lægemidlerne

Der er foretaget en struktureret gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne. Uanset valg sikres patientsikkerheden gennem en systematisk vurdering af alle patientsikkerhedsmæssige betydende aspekter for de forskellige inhalationsdevices herunder opbevaringsbetingelser, holdbarhed, inhalationsteknik, adhærence, patientpræferencer og patientens inspiratoriske kraft (PIF, efter maksimal udånding). Samtidig er det også vigtigt, hvilket inhalationsdevice der vælges i hhv. den akutte og stabile sygdomsfase hos patienterne.

Medicinsk behandling af KOL er fortrinsvis baseret på inhalationsmedicin. Ukorrekt anvendelse af ordineret inhalationslægemiddel er associeret med enten utilstrækkelig effekt eller bivirkninger og hermed risiko for lav adhærence. Der eksisterer forskellige typer af inhalatorer, og hver specifik inhalator kræver viden om betjening og inhalationsteknik inden for de generelle principper for administration af inhalationslægemidler. Det er beskrevet i litteraturen, at patienter har udfordringer i forbindelse med anvendelse af inhalationsmedicin på en korrekt måde, og rapporteret prævalens af ukorrekt inhalationsteknik er mellem 27-89 %.⁵⁰ Desuden

har praktiserende læger en tilbøjelighed til at overestimere patienternes inhalationsteknik.⁵¹ Det er vigtigt at sikre patientinformation om korrekt anvendelse af den ordinerende inhalationsmedicin samt et regelmæssigt tjek af patientens inhalationsteknik (TPI).

I forbindelse med kontrol og vejledning af patienter er det relevant at kende de typisk forekommende fejltagelser i betjening af inhalationsdevices, som kan have betydelig effekt på dosis afgivelsen ved inhalationen og kan defineres som meget kritiske. I Danmark anvendes inhalationsspray (pMDI), pulverinhalator (DPI) og Respimat (Soft Mist Inhaler) som inhalationsdevices. De hyppigst forekommende fejl i inhalatoranvendelsen, som er device specifikke kan opsummeres:

pMDI

Ved pMDI, der er formuleret som en suspension, glemmer patienterne oftest at omryste inhalatoren før anvendelsen, hvilket skal sikre jævn lægemiddeldistribution i beholderen og dermed korrekt dosisafmåling. Dog er det ikke nødvendigt at omryste pMDI, der er formuleret som en opløsning. Desuden er koordination mellem dosisaktivering og dosisinhalation (hand-lung coordination) beskrevet som hyppige fejl ved anvendelsen af pMDI og kan give variationer i den administrerede dosis. For disse patienter samt i sygdommens ustabile fase kan pMDI kombineres med en åndingsbeholder (spacer).

Respimat (Soft Mist Inhaler)

Respimat er en ny type inhalationsspray, formuleret som lægemiddelopløsning og der er således ikke behov for omrystning inden inhalation. For nogle patienter kan patronindsættelse og klargøring af Respimat være udfordrende og kan kræve assistance af sundhedsfagligt personale. Aktiveret dosis er drevet af mekanisk energi, hvor der udløses en langsom sky af medicin med mulighed for bedre koordinering af dosisaktivering og indånding. Respimat er udviklet med henblik på at sikre højere lungedeponering, dog findes der ikke studier som beviser, at der er sammenhæng mellem bedre lungedeponering og klinisk effekt af medicin. Respimat er ikke beregnet til anvendelse med åndingsbeholder.

Åndingsbeholdere (spacere)

Åndingsbeholdere kan benyttes, hvis patienten har koordinationsproblemer ved anvendelse af spray. På markedet findes åndingsbeholdere fremstillet i plast og stål, og nogle åndingsbeholdere kan kun benyttes til leverandørernes egne lægemidler, men der findes modeller, som har fleksibelt bagstykke og kan anvendes til de fleste inhalationsdevices.

Åndingsbeholdere fremstillet i plast skal "primes" for at minimere statisk elektricitet som kan reducere mængden af lægemiddelpartikler, som skal inhaleres; lægges i blød i vand tilsat opvaskemiddel, hvorefter beholderen lufttørres. De må ikke vaskes i opvaskemaskine eller efterfølgende skylles i vand. Beholdere af plastic skal rengøres før ibrugtagning undtagen de nyere modeller, der er fremstillet af et antistatisk materiale, der ikke skal primes. Beholdere af stål er ikke statiske og kan vaskes i opvaskemaskine.

Medicinforstøvere (nebulisatorer)

Medicinforstøvere anvendes oftest i sygehusregi til bl.a. administration af bronkodilatatorer (SABA, SAMA, SABA+SAMA) typisk som akut behandling i forbindelse med eksacerbation. Forstøverapparatet vælges desuden i klinisk praksis, når patienten ikke kan anvende andre typer af inhalationslægemidler, da anvendelsen er uafhængig af patientens inspiratorisk flow (PIF). Der findes flere forskellige forstøverapparater på markedet, og det anbefales at afdelinger, der udfører forstøverbehandling, udarbejder instruks til håndtering af det valgte forstøversystem. Forstøvet medicin kan inhaleres enten via et mundstykke eller en maske. Generelt anbefales det at benytte et mundstykke frem for en maske, hvis der er mulighed for at vælge.

DPI

DPI skal beskyttes mod fugt, og det er vigtigt at informere patienterne omkring denne problemstilling, da de hyppigt puster ind i mundstykket inden inhalation af lægemidlet. Dog er dette mere kritisk for multiple dose inhalatorer, hvor lægemidlet opbevares i et reservoir (bulk reservoir), end for single dose inhalatorer, hvor lægemidlet er pakket i lamineret blister bånd. Der er en del DPI inhalationsdevices, der skal holdes i en bestemt stilling ved dosisklargøring eller omrystes før brug for at opnå korrekt dosisafmåling. Generelt er pulverinhalatorer indåndingsaktiverende og kræver, at patienten genererer tilstrækkeligt inspiratorisk flow (PIF) førend dosisinhalation, og dette er beskrevet som et hyppigt problem ved anvendelsen af DPI.⁴¹ Oftest er de fleste patienter i stand til at opnå tilstrækkeligt PIF i sygdommens stabile fase. Inhalation- og indåndingsteknik kan optimeres gennem træning via træningsfløjter, som er tilgængelige for en del devices.

Generelt er der en del inhalationsdevices, der ikke er forsynede med en dosistæller eller har uklar angivelse af sidste dosis, som udgør væsentlig risiko for anvendelse af en tom inhalator og hermed manglende dosisadministration. Derudover er det relevant at informere patienten om korrekt vedligeholdelse og opbevaring af inhalatoren, da ukorrekt rengøring kan bevirke tekniske problemer ved lægemiddeladministration, og ukorrekt opbevaring kan påvirke lægemidlets stabilitet.

Delkonklusion

RADS konkluderer, at der ikke er faktorer, som taler imod en ligestilling af inhalationsdevices. Ved ordination af medicin til inhalationsbehandling bør det overvejes, om det er muligt at anvende den samme inhalatortype for alle ordinationer. Desuden er patientens præference og evne til at anvende inhalatoren korrekt en væsentlig faktor for valg af inhalator. Inhalationsteknik skal kontrolleres ved enhver konsultation.

10 Værdier og præferencer

Patientforeningen Danmarks Lungeforening lægger vægt på:

- At patienten tilbydes vederlagsfrit rygestopmedicin/nikotinsubstitution som fast tilbud (også i ambulante og lægepraksis forløb)
- At der sikres korrekt diagnose, dvs. anvendelse af og fokus på spirometri
- At der vælges inhalationsdevice(s), som patienten til enhver tid kan håndtere
- At der sikres den mest kost-effektive medicinske behandling
- At der tilgodeses den billigst mulige behandling for patienten og samfundet

RADS lægger vægt på:

- At styrke interventioner, der bidrager til at reducere tobaksrygning
- At styrke patienters egenomsorg og monitorere iværksat behandling i såvel almen praksis som lungemedicinsk ambulatorium
- At patientens formulerede behandlingsmål/håb (udarbejdet i samråd med patienten) registreres og monitoreres med henblik på at sikre registrering af effekt og bivirkninger og om nødvendigt ændre den farmakologiske behandling
- At sikre at patienten får tilbudt den inhalationsmedicin og det inhalationsdevice, der anbefales i den aktuelle sygdomskategori

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

RADS konkluderer:

- Patienter, der ryger, skal tilbydes farmakologisk behandling mod nikotinafhængighed i forbindelse med kurser i rygeafvænning.
- Der foreligger ikke videnskabelig evidens for klinisk betydende forskelle i effekt og bivirkningsprofil for lægemidlerne inden for de enkelte stofgrupper SABA, LAMA, LABA og ICS. Lægemidlerne kan således ligestilles inden for de enkelte stofgrupper, når man sammenligner ækvipotente doser.
- De forskellige inhalationsdevices ligestilles, da der ikke foreligger videnskabelig evidens for klinisk betydende forskelle i behandlingseffekt mellem de forskellige inhalationsdevices.
- Hos patienter med tendens til gentagende røntgenverificerede pneumonier tilrådes forsigtighed med ICS eventuelt ophør med ICS.
- Effekten af den medicinske behandling forudsætter, at patienter oplæres i korrekt brug og gøres fortrolige med det valgte inhalationsdevice.
- Patienter bør monitoreres jævnligt for at sikre optimal medicinadhærens.
- Patientens medicinske behandling skal individualiseres med henblik på at give den enkelte patient den optimale medicinske behandling.

SABA anvendes alene som anfaldsmedicin i alle grupper

GOLD patientgruppe A	Patienter med få symptomer, FEV₁ procent af forventet ≥ 50 og 0-1 antal eksacerbationer om året
Anvend som 1. valg. (Stærk anbefaling for)	Ingen medicinsk behandling
Overvej (Svag anbefaling for)	LABA eller LAMA
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	LABA kombineret med LAMA
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	-

GOLD patientgruppe B	Patienter med mange symptomer, FEV₁ procent af forventet ≥ 50 og 0-1 antal eksacerbationer om året
Anvend som 1. valg (Stærk anbefaling for)	LABA eller LAMA
Overvej (Svag anbefaling for)	LABA kombineret med LAMA
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	-
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	-

GOLD patientgruppe C	Patienter med få symptomer og ≥ 2 antal eksacerbationer om året eller FEV₁ procent af forventet < 50 eller en indlæggelseskrævende eksacerbation
Anvend som 1. valg til (Stærk anbefaling for)	LAMA eller LABA
Overvej (Svag anbefaling for)	LABA kombineret med ICS hvis patienten med KOL også har en astmatisk komponent i sin obstruktive lungesygdom eller har eksacerbationer trods LAMA eller LABA
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	-
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	-

GOLD patientgruppe D	Patienter med mange symptomer og ≥ 2 antal eksacerbationer om året eller FEV₁ procent af forventet < 50 eller en indlæggelseskrævende eksacerbation
Anvend som 1. valg til (Stærk anbefaling for)	LABA kombineret med LAMA
Overvej (Svag anbefaling for)	ICS som tillæg hvis patienten med KOL også har en astmatisk komponent i sin obstruktive lungesygdom eller har eksacerbationer trods LABA kombineret med LAMA PDE4 som tillæg, hvis ICS også er ineffektiv (initieres kun af speciallæger i lungemedicin)
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	-
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	Langtidsbehandling med systemisk steroid

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Her er alene medtaget relevante doser for indikationen KOL.

SABA

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Salbutamol	Spray	0,1 mg

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Salbutamol	Inhalationspulver	0,2 mg
Terbutalin	Inhalationspulver	0,5 mg

SAMA

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Ipratropiumbromid	Spray	20 mikg

SABA + SAMA

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Fenotorol + Ipratropiumbromid	Spray	50 mikg + 20 mikg

LABA

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Salmeterol	Spray	2 x 25 mikg x2
Formoterol	Spray	1 x 12 mikg x2
Olodaterol	Spray	2 x 2,5 mikg x1

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Salmeterol	Inhalationspulver	1 x 50 mikg x2
Formoterol	Inhalationspulver	1 x 12 mikg x2
Formoterol	Inhalationspulver i Turbohaler	1 x 9 mikg x2
Indacaterol	Inhalationspulver	1 x 150 mikg x1

LAMA

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Tiotropiumbromid	Soft Mist Inhaler	2 x 2,5 mikg x1

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Tiotropiumbromid (Handihaler)	Inhalationspulver	1 x 18 mikg* x1
Tiotropiumbromid (Zonda)	Inhalationspulver	1 x 13 mikg* x1
Aclidiniumbromid	Inhalationspulver	1 x 322 mikg x2
Glycopyrroniumbromid	Inhalationspulver	1 x 50 mikg x1
Imecidiumbromid	Inhalationspulver	1 x 55 mikg x1

*Den leverede dosis (den dosis, som kommer ud af Handihaler og Zonda-inhalator) er 10 mikrogram tiotropium pr. kapsel.

LABA + LAMA

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Vilanterol + Umeclidiniumbromid	Inhalationspulver	1 x 22 mikg + 55 mikg x1
Indacaterol + Glycopyrroniumbromid	Inhalationspulver	1 x 110 mikg + 50 mikg x1
Formoterol + Aclidiniumbromid	Inhalationspulver	1 x 12 mikg + 340 mikg x2
Olodaterol+tiotropium bromid	Inhalationsvæske	2 x 2,5 mikg+ 2,5 mikg x1

ICS

ICS er medtaget, idet de indgår som element i kombinationsbehandling med LABA eller LAMA. ICS må ikke anvendes som monoterapi ved KOL.

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis Lav dosis		
Beclometason	Spray		100 mikg	
Fluticasonpropionat	Spray		100 mikg	
Ciclesonid	Spray		80 mikg	

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis Moderat dosis		
Beclometason	Spray	2 x	100 mikg	
Fluticasonpropionat	Spray	1 x	250 mikg	
Ciclesonid	Spray	1 x	160 mikg	

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis Høj dosis		
Fluticasonpropionat	Spray	1 x	500 mikg	
Ciclesonid	Spray	2 x	160 mikg	

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis Lav dosis		
Beclometason	Inhalationspulver	1 x	100 mikg	
Budesonid	Inhalationspulver	1 x	100 mikg	
Fluticasonpropionat	Inhalationspulver	1 x	125 mikg	

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis Moderat dosis		
Beclometason	Inhalationspulver	1 x	200 mikg	
Budesonid	Inhalationspulver	1 x	200 mikg	
Fluticasonpropionat	Inhalationspulver	1 x	250 mikg	

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis Høj dosis		
Beclometason	Inhalationspulver	2 x	200 mikg	
Budesonid	Inhalationspulver	1 x	400 mikg	
Fluticasonpropionat	Inhalationspulver	1 x	500 mikg	

PDE-4 hæmmer

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Roflumilast	tablet	500 mikg x1 dagligt

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Generelt er der indikation for farmakologisk behandling af KOL uanset sværhedsgrad. For den nydiagnosticerede og behandlingsnaive patient med KOL vil den indledende behandling være rettet mod symptomkontrol. Et mindre antal patienter vil allerede på diagnosetidspunktet have svær eller meget svær KOL, eller debutere med en indlæggelseskrævende eksacerbation, og her vil den indledende behandling også have til formål at mindske risikoen for nye eksacerbationer.

For de fleste patienter vil det imidlertid være graden af symptomer, primært i form af åndenød, der betinger behovet for behandling. Hos den helt asymptomatiske patient uden øget risiko for eksacerbationer, kan man vælge at følge patienten uden farmakologisk behandling, fraset evt. farmakologisk understøttet rygestopforsøg. Alle patienter, som jævnligt oplever åndenød ved dagligdags aktiviteter, bør udstyres med en bronkodilaterende behandling, der kan eskaleres jf. behandlingsalgoritmen. Alle patienter, som i kraft af lav lungefunktion eller tidligere eksacerbationer, er i øget risiko for nye eksacerbationer, bør udstyres med en farmakologisk behandling, som mindsker risikoen for nye eksacerbationer. Patienternes rygestatus påvirker ikke indikationen for opstart af symptom- eller eksacerbationsreducerende behandling, da der ikke er dokumenteret forskel på effekten hos rygere og ikke-rygere.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Der foreligger patientforløbsprogrammer for KOL i alle fem regioner, hvor sundhedsfaglige indsatser tager udgangspunkt i nationale kliniske retningslinjer, nationale anbefalinger og lovgivning med beskrivelse af den samlede tværfaglige, tværsektorielle og koordinerende sundhedsfaglige indsats. Der er ligeledes beskrevet modeller for stratificering af patienter afhængig af egenomsorg, sværhedsgrad, symptomer og komorbiditeter.

Der er i 2008 indført national monitorering af prædefinerede indikatorer hos KOL patienter i forbindelse med hospitals kontakter, både ambulant og ved indlæggelse, samt i almenpraksis (initialt National Indikator Projekt KOL, nu DrKOL: <http://www.kcks-vest.dk/kliniske+kvalitetsdatabaser/kol> version 3. 6 december 2015,⁸) og i forhold til medicin vil de ambulante indikatorer være anvendelige til monitorering af medicin. Indikatorerne er beskrevet i detaljer.⁸ Se tabel (gældende fra 1. januar 2016):

Indikatorer for ambulante KOL-patienter

Indikatorområde	Indikator	Type	Standard
Lungefunktion	1. Andelen af ambulante patienter, som får målt og registreret FEV ₁ i % af forventet værdi mindst én gang om året.	Proces	≥90 %
Ernæringstilstand	2. Andelen af ambulante patienter, som får beregnet og registreret BMI mindst én gang om året.	Proces	≥90 %
Åndenød	3. Andelen af ambulante patienter, som får beregnet og registreret åndenød med MRC skalaen mindst én gang om året.	Proces	≥90 %
Rygning	4. Andelen af ambulante patienter, som bliver forespurgt om og får registreret rygestatus mindst én gang om året.	Proces	≥90 %
KOL	5. Andelen af ambulante patienter med MRC-grad ≥ 3, som får tilbud om deltagelse i KOL-rehabilitering mindst én gang hvert 2. år.	Proces	≥90 %
KOL	6. Andelen af ambulante patienter med MRC-grad ≥ 3, som har gennemført KOL rehabilitering inden for de sidste 2 år. (henholdsvis i primær eller sekundær sektor).	Proces	Ingen
KOL	7. Andelen af ambulante patienter, der påbegynder KOL-rehabiliteringsforløb i hospitalsregi, som gennemfører mindst 50 % af det planlagte forløb.	Proces	Ingen
Medicinsk behandling	8. 8A. Andelen af ambulante patienter med MRC-grad ≥ 2, som behandles med langtidsvirkende inhaleret bronkodilatator enten som LAMA eller LABA (herunder ULTRA-LABA).	Proces	≥90 %
Medicinsk behandling	8B. Andelen af patienter med MRC-grad ≥ 2, langtidsvirkende inhaleret bronkodilatatorbehandling, og FEV ₁ <50 % af forventet værdi, som behandles med inhalationssteroid.	Proces	Ingen
Inhalationsteknik	9. Andelen af ambulante patienter behandlet med inhalationsmedicin, som får tjekket deres inhalationsteknik med de relevante inhalatorer mindst en gang om året.	Proces	≥90 %
Eksacerbationer	10. Andelen af ambulante patienter, som mindst en gang om året bliver forespurgt om og får registreret antallet af eksacerbationer (pludselig forværring) i det forgangne år	Proces	Ingen
NIV-behandling	11. Andelen af patienter indlagt på grund af akut eksacerbation, som får NIV-behandling under det enkelte indlæggelsesforløb	Proces	5-20 %
Genindlæggelse	12. Andelen af patienter indlagt på grund af akut eksacerbation, som genindlægges inden for 30 dage efter udskrivelse	Resultat	Ingen
Mortalitet	13. Andelen af patienter indlagt på grund af akut eksacerbation, som dør inden for 30 dage efter indlæggelsen	Resultat	Ingen

Indikatorer for KOL-patienter i almen praksis

	Indikator	Standard
Lungefunktion	1. Andelen af KOL-patienter i almen praksis, som får målt og registreret FEV ₁ i % af forventet værdi mindst én gang om året.	≥90 %
Ernæringstilstand	2. Andelen af KOL-patienter i almen praksis, som får målt og registreret BMI mindst én gang om året	≥90 %
Åndenød	3. Andelen af KOL-patienter i almen praksis, som får målt og registreret åndenød med MRC-skalaen mindst én gang om året	≥90 %
Rygning	4. Andelen af KOL-patienter i almen praksis, som bliver forespurgt om og får registreret rygestatus mindst én gang om året.	≥90 %
KOL	5. Andelen af KOL-patienter i almen praksis, med MRC-grad 3-5, som henvises til KOL-rehabilitering.	≥90 %
Inhalationsteknik	6. Andelen af KOL-patienter i almen praksis som får tjekket deres inhalationsteknik med de relevante inhalatorer mindst én gang om året.	≥90 %

15 Kriterier for skift af behandling

Indikationerne for at ændre den farmakologiske behandling vil primært være en utilstrækkelig effekt af medicinen eller uacceptable bivirkninger. Effekten af medicinen måles overvejende på graden af symptomkontrol og på kontrol af eksacerbationer. En iværksat symptomreducerende behandling, som af patienten opleves som værende helt uden effekt, bør skiftes til en behandling med et lægemiddel inden for en anden stofgruppe eller til en kombinationsbehandling med flere symptomreducerende komponenter. Det er betydeligt vanskeligere at vurdere medicinens effekt på eksacerbationer end på symptomer, da eksacerbationsmønsteret hos den enkelte patient er helt uforudsigeligt. Derfor bør eksacerbationsreducerende medicin generelt ikke udskiftes, men snarere suppleres ved utilstrækkelig effekt, medmindre der er uacceptable bivirkninger. Da eksacerbationer er alvorlige hændelser, som medfører øget morbiditet og mortalitet, er både patient og behandler som regel villige til at acceptere mildere bivirkninger, som f.eks. oropharyngeale (eksempelvis hæshed, mundsvamp), for at opnå den ønskede effekt helt eller delvist. Tærsklen mellem acceptable og uacceptable bivirkninger er som regel lavere, når det gælder den symptomreducerende behandling, især hvis graden af symptomatisk effekt er beskeden. Man kan her generelt overlade afgørelsen om fortsat behandling med et givet lægemiddel til patienten selv, idet både bivirkninger og effekt vurderes på symptomer, og patienten er således den der bedst kan afgøre om effekt/bivirkningsratio er gunstig eller ugunstig.

16 Kriterier for seponering af behandling

Symptomatisk behandling, som af patienten opleves som værende uden effekt, bør seponeres ligesom symptomatisk behandling, der har uacceptable bivirkninger, bør seponeres jf. ovenstående (se faktaboks 4). Eksacerbationsreducerende behandling bør generelt ikke seponeres, såfremt der fortsat er indikation for en sådan behandling, med mindre bivirkningerne til behandlingen er alvorlige (f.eks. gentagne pneumonier under ICS-behandling), eller af patienten opleves som helt uacceptable (f.eks. betydelige suggilationer under ICS-behandling). Generelt vil man i sådanne tilfælde forsøge dosisreduktion fremfor seponering. Hos terminale patienter kan det være indiceret at seponere al inhalationsmedicinsk behandling, der ikke af patienten opleves som umiddelbart lindrende, og i stedet overgå til lindring af angst og åndenød med f.eks. opioider i små doser. Hos patienter med store kognitive problemer, f.eks. svære demenstilstande, kan det være rimeligt at

anlægge tilsvarende betragtninger og kun give inhalationsmedicin, der har en umiddelbar lindrende effekt. Kognitive problemer samt koordinations- og motoriske problemer, som vanskeliggør brugen af bestemte inhalationsdevices, kan som regel afhjælpes ved skift til et andet inhalationsdevice, hvor en hjælper kan assistere med behandlingen (f.eks. spray med spacer eller forstøverapparat). Fortsat rygning er ikke en indikation for seponering af symptomatisk eller eksacerbationsreducerende behandling, selvom behandleren vurderer, at gevinsten ved behandlingen mere end modsvares af øgede symptomer og risiko for eksacerbationer som følge af rygningen. Patienten bør naturligvis fortsat forsøges motiveret for rygestop.

17 Algoritme

Behandlings algoritme:

SABA anvendes alene som anfaldsmedicin i alle grupper

	Patientgruppe A	Patientgruppe B	Patientgruppe C	Patientgruppe D
1. valg	Ingen medicinsk behandling	LABA eller LAMA	LAMA eller LABA	LABA kombineret med LAMA
2. valg	LABA eller LAMA	LABA kombineret med LAMA	LABA kombineret med ICS	LABA og LAMA kombineret med ICS

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Nogle af lægemidlerne vil, udover at have KOL som indikation, også have astma som indikation. For disse lægemidler vil der ikke være mulighed for at monitorere forbruget præcist. Hvis man derimod vælger at betragte forbruget af inhalationsmedicin hos patienter >50 år vil størstedelen af disse med stor sandsynlighed have indikationen KOL. Samtidig vil udfordringen være, at anvendelsen kan være forskellig fra region til region.

Monitorering af lægemiddelforbruget kan bidrage med en kvalitetskontrol af KOL behandlingen og bør være anvendelse af en central databasestruktur for både primær og sekundær sektor jf. DrKOL. Den individuelle behandlingsstøtte bør indeholde information om korrekt inhalationsteknik, og hvordan denne kontrolleres. Viden skal kunne opfanges i databasen, således at man for den enkelte patient kan følge udviklingen af sygdommen, adhærence og anvendelse af lægemidlet.

Såvel primær som sekundær sektor er tilknyttet DrKOL. Ved årskonrollerne foretages registrering af parametre, som opfylder kvalitetsindikatorerne, og kan suppleres med oplysning om hyppigheden af eksacerbationer.

18.1 Telemedicin

RADS finder ikke, at der på nuværende tidspunkt er tilstrækkelig evidens inden for området kronisk obstruktiv lungelidelse og telemedicin til, at RADS kan komme med en anbefaling på området.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS forventer, at revidere baggrundsnotatet efter 3. år. Eventuelt nye lægemidler vil blive inkluderet jf. tidligere notat.

20 Bilagsoversigt

Bilag 1: Beskrivelse af GOLD evidensgrader

Bilag 2: Vurderinger af Kliniske retningslinjer

Bilag 3: Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Bilag 4: Litteraturløb

Bilag 5: Rygeophør

Bilag 6: Evidensskemaer

Bilag 7: Lægemiddelhåndtering og device gennemgang

Bilag 8: Danmarks Lungeforening

21 Referencer

1. Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006; **61**: 935-39.
2. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; **374**: 733-43.
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Available at: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html> (accessed 9 November 2014).
4. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**: 347-65.
5. Fabricius P, Løkke A, Marott JL, Vestbo J, Lange P. Prevalence of COPD in Copenhagen. *Respir Med* 2011; **105**: 410-17.
6. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**: 975-81.
7. Lange P, Marott JL, Dahl M, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Nordestgaard BG. Substantial need for early diagnosis, rehabilitation and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dan Med J* 2012; **59**: A4396.
8. National årsrapport 2012. Dansk Register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom. Available at: https://www.sundhed.dk/content/cms/90/4690_drkol_%C3%A5rsrapport-2012_kommenteret_v4_20130619.pdf (accessed 4 March 2015) .
9. Danske KOL-Guidelines DLS-2012. Dansk Selskab for Lungemedicin. Available at: <http://www.lungemedicin.dk/fagligt/101-dansk-kol-retningslinje-2012.html> (accessed 21 February 2015).
10. Cahill K., Stevens S., Perera R., Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD009329.
11. Decramer M, Chapman K, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Frotscher C et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013, Vol 1, No.7 524-533
12. Chapman KR, Beeh KM, Beier J, Bateman ED, D'Urzo A, Nutbrown R et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm Med* 2014; **14**: 4.

13. Anzueto A, Niewoehner DE, Leimer I, Ruhmkorf F, Celli BR, Decramer M et al. A post hoc pooled analysis of exacerbations among US participants in randomized controlled trials of tiotropium. *Respir Med* 2013; **107**: 1912-22.
14. Beier J, Kirsten AM, Mroz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. *COPD* 2013; **10**: 511-22.
15. Feldman GJ, Bernstein JA, Hamilton A, Nivens MC, Korducki L, LaForce C. The 24-h FEV1 time profile of olodaterol once daily via Respimat(R) and formoterol twice daily via Aerolizer(R) in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two 6-week crossover studies. *Springerplus* 2014; **3**: 419.
16. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; **42**: 1484-94.
17. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015.
18. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest* 2014.
19. D'Urzo A, Rennard S, Kerwin E, Mergel V, Leselbaum A, aracta C. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res* 2014; **15**: 123.
20. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013; **107**: 1538-46.
21. Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 215-28.
22. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**: 199-209.
23. ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat((R)) and tiotropium HandiHaler((R)) in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 1133-44.
24. Wedzicha JA, Dahl R, Buhl R, Schubert-Tennigkeit A, Chen H, D'Andrea P et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir Med* 2014; **108**: 1498-507.

25. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**: 51-60.
26. Dahl R, Jadayel D, Alagappan VK, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; **8**: 501-08.
27. Singh D, Nicolini G, Bindi E, Corradi M, Guastalla D, Kampschulte J et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. *BMC Pulm Med* 2014; **14**: 43.
28. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; **371**: 1285-94.
29. Agusti A, de TL, De BW, Zvarich MT, Locantore N, Barnes N et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur Respir J* 2014; **43**: 763-72.
30. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **3**: CD010844.
31. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, Stanbrook MB, To T, Upshur R et al. Combination long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting beta-agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014; **312**: 1114-21.
32. Larsson K, Janson C, Lisspers K, Jorgensen L, Stratelis G, Telg G et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med* 2013; **273**: 584-94.
33. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **3**: CD010115.
34. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; **68**: 1029-36.
35. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Stallberg B, Stratelis G, Goike H et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting beta2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013; **346**: f3306.
36. Zheng J, Yang J, Zhou X, Zhao L, Hui F, Wang H et al. Roflumilast for the treatment of COPD in an Asian population: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Chest* 2014; **145**: 44-52.
37. Hanania NA, Calverley PM, Dransfield MT, Karpel JP, Brose M, Zhu H et al. Pooled subpopulation analyses of the effects of roflumilast on exacerbations and lung function in COPD. *Respir Med* 2014; **108**: 366-75.

38. White WB, Cooke GE, Kowey PR, Calverley PM, Bredenbrocker D, Goehring UM et al. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD. *Chest* 2013; **144**: 758-65.
39. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med* 2013; **107**: 1385-92.
40. Berkhof FF, Doornewaard-ten Hertog NE, Uil SM, Kerstjens HA, van den Berg JW. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2013; **14**: 125.
41. van der Palen J, Ginko T, Kroker A, van d, V, Goosens M, Padulles L et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; **10**: 1023-31.
42. Arora P, Kumar L, Vohra V, Sarin R, Jaiswal A, Puri MM et al. Evaluating the technique of using inhalation device in COPD and bronchial asthma patients. *Respir Med* 2014; **108**: 992-98.
43. Svedsater H, Dale P, Garrill K, Walker R, Woepse MW. Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC Pulm Med* 2013; **13**: 72.
44. Ram FSF, Jones P, Jardim J, Castro AA, Atallah ÁN, Lacasse Y, Goldstein R, Cendon S. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD003902
45. Cranston JM, Crockett A, Moss J, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD001744
46. Tøttenborg S., Topp M., Ingebrigtsen T., Lange P. Patienter med KOL har lav adhærens til inhalationsmedicin. *Ugeskr Laeger* 2014; **176**: 1967-71.
47. Adherence to long-term therapies-Evidence for action. World Health Organization. Available at: whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf (accessed 24 March 2015)
48. Tøttenborg S., Topp M., Ingebrigtsen T., Lange P. Læger bør øge fokus på medicinadhærens blandt kroniske syge. *Ugeskr Laeger* 2014; **176**: 1963-66.
49. Simoni-Wastila L, Wei YJ, Qian J, Zuckerman IH, Stuart B, Shaffer T et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease maintenance medication adherence with all-cause hospitalization and spending in a Medicare population. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; **10**: 201-10.
50. Hesselink AE, Penninx BW, Wijnhoven HA, Kriegsman DM, van Eijk JT. Determinants of an incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD. *Scand J Prim Health Care* 2001; **19**: 255-60.
51. Molimard M, Raherison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003; **16**: 249-54.

52. Jakobsen AS, Laursen LC, Rydahl-Hansen S, Ostergaard B, Gerds TA, Emme C et al. Home-Based Telehealth Hospitalization for Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Findings from "The Virtual Hospital" Trial. *Telemed J E Health* 2015.
53. Pinnock H, Hanley J, McCloughan L, Todd A, Krishan A, Lewis S et al. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2013; **347**: f6070.
54. Steventon A, Bardsley M, Billings J, Dixon J, Doll H, Hirani S et al. Effect of telehealth on use of secondary care and mortality: findings from the Whole System Demonstrator cluster randomised trial. *BMJ* 2012; **344**: e3874.
55. Caldwell BO, Adamson SJ, Crane J. Combination rapid-acting nicotine mouth spray and nicotine patch therapy in smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2014; **16**: 1356-64.
56. Stapleton J, West R, Hajek P, Wheeler J, Vangeli E, Abdi Z et al. Randomized trial of nicotine replacement therapy (NRT), bupropion and NRT plus bupropion for smoking cessation: effectiveness in clinical practice. *Addiction* 2013; **108**: 2193-201.
57. Hajek P, Smith KM, Dhanji AR, McRobbie H. Is a combination of varenicline and nicotine patch more effective in helping smokers quit than varenicline alone? A randomised controlled trial. *BMC Med* 2013; **11**: 140.
58. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; **312**: 155-61.
59. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry* 2014; **171**: 1199-205.
60. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014; **311**: 155-63.
61. Chong J, Karner C, Poole P: Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease (Review) Cochrane Database Syst Rev 2012 Sept 12;9
62. Farne HA, Cates CJ: Long-acting beta₂-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta₂-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease (Review) Cochrane Database Syst Rev 2015 Oct 22;10
63. Oba Y, Sarva ST, Dias S: Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis, *Thorax* 2015;0:1-11
64. Tricco A, Striffler L, Voroniki A, Yazdi F, Khan PA, Scott A et al: Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis *BMJ open* 2015; Oct 26, 5 (10)
65. Godkendte og opdaterede produktresuméer fra <http://www.ema.europa.eu>
66. AGREE Instrumentet www.agreetrust.org/agree-ii

22 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	Formand ledende overlæge Helle Frost Andreasen, udpeget af Dansk Lungemedicinsk Selskab Formand overlæge dr. med Lars Christian Laursen udpeget af Dansk Lungemedicinsk Selskab (stoppet pr. 31. januar 2016) Formand overlæge Ingrid Titlestad Region Syddanmark udpeget af Dansk Lungemedicinsk Selskab (stoppet pr. 6. april 2016) Overlæge Carl Nielsen, Region Nord Overlæge Anders Løkke Ottesen, Region Midt Overlæge Ingrid Titlestad Region Syddanmark Overlæge Kirsten Brændholt Rasmussen Region Sjælland Overlæge Ejvind Hansen, Region Hovedstaden Praktiserende læge Mogens Jakobsen, Dansk Selskab for Almen Medicin Praktiserende læge Mette Fredberg Greth, Dansk Selskab for Almen Medicin Praktiserende læge Lill Moll, Dansk Selskab for Almen Medicin Projektleder/implementeringskonsulent Berit Lassen, Dansk Almenmedicinsk Kvalitets Enhed Overlæge Lars Peter Nielsen, Dansk Selskab for Kliniks Farmakologi Farmaceut Helena Marjanovic, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse Læge Yunus Çolak, faglig sekretær, inviteret af formanden
Evt. faglig ansvarlig arbejdsgruppe	

23 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Juni 2015	
1.1	Juli 2015	Seretide spray skrevet ud, da ikke indikation for KOL. s.8 under kliniske spørgsmål ændring fra og til og/eller s.17 korrektion af dosisangivelser salmeterol spray s.33, 47,48,49,50,51 rettelse: dosis Tiotropiumbromjd spray samt dosering af aclidiniumbromid og glycopyrroniumbromid (2 gange dagligt) samt korrektion af fluticasonpropionat doseringsangivelse S.25 Sproglig korrektion i faktaboks 4 Bilag 7: Seretide Spray skrevet ud, da ikke indikation for KOL
1.2	August 2015	Side 2 under RADS anbefalinger: potens rettet til effekt. Generelt rettes ved Respimat til SMI SMI= Soft Mist Inhaler
1.3		To nye lægemidler: Umeclidinium 55 µg x1 daglig (Ellipta) samt Olodaterol 5 µg + tiotropiumbromid 5 µg x1 daglig (Respimat)SMI er indskrevet. Giver ingen anledning til ændring i anbefalinger. Præciseringer: • Brugen af Nortriptylin: Nortriptylin anbefales forsøgt såfremt de tre ovenstående behandlingsformer ikke kan tolereres eller såfremt de ikke har haft effekt. • Afsnit LABA kombineret med LAMA anbefalinger: RADS vurderer, at der er insufficient evidens på at anbefale LABA kombineret med LAMA frem for LABA alene som forebyggelse mod eksacerbationer. (GOLD gruppe C) LABA kombineret med LABA kan forsøges som andet valg i GOLD gruppe B, for patienter med

			utilstrækkelig symptomlindring på LABA alene. LAMA kombineret med LABA er førstevalg i GOLD gruppe D, hvor maksimal bronkodilatation bør have høj prioritet som led i symptomlindring og eksacerbationsforebyggelse. - Afsnit ICS kombineret med LAMA: ICS kombineret med LAMA anbefales ikke, da denne kombination kun er undersøgt hvor der også er givet LABA. Selv om kombinationen teoretisk er gunstig som eksacerbationsforebyggelse anbefales den kun i GOLD gruppe D i kombinationen LAMA+LABA+ ICS (2. valg) (Evidens lav) - Dosering fluticason propiorat 250µg x2dgl Indskrivning af Respimat (Soft Mist Inhaler) i afsnit 9 Bilag 3 opdateret med nye lægemidler. Bilag 4 opdateret med 2 referencer (SPCs) Bilag 7 opdateret med nye lægemidler.
1.4	April 2016		I anbefalingen side 2 er punkt 1 præciseret med lægemidler. Punkt 5 er ændret til: "Hos patienter med tendens til gentagende røntgenverificerede pneumonier tilrådes forsigtighed med ICS eventuelt ophør med ICS" Behandlingsalgoritmen administrativ ændring S.8,9 og 10 samt bilag 3: GOLD gruppe C og D konsekvent rettet. Side 13: "Nogle benytter" er erstattet af: "I Danmark benyttes fortsat..." Metodeafsnit opdateret SABA eller SAMA: skærpelse i anbefaling LABA eller LAMA: Afsnittet opdateret med litteratur. Side 20: præcisering af brug af kombinationen LAMA+LABA

			ICS kombineret med LABA: ændring i tekst og skærpelse omkring anbefalingen i brug af ICS ICS og pneumoni: side 23 præcisering af tekst omkring forskelle i risiko for fluticason og budesonid. I afsnit 11 er det fremhævet at til GOLD gruppe A er 1. valget ingen medicinsk behandling. SABA er alene anfaldsmedicin. Afsnit 14: opdatering af indikatorer
1.5	Maj 2016		Administrativ ændring side 8,32-33 samt bilag 3
1.6	December 2016		Indskrivning af tiotropiumbromid (Braltus Zonda) Indskrivning af Aerivio Spiromax (fluticasonpropionat/salmeterol) 50 mikrogram/500 mikrogram inhalationspulver Indskrivning af Symbicort Spray (budesonid/formoterol) Bilag 7 opdateret (oktober 2016)

Bilag 1

Beskrivelse af GOLD evidens niveauer		
Evidens kategori	Kilder evidens	Definition
A	Randomiserede kontrollerede kliniske undersøgelser (RCTs) der er veldokumenterede med stor mængde af data.	Evidens fra udkom af veludvalgte RCT, som giver konsistente resultater hos den population, for hvem rekommandationen er ment for. Kategori A kræver et betydeligt antal af undersøgelser med betydeligt antal deltagere.
B	Randomiserede kontrollerede kliniske undersøgelser (RCTs) der er veldokumenterede med begrænset mængde af data	Evidens fra udkom som inkluderer et begrænset antal af deltagere samt posthoc eller subgruppe analyser af RCT eller metaanalyser af RCT, for hvem rekommandationen er ment for. Kategori B kræver få antal af undersøgelser med få antal deltagere.
C	Observationelle undersøgelser.	Evidens fra udkom af ukontrollerede eller ikke randomiserede undersøgelser eller observationelle undersøgelser.
D	Vurdering baseret på konsensus eller subjektiv erfaring.	Anvendes i tilfælde hvor retningslinjerne anses for værende værdifulde, men den kliniske dokumentation, som adresserer emnet, anses som værende utilstrækkelig til at kunne placeres i de øvrige kategorier. En konsensusbeslutning baseret på klinisk erfaring eller subjektiv erfaring, og som ikke opfylder de ovenfor angivne kriterier.

Bilag 2

Vurderinger af Kliniske retningslinjer

(AGREE: **A**ppraisal of **G**uidelines for **R**esearch & **E**valuation)

AGREE-instrumentet⁶⁶ opstiller en ramme for bedømmelse af kvaliteten af kliniske retningslinjer og referenceprogrammer for klinisk praksis udviklet af lokale, regionale, nationale og internationale arbejdsgrupper eller myndigheder. AGREE-instrumentet er således et universelt redskab, der primært er udarbejdet med henblik på at hjælpe brugere og de, der udarbejder vejledninger til at vurdere den metodologiske kvalitet af kliniske vejledninger.

AGREE-instrumentet kan anvendes på kliniske vejledninger for et hvilket som helst sygdomsområde, herunder diagnose, sundhedsfremme, behandling eller indgreb.

Ved kvaliteten af kliniske vejledninger forstås tilliden til, at eventuelle modsætninger i udviklingen af den kliniske vejledning er blevet drøftet fyldestgørende, og at anbefalingerne er valideret både internt og eksternt, samt at den er anvendelig i praksis. Processen omfatter, at der tages hensyn til fordele, ulemper og udgifter forbundet med anbefalingerne samt de praktiske aspekter afledt heraf. Bedømmelsen omfatter derfor en vurdering af de metoder, der er anvendt til udvikling af den kliniske vejledning, indholdet af de endelige anbefalinger samt de faktorer, der er forbundet med deres anvendelse.

AGREE-instrumentet omhandler både kvaliteten af afrapporteringen og kvaliteten af visse aspekter af anbefalingerne, hvilket muliggør en vurdering af de kliniske vejledningers validitet. Det vurderer ikke vejledningens indflydelse på resultatet af patientbehandlingen.

RADS udvalgte én retningslinje/guideline

- 1) Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, GOLD 2014

Den udvalgte guideline blev gennemgået af fire bedømmere fra RADS fagudvalget for at øge vurderingens pålidelighed.

Der blev i bedømmelsen af denne retningslinje særligt fokuseret på domæne 3 "Rigour of development" i AGREE instrumentet.

Vurderingen og den endelige score for hvert af de seks domæner er uafhængige, men bedømmerne foretog en samlet vurdering af den udvalgte retningslinje, baseret på stillingtagen til kvaliteten af den kliniske retningslinje ved at tage samtlige dele af bedømmelsen i betragtning.

På basis af denne vurdering konkluderede RADS, at retningslinjen kan anbefales, dog med ændringer og tilpasninger svarende til danske forhold.

Den udvalgte retningslinje vurderes som værende egnet til supplerende kildesøgning, evidens og estimatvurderinger.

Bilag 3

Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

RADS vælger at opdele populationen ud fra stadieinddelingen af KOL ud fra symptomer og hyppigheden af eksacerbationer.

Population P_A: patienter med få symptomer, FEV₁ procent af forventet ≥ 50 og 0-1 antal eksacerbationer om året.

Interventioner for P_A

SABA
SAMA
LABA
LAMA
SABA+SAMA
SABA og SAMA

Korttidsvirkende antikolinergikum (inhaleret) SAMA:
Ipratropium

Korttidsvirkende β_2 agonister (inhaleret) SABA:
Terbutalin 500 μg p.n. max. i henhold til (SPC)
Salbutamol 200 μg p.n. max. i henhold til (SPC)

Korttidsvirkende β_2 agonister+korttidsvirkende antikolinergikum (inhaleret) SABA+SAMA
Fenoterol 50 μg +ipratropiumbromid 20 μg p.n. max. i henhold til (SPC)

Langtidsvirkende β_2 -agonist (inhaleret) LABA:
Formoterol 9 μg x2 daglig (Turbuhaler) el. 12 μg x2 daglig (Easyhaler, Aerolizer, Spray)
Indacaterol 150 μg x1 daglig
Olodaterol 5 μg x1 daglig (Respimat)SMI
Salmeterol 50 μg x2 daglig (Spray) el. 50 μg x2 daglig (Diskos)

Langtidsvirkende antikolinergikum (inhaleret) LAMA:
Aclidiniumbromid 322 μg x2 daglig
Glycopyrroniumbromid 50 μg x1 daglig
Tiotropium 18 μg x1 daglig (Handihaler)DPI
Tiotropium 13 μg x1 daglig (Zonda inhalator)
Tiotropium 2,5 μg x2 x1 daglig (Respimat)SMI
Umeclidinium 55 μg x1 x1 daglig (Ellipta)

Komparatorer

Komparator er for hvert lægemiddel de øvrige eller placebo. Undersøgelser, hvor interventionen er sammenlignet med andet end øvrige lægemidler eller placebo, ekskluderes (f.eks. ikke-anvendte lægemidler i Danmark og anden behandling end farmakologisk).

Kritiske effekt-/bivirkningsmål P_A

Symptomer (sværhedsgraden af symptomer vurderes ved CAT og mMRC)
Begrænsninger i aktivitet (vurderes med udgangspunkt i 6MWT)
Helbredsrelateret livskvalitet (vurderes ved SGRQ og LCQ)
FEV₁
Bivirkninger

Population P_B : Patienter med mange symptomer, FEV₁ procent af forventet ≥ 50 og 0-1 antal eksacerbationer om året.

Interventioner for P_B

LABA
LAMA
LABA og LAMA
LABA+LAMA

Langtidsvirkende β_2 -agonist (inhaleret) LABA:
Formoterol 9 μg x2 daglig (Turbuhaler) el. 12 μg x2 daglig (Easyhaler, Aerolizer, Spray)
Indacaterol 150 μg x1 daglig
Olodaterol 5 μg x1 daglig (Respimat) SMI
Salmeterol 50 μg x2 daglig (Spray) el. 50 μg x2 daglig (Diskos)

Langtidsvirkende antikolinergikum (inhaleret) LAMA:
Aclidiniumbromid 322 μg x2 daglig
Glucopyrroniumbromid 50 μg x1 daglig
Tiotropium 18 μg x1 daglig (Handihaler) DPI
Tiotropium 13 μg x1 daglig (Zonda inhalator)
Tiotropium 2,5 μg x2 x1 daglig (Respimat) SMI
Umeclidinium 55 μg x1 x1 daglig (Ellipta)

Langtidsvirkende β_2 -agonist+langtidsvirkende antikolinergikum (inhaleret) LABA+ LAMA
Glycopyrroniumbromid 50 μg + indacaterol 110 μg x1 daglig
Umeclidiniumbromid 55 μg + vilanterol 22 μg x1 daglig (Ellipta)
Aclidiniumbromid 340 μg + formoterol 12 μg x2 daglig
Olodaterol 5 μg + tiotropiumbromid 5 μg x1 daglig (Respimat) SMI

Komparatorer

Komparator er for hvert lægemiddel de øvrige eller placebo. Undersøgelser, hvor interventionen er sammenlignet med andet end øvrige lægemidler eller placebo, ekskluderes (f.eks. ikke-anvendte lægemidler i Danmark og anden behandling end farmakologisk).

Kritiske effekt-/bivirkningsmål P_B

Symptomer (sværhedsgraden af symptomer vurderes ved CAT og mMRC)
Begrænsninger i aktivitet (vurderes med udgangspunkt i 6MWT)
Helbredsrelateret livskvalitet (vurderes ved SGRQ og LCQ)
FEV₁
Bivirkninger

Population P_C : Patienter med få symptomer og ≥ 2 antal eksacerbationer om året eller FEV₁ procent af forventet < 50 eller en indlæggelseskrævende eksacerbation

Interventioner for P_C

LABA+ICS
LABA og ICS
LAMA og ICS

LABA+LAMA
LABA og LAMA
LABA og PDE4-hæmmer
LAMA og PDE4-hæmmer

Langtidsvirkende β_2 -agonist (inhaleret) LABA:
Formoterol 9 μg x2 daglig (Turbuhaler) el. 12 μg x2 daglig (Easyhaler, Aerolizer, Spray)
Indacaterol 150 μg x1 daglig
Olodaterol 5 μg x1 daglig (Respimat)SMI
Salmeterol 50 μg x2 daglig (Spray) el. 50 μg x2 daglig (Diskos)

Langtidsvirkende antikolinergikum (inhaleret) LAMA:
Aclidiniumbromid 322 μg x2 daglig
Glycopyrroniumbromid 50 μg x1 daglig
Tiotropium 18 μg x1 daglig (Handihaler)DPI
Tiotropium 13 μg x1 daglig (Zonda inhalator)
Tiotropium 2,5 μg x2 x1 daglig (Respimat)SMI
Umeclidinium 55 μg x1 x1 daglig (Ellipta)

Inhaleret korticosteroid ICS:
Budesonid 400 μg x2 daglig
Fluticasonpropioate 2x 250 μg x2 daglig
Beclometasondipropiate 400 μg x2 daglig

Langtidsvirkende β_2 -agonist+langtidsvirkende antikolinergikum (inhaleret) LABA+ LAMA
Glycopyrroniumbromid 50 μg +indacaterol 110 μg x1 daglig
Umeclidiniumbromid 55 μg +vilanterol 22 μg x1 daglig
Aclidiniumbromid 340 μg +formoterol 12 μg x2 daglig
Olodaterol 5 μg + tiotropiumbromid 5 μg x1 daglig (Respimat)SMI

Inhalations steroid+langtidsvirkende β_2 -agonist (inhaleret) ICS+ LABA
Fluticasonpropionat 2x 250 μg + salmeterol 50 μg x 2 daglig
Fluticasonpropionat 500 μg + salmeterol 50 μg x2 daglig
Budesonid 320 μg + formoterol 9 μg x2 daglig
Beclometasondipropionat 100 μg +formoterol 6 μg x2 daglig
Fluticasonfuroat 92 μg +vilanterol 22 μg x1 daglig

Fosfodiesterase-4-hæmmer (tablet)
Roflumilast 500 μg x1 daglig

Komparatorer

Komparator er for hvert lægemiddel de øvrige eller placebo. Undersøgelser, hvor interventionen er sammenlignet med andet end øvrige lægemidler eller placebo, ekskluderes (f.eks. ikke-anvendte lægemidler i Danmark og anden behandling end farmakologisk).

Kritiske effekt-/bivirkningsmål P_c

Antallet af eksacerbationer* især det foregående år

Tid til eksacerbation*

Symptomer (sværhedsgraden af symptomer vurderes ved CAT og mMRC)

Begrænsninger i aktivitet (vurderes med udgangspunkt i 6MWT)

Helbredsrelateret livskvalitet (vurderes ved SGRQ og LCQ)

Mortalitet (kan vurderes både ud fra total og sygdomsspecifik mortalitet)

Bivirkninger

*Akut KOL-eksacerbation, er defineret ved øget dyspnø, tiltagende ekspektorering og/eller øget purulens af ekspektoratet

Population P_D Patienter med mange symptomer og ≥ 2 antal eksacerbationer om året eller FEV₁ procent af forventet < 50 eller en indlæggelseskrævende eksacerbation

Interventioner for P_D

LABA+ICS

LABA og ICS

LAMA og ICS

LABA+ICS og LAMA

ICS og LABA+LAMA

ICS og LABA og LAMA

LABA+ICS og PDE4-hæmmer

LABA og ICS og PDE4-hæmmer

LABA+LAMA

LABA og LAMA

LAMA og PDE4-hæmmer

Langtidsvirkende β_2 -agonist (inhaleret) LABA:

Formoterol 9 μg x2 daglig (Turbuhaler) el. 12 μg x2 daglig (Easyhaler, Aerolizer, Spray)

Indacaterol 150 μg x1 daglig

Olodaterol 5 μg x1 daglig (Respimat)SMI

Salmeterol 50 μg x2 daglig (Spray) el. 50 μg x2 daglig (Diskos)

Langtidsvirkende antikolinergikum (inhaleret) LAMA:

Aclidiniumbromid 322 μg x2 daglig

Glycopyrroniumbromid 50 μg x1 daglig

Tiotropium 18 μg x1 daglig (Handihaler)DPI

Tiotropium 13 μg x1 daglig (Zonda inhalator)

Tiotropium 2,5 μg x2 x1 daglig (Respimat)SMI

Umeclidinium 55 μg x1 x1 daglig (Ellipta)

Inhaleret korticosteroid ICS:

Budesonid 400 μg x2 daglig

Fluticasonpropioate 2x 250 μg x2 daglig

Fluticasonpropionat 500 μg + salmeterol 50 μg x2 daglig

Beclometasondipropiate 400 μg x2 daglig

Langtidsvirkende β_2 -agonist+langtidsvirkende antikolinergikum (inhaleret) LABA+ LAMA

Glycopyrroniumbromid 50 μg + indacaterol 110 μg x1 daglig

Umeclidiniumbromid 55 μg + vilanterol 22 μg x1 daglig

Aclidiniumbromid 340 μg + formoterol 12 μg x2 daglig

Olodaterol 5 μg + tiotropiumbromid 5 μg x1 daglig (Respimat) SMI

Inhalations steroid+langtidsvirkende β_2 -agonist (inhaleret) ICS+ LABA
 Fluticasonpropionat 2x 250 μg + salmeterol 50 μg x2 daglig
 Fluticasonpropionat 500 μg + salmeterol 50 μg x2 daglig
 Budesonid 320 μg + formoterol 9 μg x2 daglig
 Beclometasondipropionat 100 μg + formoterol 6 μg x2 daglig
 Fluticasonfuroat 92 μg + vilanterol 22 μg x1 daglig

Fosfodiesterase-4-hæmmer (tablet)
 Roflumilast 500 μg x1 daglig

Komparatorer

Komparator er for hvert lægemiddel de øvrige eller placebo. Undersøgelser, hvor interventionen er sammenlignet med andet end øvrige lægemidler eller placebo, ekskluderes (f.eks. ikke-anvendte lægemidler i Danmark og anden behandling end farmakologisk).

Kritiske effekt-/bivirkningsmål Po

Antallet af eksacerbationer især det foregående år*

Tid til eksacerbation*

Symptomer (sværhedsgraden af symptomer vurderes ved CAT og mMRC)

Begrænsninger i aktivitet (vurderes med udgangspunkt i 6MWT)

Helbredsrelateret livskvalitet (vurderes ved SGRQ og LCQ)

Mortalitet (kan vurderes både ud fra total og sygdomsspecifik mortalitet)

Bivirkninger

*Akut KOL-eksacerbation, er defineret ved øget dyspnø, tiltagende ekspektoration og/eller øget purulens af ekspektoratet

Bilag 4

Litteraturflow

Søgestreng for søgning 2013/09/01 to 2014/12/31:

Search **copd** Filters: **Clinical Trial; Systematic Reviews; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Abstract; Publication date from 2013/09/01 to 2014/12/31; Humans; Adult: 19+ years**
374 refs

Søgestreng for søgning Opdatering: 2014/11/01 to 2015/12/31

Search **copd** Filters: **Clinical Trial; Systematic Reviews; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Abstract; Publication date from 2014/11/01 to 2015/12/31; Humans; Adult: 19+ years**

AND

((("randomized controlled trial" [pt] OR "controlled clinical trial" [pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic" [mesh: noexp]) OR randomly[tiab])) NOT (animals[mh]NOT humans[mh]))

98 refs

Search **"copd"** Filters: **Clinical Trial; Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Abstract; Publication date from 2014/11/01 to 2015/12/31; Adult: 19+ years**

AND

((("randomized controlled trial" [pt] OR "controlled clinical trial" [pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR ("clinical trials as topic" [mesh: noexp]) OR randomly[tiab])) NOT (animals[mh]NOT humans[mh]))

74 ref

Differencen mellem 98 og 74 = 24 refs

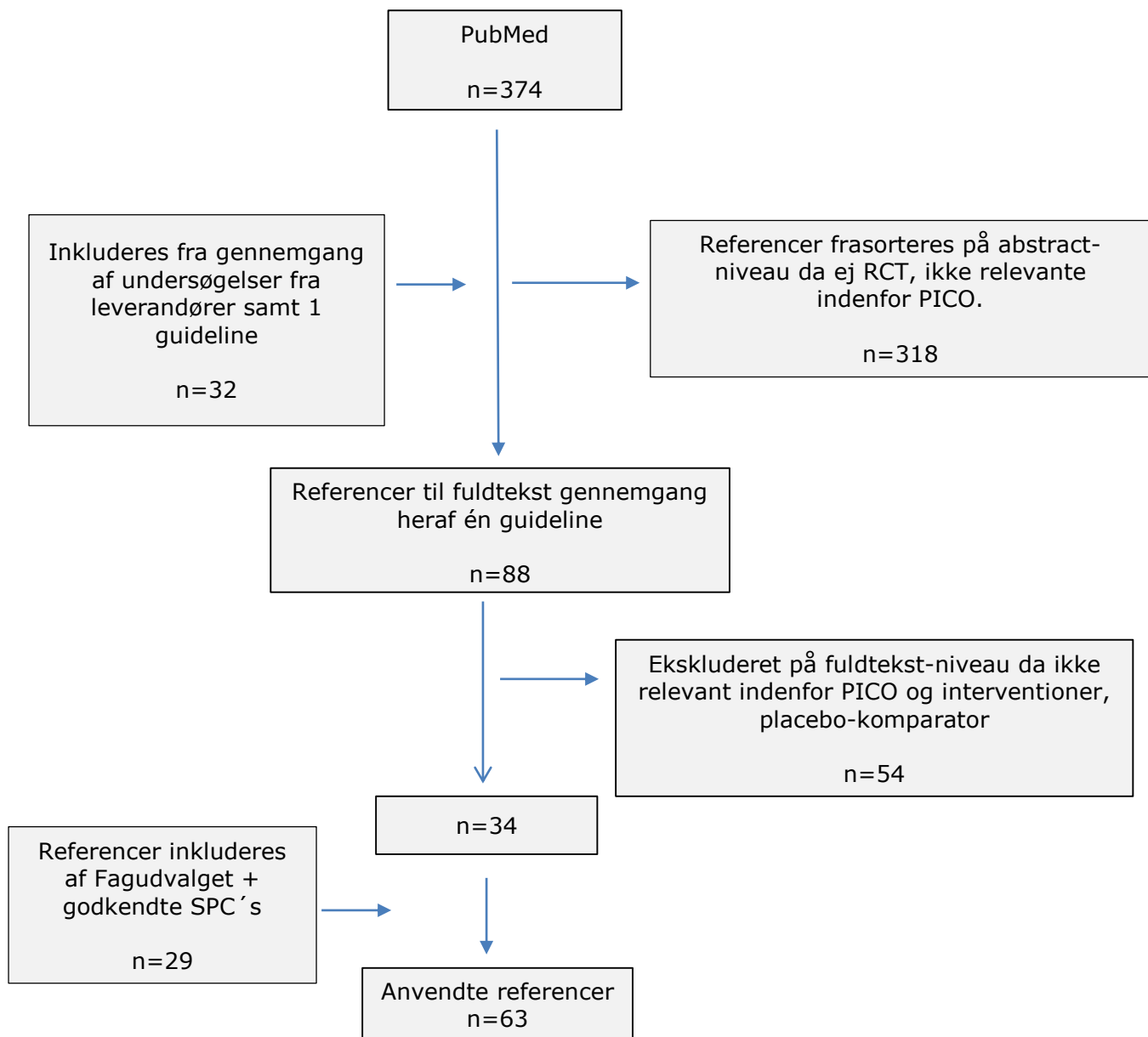
Search ((**copd** AND ((Clinical Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND hasabstract[text] AND ("2014/11/01"[PDat] : "2015/12/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND adult[MeSH])) NOT ("copd" AND ((Clinical Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND hasabstract[text] AND ("2014/11/01"[PDat] : "2015/12/31"[PDat]) AND adult[MeSH])) Filters: **Clinical Trial; Systematic Reviews; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Abstract; Publication date from 2014/11/01 to 2015/12/31; Humans; Adult: 19+ years**

Difference 24 refs

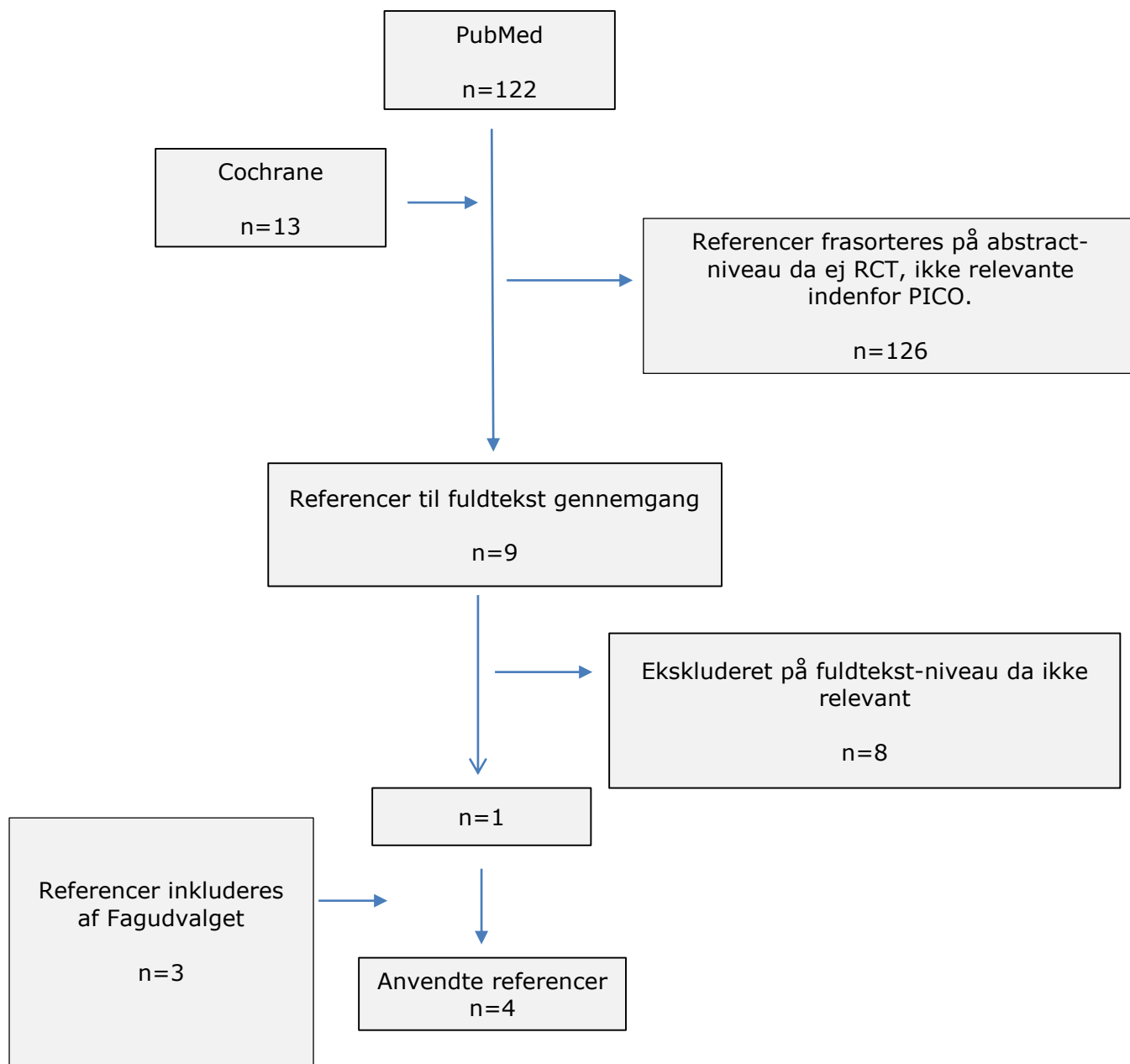
Søgning i Cochrane database

13 refs

Flow: Oprindelig søgning



Opdateret søgning november 2015



Bilag 5

Rygeophør

Lægemidler til rygeophør

I det følgende er alene redegjort for lægemidler til rygeophør, der har markedsføringstilladelse i Danmark pr. 1. januar 2015. Dette omfatter såvel lægemidler registreret til indikationen, dvs. diverse nikotinsubstitutionspræparater (NRT), vareniclin (Champix®) og bupropion (Zyban®), som lægemidler til anvendelse off-label, dvs. nortriptylin (Noritren®) og clonidin (Catapresan®).

Ophør med tobaksrygning er langt den mest effektive intervention ved behandling af KOL, og den eneste der potentielt kan påvirke sygdommens prognose.

Primært misbrug af nikotin er ikke beskrevet i litteraturen, så afhængighed af rygning skyldes formentligt flere faktorer, såsom at tobak indeholder flere afhængighedsskabende stoffer og at tobak ved rygning forårsager en voldsom stigning i plasmakoncentrationen af nikotin. I hjernen bindes nikotin til nikotinreceptoren, hvilket blandt andet bevirker frigivelse af dopamin, som giver en fornemmelse af belønning (reward), hvilket typisk er målet for misbrugsstoffer.

Den nedenstående angivelse af effekt er baseret på et Cochrane Review,¹⁰ som omfatter data til og med 16. november 2012 samt en opdateret litteratursøgning i EMBASE og PubMed-Medline fra 17. november 2012 til 31. december 2014.

Reviewet indeholder data fra 267 undersøgelser (N=101.804), altovervejende fra undersøgelser af de registrerede lægemidler til indikationen, dvs. NRT, vareniclin og bupropion.

Det anvendte effektmål er langtidseffekt, dvs. ophør med tobaksrygning i minimum 6 måneder. Sammenligninger er angivet som Odds Ratio (OR) og Credible Interval (CredI) eller Confidence Interval (CI).

Effekt

NRT var mere effektiv end placebo (OR 1,84; 95% CI: 1,71-1,99). Der var ingen klinisk relevant forskel mellem de enkelte former for NRT. Nogle studier har tydet på at kombination af flere former for NRT er mere effektive end de enkelte former for NRT. Dette kunne dog ikke bekræftes i et nyere studie af kombinationen NRT-næsespray og NRT-plaster sammenlignet med hhv NRT-næsespray og med NRT- plaster.⁵²

Bupropion var mere effektiv end placebo (OR 1,82; 95 % CI: 1,60-2,06).

Vareniclin var mere effektiv end placebo (OR 2,88; 95 % CI: 2,40-3,47).

Ved sammenligning var vareniclin mere effektiv end både NRT (OR 1,57; 95 % CI: 1,29-1,91) og bupropion (OR 1,59; 95 % CI: 1,29-1,96). Der var ingen forskel mellem NRT og bupropion (OR 0,99; 95 % CI: 0,86-1,13).

Nortriptylin og clonidin var begge mere effektive end placebo (OR 2,03; 95 % CI: 1,48-2,78 og OR 1,63; 95 % CI: 1,22-2,18).

Af nyere data kan fremhæves

Kombination af bupropion og NRT var ikke mere effektiv end hverken bupropion og NRT givet enkeltvis.⁵³

To undersøgelser af kombinationen vareniclin og NRT har vist modstridende resultater.^{54,55} Ud fra en teoretisk betragtning er der ikke anledning til at antage en effekt af denne kombination.

Kombinationen af vareniclin og bupropion har i en undersøgelse vist en mindre effekt for mænd og storrygere,⁵⁶ mens en anden undersøgelse ikke har fundet forskel.⁵⁷

Bivirkninger

NRT har typiske lokalirriterende bivirkninger afhængigt af applikationsform, dvs. hikke ved tyggegummi, svien ved plaster *etc.* Herudover er der i flere metaanalyser vist en øget forekomst af brystsmerter/palpitationer i forhold til placebo om end i et relativt beskedent niveau (2,5 % mod 1,4 %).

Bupropion frembyder søvnforstyrrelser som hyppigste bivirkning (30-40 %). Det er veldokumenteret, at bupropion kan forårsage kramper hos omtrent 1-1,5 %, overvejende hos personer med tidligere krampetilfælde. Vareniclin frembyder kvalme som hyppigste bivirkning. Hverken bupropion eller vareniclin har i metanalyser vist overhyppighed af neuropsykiatriske eller kardiovaskulære hændelser.

Nortriptylin har velkendte bivirkninger, især antikolinerge og kardiovaskulære. I forbindelse med undersøgelser på indikationen rygeophør har der i nogle undersøgelser været anvendt lavere dosering end ved konventionel depressionsbehandling, hvilket har resulteret i betydeligt færre bivirkninger.

Clonidin har velkendte bivirkninger i form af sedation og ortostatisme hos en stor andel af patienterne.

Sammenfatning

NRT, bupropion og vareniclin er alle veldokumenterede effektive til facilitering af rygestop. Vareniclin er mere effektivt end de to øvrige. Kombination af flere samtidige NRT har muligvis en effekt på niveau med vareniclin. Fraset en sjælden, men velkendt forekomst af kramper ved bupropion er der ikke dokumenteret alvorlige bivirkninger ved de tre lægemidler. Kombinationer af de tre lægemidler har indtil videre ikke givet reproducerbar dokumentation for additiv effekt.

Nortriptylin og clonidin er begge effektive til rygestop, men har begge en uhensigtsmæssig bivirkningsprofil.

References

1. Cahill K., Stevens S., Perera R., Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD009329.
2. Caldwell BO, Adamson SJ, Crane J. Combination rapid-acting nicotine mouth spray and nicotine patch therapy in smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2014; **16**: 1356-64.
3. Stapleton J, West R, Hajek P, Wheeler J, Vangeli E, Abdi Z et al. Randomized trial of nicotine replacement therapy (NRT), bupropion and NRT plus bupropion for smoking cessation: effectiveness in clinical practice. *Addiction* 2013; **108**: 2193-201.
4. Hajek P, Smith KM, Dhanji AR, McRobbie H. Is a combination of varenicline and nicotine patch more effective in helping smokers quit than varenicline alone? A randomised controlled trial. *BMC Med* 2013; **11**: 140.

5. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; **312**: 155-61.
6. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry* 2014; **171**: 1199-205.
7. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014; **311**: 155-63.

Bilag 6 - Evidensskemaer

Forfatter	Design	Population	Regime	Outcomes	Resultat	Bias	Generaliserbarhed	Præcision			
								Ja	Ja	Konsistens	
										A	Overordnet evidensniveau
											Klinisk betydning
Celli et al. Chest 2014 Ref.18	RCT	GOLD B og D N=1493 24 uger	Umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) 125/25 µg, umeclidinium (UMEC) 125 µg, vilanterol (VI) 25 µg og placebo. Alle DPI	Primær: trough FEV1 Sekundær: TDI, SGRQ, SOBDA, safety	UMEC/VI øgede trough FEV1 ift. UMEC (79 mL, 95 % CI: 46-112 mL, P ≤0,001) og VI (114 mL, 95 % CI: 81-148 mL, P ≤0,001)	Nej*	GOLD B og D uden komorbid iterer	Ja	Ja	A	Forskel i effekterne af aktive komparatorer, men af begrænset klinisk relevans ift. symptomer og livskvalitet
Donohue et al. Resp Med 2013 Ref.20	RCT	GOLD B og D N=1532 24 uger	Umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) 62,5/25 µg, umeclidinium (UMEC) 62,5 µg, vilanterol (VI) 25 µg og placebo. Alle DPI	Primær: trough FEV1 Sekundær: TDI, SGRQ, SOBDA, safety	UMEC/VI øgede trough FEV1 ift. UMEC (115 mL, P ≤0,001) og VI (72 mL, P ≤0,001)	Nej*	GOLD B og D uden komorbid iterer	Ja	Ja	A	Forskel i effekterne af aktive komparatorer, men af begrænset klinisk relevans ift. symptomer og livskvalitet
Feldmann et al. Springer Plus 2014 Ref.15	RCT	GOLD 2-4 N=199 48 uger	Olodaterol 5 µg, olodaterol 10 µg, formoterol 12 µg x 2 og placebo. Alle pMDI	Primær: FEV1 AUC ₀₋₁₂ og AUC ₁₂₋₂₄ Sekundær: FEV1 AUC ₀₋₂₄ , AUC ₀₋₃ , trough FEV1, peak FEV1, safety	Olodaterol 5 µg vs. formoterol ved FEV1 AUC ₀₋₁₂ (P=0,3876), AUC ₁₂₋₂₄ (50 mL højere for formoterol, P=0,0001) og AUC ₀₋₂₄ (P=0,0944). Olodaterol 10 µg vs. formoterol ved FEV1 AUC ₀₋₁₂ (P=0,3588), AUC ₁₂₋₂₄ (40 mL højere for formoterol, P=0,0024) og AUC ₀₋₂₄ (P=0,2268)	Nej*	GOLD 2-4, usikkert hvordan det vil hjælpe ud fra mMRC	Ja	Ja	A	Alt i alt ingen forskelle i effekterne af aktive komparatorer, men formoterol udøver lidt bedre bronkodilatation i de sidste 12-timer af dagen. Dog vurderes den sidstnævnte effekt til ikke at være af klinisk relevans
D'Urzo et al. Resp Res 2014 Ref.19	RCT	GOLD 2 og 3 N=1692 24 uger	Acclidinium/formoterol (AC/F) 400/12 µg, acclidinium/formoterol (AC/F) 400/6 µg, acclidinium (AC) 400 µg, formoterol (F) 12 µg og placebo. Acclidinium og formoterol skal adm. 2 gange dgl., da de virker i 12-timer. Alle DPI	Primær: FEV1 før (trough FEV1) og efter adm. Sekundær: TDI, SGRQ, safety	AC/F 400/12 og 440/6 µg var ikke forskellige mht. trough FEV1 og FEV1 efter adm. Mens AC/F 400/12 µg var højere ift. F (45 mL, P=0,01) mht. trough, var der ikke forskel ift. AC. AC/F 400/12 og 440/6 µg øgede FEV1 efter adm. Ift. AC (108 og 87 mL, P<0.0001) og F (P<0.05)	Nej*	GOLD 2 og 3, usikkert hvordan det vil hjælpe ud fra mMRC	Ja	Ja	A	Forskel i effekterne af aktive komparatorer, men af meget begrænset klinisk relevans ift. symptomer og livskvalitet
Magnussen et al. NEJM 2014 Ref.28	RCT	GOLD C og D N=2488 12 mdr.	Fluticasonpropionate 500 µg x 2 + tiotropium 18 µg + salmeterol 50 µg x 2 vs. tiotropium 18 µg + salmeterol 50 µg x 2. Alle DPI	Primær: Tid til første moderate eller svære eksacerbation	Ingen forskel i tid til første moderate eller svære eksacerbationen (HR 1,06, 95% CI: 0,94-1,19), dog kunne der observeres fald i trough FEV1 på 43 mL i	Ja Ingen ICS withdraw al*	GOLD C og D, man har dog ikke taget udgangs punkt i	Ja	Ja	A	Klinisk relevant. Studiet indikerer at en subgruppe af svære KOL-patienter kan udtrappes af ICS, såfremt de modtager maksimal bornkodilaterende behandling.

Bilag 6 - Evidensskemaer

Forfatter	Design	Population	Regime	Outcomes	Resultat	Bias	Generaliserbarhed	Præcision			
								Konsistens			
								Overordnet evidensniveau			
											Klinisk betydning
				Sekundær: tid til første svære eksacerbation, trough FEV1, SGRQ, mMRC safety	gruppen uden ICS (P=0,001)		antallet af eksacerbationer i anamnesen og tilstedeværelsen af komorbiditeter				
Wedzicha et al. Resp Med 2014 Ref.24	Samlet RCT (14 i alt)	GOLD 2 og 3 N=11404 >3 mdr.	Indacaterol/glycopyrronium, indacaterol, glycopyrronium, tiotropium og placebo. Alle DPI	Primær: safety	Ingen forskelle mellem aktive komparatorer	Nej*	Ja/nej – vi ved ikke hvordan langtids-virkningerne vil være, da de længste studier var kun op til 12 mdr.	Ja	Ja	A	Klinisk relevant
Bateman et al. Eur Resp J 2013 Ref.16	RCT	GOLD 2 og 3 N=2144 26 uger	Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) 110/50 µg, indacaterol (IND) 150 µg, glycopyrronium (GLY) 50 µg, tiotropium (TIO) 18 µg (open-label) og placebo. Alle DPI	Primær: trough FEV1 Sekundær: TDI, SGRQ, safety	IND/GLY øgede trough FEV1 ift. IND (70 mL, P<0,001), GLY 90 mL (P<0,001) og TIO (80 mL, P<0,001)	Ja* TIO var open-label, ellers ingen nævneværdig bias	Ja, men usikkert hvordan det vil hjælpe ud fra mMRC	Ja	Ja	A	Forskel i effekterne af aktive komparatorer, men af meget begrænset klinisk relevans ift. symptomer og livskvalitet
Vincken et al. Int J COPD 2014 Ref.21	RCT	GOLD 2 og 3 N=449 12 uger	Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) 110/50 µg og indacaterol (IND) 150. Alle DPI	Primær: trough FEV1 Sekundær: trough FEV1 på dag 1, FEV1 AUC _{30min-4h} , IC, TDI,	IND/GLY øgede trough FEV1 ift. IND (64 mL, 95 % CI: 28-99, P<0,001)	Nej*	Ja, men usikkert hvordan det vil hjælpe ud fra mMRC	Ja	Ja	A	Forskel i effekterne af aktive komparatorer, men af meget begrænset klinisk relevans ift. symptomer og livskvalitet

Bilag 6 - Evidensskemaer

Forfatter	Design	Population	Regime	Outcomes	Resultat	Bias	Generaliserbarhed	Præcision			
									Konsistens		
											Overordnet evidensniveau
											Klinisk betydning
				SGRQ-C, safety							
Wedzicha et al. Lancet Resp Med 2013 Ref.22	RCT	GOLD 3 og 4 med mindst 1 eksacerbation i de foregående 12 mdr. (dokumenteret og behandlet med CS og/eller AB) N=2224 64 uger	Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) 110/50 µg, glycopyrronium (GLY) 50 µg og tiotropium (TIO) 18 µg (open-label). Alle DPI	Primær: raten af moderat eller svær eksacerbation mellem IND/GLY og GLY Sekundær: raten af moderat eller svær eksacerbation mellem IND/GLY og TIO, FEV1 før (trough FEV1) og efter adm., SGRQ, safety	IND/GLY reducerede antallet af moderat eller svær eksacerbationer ift. GLY (RR 0,88, 95% CI: 0,77-0,99, P=0,038), men ikke TIO (RR 0,90, 95% CI: 0,79-1,02, P=0,096)	Ja* TIO var open-label, ellers ingen nævneværdig bias	GOLD 2 og 3. Man har samtidig ikke taget udgangspunkt i antallet af eksacerbationer i anamnesen og tilstedeværelsen af komorbiditeter	Ja	Nej	B	Klinisk relevant
Buhl et al. Eur Resp J 2015 Ref.17	RCT	GOLD 2-4 N=5162 24 uger	Tiotropium/olodaterol (TIO/OLO) 2,5/5 eller 5/5 µg, tiotropium (TIO) 2,5 eller 5 µg og olodaterol 5 µg. Alle pMDI	Primær: FEV1 AUC ₀₋₃ , trough FEV1 og SGRQ Sekundær: safety	TIO/OLO 2,5/5 eller 5/5 µg var generelt ikke forskellige fra hinanden mht. FEV1 AUC ₀₋₃ , trough FEV1 og SGRQ. Mens TIO/OLO 5/5 µg har øget FEV1 AUC ₀₋₃ , trough FEV1 og SGRQ ift. TIO og OLO alene, men ingen forskel, når dosis af TIO/OLO var 2,5/5 µg	Nej*	Ja, men usikkert hvordan det vil hjælpe ud fra mMRC	Ja	Ja	A	Forskel i effekterne af aktive komparatorer, men af meget begrænset klinisk relevans ift. livskvalitet. Forskellene er også små
Dahl et al. Int J COPD 2013 Ref.26	RCT	GOLD 2 og 3 N=193 4 uger	Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) 110/50 µg versus indacaterol (IND) 150 µg og glycopyrronium (GLY) 50 µg samtidig. Alle DPI	Primær: FEV1 Sekundær: FEV1 AUC ₀₋₄ , safety	IND/GLY var meget lidt forskellig fra IND+GLY mht. FEV1 (1,46 ± 0,02 L vs. 1,46 ± 0,18 L)	Nej*	Ja, men usikkert hvordan det vil hjælpe ud fra mMRC	Ja	Ja	A	Begrænset klinisk relevans, usikkert om det vil afhjælpe symptomer
Decramer et al.	RCT	GOLD B og D	Umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) 125/25 µg,	Primær: FEV1	UMEC/VI 125/25 og 62,5/25 µg øgede FEV1 i	Nej*	Ja	Ja	Ja	A	Forskel i effekterne af aktive komparatorer, men af meget

Bilag 6 - Evidensskemaer

Forfatter	Design	Population	Regime	Outcomes	Resultat	Bias	Generaliserbarhed	Præcision			
									Konsistens		
										Overordnet evidensniveau	
										Klinisk betydning	
Lancet Resp Med 2014		N=1712 24 uger	umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) 62,5/25 µg tiotropium (TIO) 18 µg, umeclidinium (UMEC) 125 µg eller vilanterol (VI) 25 µg som monoterapi (da man har kombineret 2 studier sammen med UMEC i den ene og VI i den anden). Alle DPI	Sekundær: andre spirometriske parametre, TDI, SGRQ, SOBDA, safety	begge studier ift. TIO (studie 1: 88 mL, P=0,001 og 90 mL, P=0,0006 og studie 2: 74 mL, P=0,0031 og 60 mL, P=0,0182). Lignende fund kunne observeres overfor VI og UMEC som monoterapi						begrænset klinisk relevans ift. symptomer og livskvalitet
ZuWallack et al. Int J COPD 2014 Ref.23	RCT	GOLD 2 og 3 N=2267 12 uger	Olodaterol (OLO) 5 µg sammen med tiotropium (TIO) 18 µg vs. placebo (P) sammen med tiotropium (TIO) 18 µg. OLO og P blev adm. med pMDI, mens TIO med DPI. Man har kombineret 2 studier	Primær: FEV1 AUC ₀₋₃ og tough FEV1 Sekundær: SGRQ, safety	OLO+TIO øgede FEV1 AUC ₀₋₃ i begge studier ift. P+TIO (studie 1: 117 mL, P<0,0001 og studie 2: 106 mL, P<0,0001). OLO+TIO øgede trough FEV1 i begge studier ift. P+TIO (studie 1: 62 mL, P<0,0001 og studie 2: 40 mL, P=0,0029).	Nej*	Ja, men usikkert hvordan det vil hjælpe ud fra mMRC	Ja	Ja	A	Forskel i effekterne af aktive komparatorer, men af meget begrænset klinisk relevans ift. livskvalitet. Usikkert om det vil afhjælpe symptomer
Decramer et al. Lancet Resp Med 2014 Ref. 11	RCT	GOLD 2 og 3 med mindst 1 dokumenteret moderat eller svær eksacerbation i de foregående 12 mdr. N=3444 52 uger	Indacaterol (IND) 150 µg vs. tiotropium (TIO) 18 µg. Alle med DPI	Primær: tough FEV1 i uge 12 Sekundær: Rate for eksacerbation i uge 52, TDI, SGRQ, safety	Ingen forskel mht. tough FEV1 (P=0,12). Raten for eksacerbation var højere for IND ift. TIO (RR 1,24, 95% CI: 1,12-1,37, P<0,0001).	Nej*	Ja, men usikkert hvordan det vil hjælpe ud fra mMRC	Ja	Ja	A	Begrænset klinisk relevans. Fund i forbindelse med eksacerbation var et sekundært endemål
Anzueto et al. Resp Med 2013 Ref.13	RCT – retrospektiv evaluering af sammenlagt 6 x RCT	GOLD 2-4 N=4355 >6 mdr. og 1 år	Tiotropium (TIO) 18 µg vs. placebo. Alle med DPI	Retrospektivt, derfor ingen primær eller sekundær. Man har analyseret tid til eksacer-	TIO reducerede tid til første eksacerbation og indlæggelse med eksacerbation efter 6 mdr. (HR 0,80, 95 % CI: 0,71-0,89) og HR 0,65, 95 % CI: 0,51-0,83, begge med P<0,001). Samme reduktion kunne også observeres efter	Ja, retrospektivt design	Ja, men usikkert hvordan det vil hjælpe ud fra mMRC	Ja	Ja	B	Klinisk relevant

Bilag 6 - Evidensskemaer

Forfatter	Design	Population	Regime	Outcomes	Resultat	Bias	Generaliserbarhed	Præcision			
								Konsistens	Overordnet evidensniveau	Klinisk betydning	
				bation og eksacerbationsraten samt safety	1 år (HR 0,73, 95 % CI: 0,65-0,83 og HR 0,55, 95 % CI: 0,42-0,73, begge med $P<0,001$). Dog ikke signifikant ved justering for ICS eller LABA. TIO reducerede raten af eksacerbationer og indlæggelse med eksacerbationer efter 6 mdr. (RR 0,79, 95 % CI: 0,70-0,89, $P=0,0001$ og RR 0,64, 95 % CI: 0,46-0,89, $P=0,0079$). Samme reduktion kunne også observeres efter 1 år (RR 0,78, 95 % CI: 0,68-0,90, $P<0,001$ og RR 0,56, 95 % CI: 0,38-0,84, $P=0,005$). Dog ikke signifikant ved justering for ICS eller LABA.						
Beier et al. COPD 2013 Ref.14	RCT	GOLD 2 og 3 N=414 6 uger	Acidinium (ACL) 400 µg x 2 dgl., tiotropium (TIO) 18 µg x 1 dgl. og placebo. Alle med DPI	Primær: FEV1 AUC ₀₋₂₄ (dagtid) Sekundær: FEV1 AUC ₁₂₋₂₄ (nattid)	ACL var ikke forskellig fra TIO mht. FEV1 AUC ₀₋₂₄ ($P=0,12$) eller AUC ₁₂₋₂₄ ($P=0,48$)	Nej*	Ja, men usikkert hvordan det vil hjælpe ud fra mMRC	Ja	Ja	A	Kan have relevans ift. adm. Hyppighed
Chapman et al. BMC Pulm Med 2014 Ref.12	RCT	GOLD 2 og 3 N=657 12 uger	Glycopyrronium (GLY) 50 µg, tiotropium (TIO) 18 µg og placebo. Alle med DPI	Primær: trough FEV1 Sekundær: andre spirometriske parametre, TDI, SGRQ, eksacerbation, safety	Ingen forskel mellem GLY og TIO mht. trough FEV1 ($P=0,78$)	Nej*	Ja, men usikkert hvordan det vil hjælpe ud fra mMRC	Ja	Ja	A	Kan have relevans ift. classesammenligning

Bilag 6 - Evidensskemaer

Forfatter	Design	Population	Regime	Outcomes	Resultat	Bias	Generaliserbarhed	Præcision			
								Ja	Ja	Konsistens	
										Overordnet evidensniveau	
										A	Klinisk betydning
Vogelmeier et al. Lancet Resp Med 2013 Ref.25	RCT	GOLD 2 og 3 N=523 26 uger	Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) 110/50 µg versus vs. salmeterol/fluticason (SAL/FLU) 50/500 µg. Alle DPI	Primær: FEV1 AUC ₀₋₁₂ Sekundær: andre spirometriske parametre, TDI, SGRQ, safety	IND/GLY øgede FEV AUC ₀₋₁₂ ift. SAL/FLU (138 mL, 95% CI: 100-176, P<0,0001)	Nej*	Ja, men usikkert hvordan det vil hjælpe ud fra mMRC	Ja	Ja	A	Forskel i effekterne af aktive komparatorer, men af meget begrænset klinisk relevans ift. symptomer og livskvalitet
Singh et al. BMC Pulm Med 2014 Ref.27	RCT	GOLD: N= 419 smoking history < 10, FEV1 < 60 %, 46-47 % 64 år 12 uger	Seretide (50/500 µg x 2) diskos vs. BDP/FF (200/12 mikrog x 2)	Primær: TDI score equivalens og early predose response. Trough FEV1, SGRQ	TDI: 1,32 (0,87-1,77) i forhold til baseline, 1,15 (0,7-1,6) ikke significant forskul p> 0,05; hurtige effekt early formoterol hurtigere ikke nyt men statistisk signifikant. SGRQ -5,9 i forhold til baseline /-3,8 i forhold til baseline ikke signifikant forskellige	Nej*	Ja til C + D	Ja		A/B	Kun 12-ugers studie og man kan kun konkludere at de to ICS-LABA formuleringer er ligeværdige mht. symptomlindring.
Larsson et al. Journ of intern Med 2013 Ref.32	Observationelt (ej kontrdesi gn) registeret	N=9893 GP diagnose af KOL, follow up efter 3,2 BF years eller 3,8 SF	baseline data budesonid/formeterol eller Salmoterol/fluticason	Exacerbationer hospitalisering, ED besøg og ændring i medicin, mortalitet	0,80 BF pr. pt år, 1,09 i SF RR 0,74 p> 0,0001 hospitalisering 0,15 vs, 0,25 RR 0,71 p< 0,0001	Nej*	Nej, ikke eksklusions kriterier (reallift)	Nej	Nej	C	Observationelt studie og selv om de to grupper er godt matched, kan man ikke drage nogen sikre konklusioner ud fra dette studie.
Kew Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3 Ref.30	Metaanalyse med 71 RCT	N> 30.000 65 år, FEV1 40-50 % og mænd	gruppesammenligning af LABA; LAMA; ICS eller LABA/ICS eller placebo	SGRQ og trough FEV1	trought LABA/ICS 133 ml bedre end placebo, LAMA 104 ml i forhold til p, LABA 99 ml ICS 65 ml i forhold til placebo SGRQ LABA/ICS -3,9, LABA -2,6, LABA -2,3 og ICS	Nej*	Ja	Ja	Ja	A	ICS/LABA har bedste resultater, men størst bivirkningsprofil. Afventer LAMA/LABA vs. ICS/LABA

Bilag 6 - Evidensskemaer

Forfatter	Design	Population	Regime	Outcomes	Resultat	Bias	Generaliserbarhed	Præcision			
										Konsistens	
										Overordnet evidensniveau	
											Klinisk betydning
Augusti et al. ERJ 2014 Ref.29	RCT	N=? FEV1 <70 %, exa indenfor 3 år, 63 år gml, mænd 80 % FEV1 48 % 12 uger	fluticasonefuroate/vilanterol (100/25 x 1) vs FP/SAL (500/50 x 2)	0-24 timer mean FEV1 efter 12 uger SGRQ fra baseline	130 (SD 222) ml vs 108 (221) ml, ikke signifikant SGRQ -4,3 signifikant i forhold til baseline vs -3,0	Nej*	Ja C+D	Ja	Nej	A/B	FF/Vilanterol non-inferior til FP/SAL på lungefunktion og helbredsstatus, men der er tale om et kort studie (12 uger)
Gershon et al. JAMA. 2014 Ref.31	Population-based Longit. Cohort studie Ontario 2003 - 2011	N=38266; alder >66 år LPR data KOL diagnose indgik 8712 patienter som nye brugere af LABA-ICS (N=34298) eller LABA (N=3258)	inhaleret medicin ikke specificeret (klasseeffekt)	all-course mortality and hospital. med eks. af pneumonia pneumoni eller osteoporotiske frakturer	LABA+ICS lavere ikke justeret HR 0,76 (CI 0,72-0,79) vs LABA. Matched: 3160 LABA og 8712 LABA/ICS som blev fulgt i median 2,5 og 2,7 år. Af 2129 LABA: 1179 død (37 %), 950 KOL exac.(30 %) Og LABA+ICS (3174 død 36,4 % og 2420 KOL exac 27,8 % (fordel komb præparat vs. LABA HR 0,92 (CI 0.88-0.969) Ingen forskel i pneumoni eller osteoporose fraktur	Ja* Obs studie confounders eller mangl. Causalitet, ingen sikker forskel, aldersforskkel (i matched grupper signif.forskkel?)	Ja B+C+D	Nej	Nej	C	Svært at anvende og da manglende forskel i osteoporose fraktur. At LABA gruppen er ældre end den anden. Hypotese genererende.
Zheng et al. CHEST 2014 Ref.36	RCT	N= 626 64 år, FEV1 <50 dvs. gnsn. 37 %, 24 uger	Roflumilast 500 µg x 1 eller placebo tbl.	Ændring i FEV1 fra baseline trough FEV1 Postbronkodilator FEV1, TDI og exac. rate	Prebronkodilator 49 ml (CI 32 - 66 ml) significant, Placebo baseline - 22 ml (CI -39 - -5 ml) signifikant fald Ingen ændringer i exac. rate eller tid, ingen signifikant forskel.	Nej*	Ja C+D	Ja	Ja	A/B	Vanskeligt at tolke, da inhalationsmedicin i de 2 grupper ikke var fastlagt. Kun få patienter var i relevant ICS/LABA/LAMA behandling.
Hanania et al. J. Resp. Med 2014 Ref.37	pooled data fra 2 RCT	N= 3091 64 år, LFU gnsn. 33 % (inkl. <50 %) og mindst 1 exa. som	500 µg roflumilast (ingen LAMA eller ICS)	Exacerbation rate. per pt/år Ændring i prebr. FEV1 efter 1 år	Efter 52 uger færre exac. I gruppen af patienter med FEV1 <50 % -16,9 % færre eksacerbationer.	Nej*	Nej	Ja	Nej	A/B	ikke anvendt studium til danske forhold, da de ikke får den relevante inh. behandling

Bilag 6 - Evidensskemaer

Forfatter	Design	Population	Regime	Outcomes	Resultat	Bias	Generaliserbarhed	Præcision			
									Konsistens		
										Overordnet evidensniveau	
										Klinisk betydning	
		krævede syst. Steroid inden for det sidste år. 20 pk. år krav (oplyst smoking status) 52 uger									
White et al. Chest 2013 Ref.38	metaanalyse af RCTs	N= 6563 GOLD 2 (30 %) resten 3-4 64 år, LFU ukendt ingen oplysning om pakkeår	tbl. Roflumilast 500 µg x 1 dagligt	Kardiovaskulær events (MACE)	Romiflumast Hazard ratio 0,65 MACE (CI 0,45-0,93) p= 0.19	Nej*	Ja	Ja	Nej	A/B	Ingen effekt for KOL, men hjertebeskyttende og DM?
Palen et al. Expert Opin. Drug Deliv. 2013 Ref.41	open label cross over trial	N=130 67 år, 59 % FEV1	Genuair vs. Handihaler DPI	Pt. Tilfredshed på 1-5 pkt. skala og villighed til at fortsætte med device 0-100 skala	Overall satisfaction score 4,6 Genuair og 3,8 Handihaler P=0,0001, 84 % vs 62,5 % 0< 0,0001	Ja*	Ja	Ja	Nej	C	Outcome er uden sikker klinisk relevans.
Arora et al. Resp. Med. 2014 Ref.42	single center, observ studie, Indisk pop.	N= 300 KOL 63 % and astma	DPI 43 % og MDI 23 % og MDI+spacer 17 %; nebulizer 17 %	mål af antal fejl (og beskrivelse af fejlmuligheder)	flest fejl på MDI 94,3 %, DPI 82,3 % MDI + spacer 78 % nebulazier 70 %	Ja*	Nej	Nej	Nej	C	Kan ikke generaliseres til vores verdensdel
Svedsater et al. BMC Pulm. Medicin 2013 Ref.43	Observ baseret på RCT	NA	DPI, Ellipta diskos og Handihaler/ MDI:spray	preference for inhaler	KOL: 86 % Ellipta fremfor diskos 95 % foretrak Ellipta Handihaler og 85 % Ellipta fremfor spray	Nej*	Ja	NA	Nej	C	Der er ikke målt på effekt

Bilag 6 - Evidensskemaer

Forfatter	Design	Population	Regime	Outcomes	Resultat	Bias	Generaliserbarhed	Præcision			
									Konsistens		
											Overordnet evidensniveau
											Klinisk betydning
Kew Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3 Ref.33	Cochrane ; RCS 43 studier	N>30.000 Mænd (63 år) >40 pk.år og FEV1 <50 %	ICS (budesonid (640 eller 320 x 2) og fluticasone (250 eller 500 x 2) overfor LABA eller placebo	non-fatal serious pneumonia	fluticason øger pneumoni ratio 1,78 i forhold til placebo (CI 1,5-2,12) og budesonid mindre præcis OR 1,62 (CI 1,0-2,62) signifikant forskel ved forskellige doser lave doser mindre pneumoni. Indirekte sammenligning uden signifikant forskel. Pneumoni dog oftere ved fluticason end budesonide. Indirekte sammenligning	Nej*	Ja	Ja	Ja	A	Særdeles klinisk relevant. ICS øger risikoen for pneumoni, men er ikke associeret med øget mortalitet. Der synes at være øget pneumoni-forekomst ved højere ICS-dosis.
Janssen et al. BMJ 2013 Ref.35	Observationelt fra Pathos cohort	N=9893 ikke pakkeår, FEV1 50 % i gnst.	DPI: Budiform (9/329 x 2) vs. Flusal (500/50 x 2)	Pneumoni diagnose: (både GP and ED, admission to hosp. relateret til pneumoni) dage på hospital	73 % øget risiko for pneumoni Flusal vs. Budiform. (CI: 57-90 %) samme estimate i GP, ED and hosp	Nej*	Ja	Nej	Ja	B/C	Der er tale om samme observationelle kohorte som i Larsson 2013. Vi tager samme forbehold , men studiet er konsistent med en øget pneumoni-forekomst ved højere ICS-dosis.
Suissa et al. Thorax 2013 Ref.34	Epidemiologiske control studie	N= 163.514	ICS vs. Ingen ICS Formodet KOL behandling forinden.	Pneumoni diagnose hospitalisering	69 % flere med pneumoni med (CI 63-75%) Flut 101 % øget risiko (CI 93-110) Bud 17 % øget risiko (CI 9-26 %) efter stop med ICS falder risiko for pneumoni over 6 md. Dosis respons.	Ja* KOL diagnose ikke verificeret	Ja	Ja	Ja	B	Som andre: ICS øger risiko for pneumoni og dosis/respons effekt
Berkhof et al. Respir. Res. 2013 Ref.40	RCT	GOLD 2 FEV1 < 80 %, >40 år, Kronisk bronkitis, FEV1 ca.	tbl. Macrolid 250 mg 3 x ugentlig eller placebo 12 uger	Change in LCQ SGRQ, post BR FEV1	forskel på -7,4 (CI -12,5 til -2,5) p=0,004, FEV1post BR ingen forskel	Nej*	Nej Fenotype chronic bronchitis (selek-	Ja	Ja	B	

Bilag 6 - Evidensskemaer

Forfatter	Design	Population	Regime	Outcomes	Resultat	Bias	Generaliserbarhed	Præcision			
								Konsistens	Overordnet evidensniveau	Klinisk betydning	
		50 %, 30 pk.år i snit. 67 år N=396 screenet, N=84					teret gruppe)				
Donath et al. Resp Med. 2013 Ref.39	Metaanalyse af 6 RCT	N=1677 65-75 år FEV1 20 - 50 %;	forskellige Makrolid tbl. Regimer enten dgl. Eller 3 x ugl.	antal eksacerbationer hospitalisering og mortalitet	37 % reduktion i aktiv gruppe sammenholdt med placebo p=0,005 (RR 0,67 med CI 0,45-0,87). 21 % reduktion i hosp. P=0,01, mortalitet: 15 % reduktion ikke signifikant 0,53	Nej*	Nej selekteret gruppe primært grp D men nok også nogle C	Ja	Ja	A/B	Støtter at macrolid kan have plads hos selekterede symptomatiske patienter (5 af 6 studier viser effekt), stadig brug for flere studier
Chong J et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2012 Sept. 12;9 Ref. 61	Metasana Lyse 7 RCT	N=12.223 60-65 år FEV1 35-40 % i 2 studier FEV1 49-57 % i 4 studier 1 studie ej beskrevet	Sammenligning af tiotropiumbromid med LABAs (salmeterol 4 RCT, formoterol 1 RCT, indaterol 2 RCT)	Primære: QoL Eksacerbationer kortikosteroid og/eller antibiotika mortalitet	Tiotropium er ligeværdig med LABA til symptomlindring. Tyder på at tiotropium er mere effektiv end LABA (som gruppe) i forebyggelse af eksacerbationer (OR 0.86 95% CI (0.79-0.93) Kun ét studie viste dog statistisk signifikant forskel	Ja	Ja	Nej	Nej	A/B	Resultatet er vægtet primært af ét studie i dette review. Stor heterogenitet i de inkl. studier Outcomes er uden sikker klinisk relevans Stadig brug for flere studier
Farne et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2015,Okt 22:10 Ref. 62	Metaanalyse 10 RCT	N=10.894 63-73 år Mean FEV1 38-67 %	Sammenligning: Tiotropium + LABA vs. tiotropium alene (alle studier) 4 studier sammenlignede LAMA + LABA med LABA alene LABA: olodaterol, indaceterol formoterol eller salmeterol	Primære: QoL Hospitalsindl (all course og eksacerbationer mortalitet	Lille forbedring i QoL for kombinationsbehandling vs. LAMA alene. I 4 studier: LABA+LAMA vs. LABA: signifikant reduktion i eksacerbationer når tiotropium lægges til LABA (OR 0.8 95 % CI 0.69-0.93)	Ja	Ja	Ja	Nej	A/B	Outcomes er uden sikker klinisk relevans

Alle respiratoriske studier er sponsoreret af medicinalfirmaer

*markerer at studiet er firmasponsoreret, men har ikke yderligere bias

Baggrundsnotat KOL bilag 6 Evidensskemaer

Bilag 7 - Lægemiddelhåndtering

Inhalatorspecifikke parametre som er værd at kende mht. korrekt håndtering og anvendelse af lægemidler

SABA Inhalations pulver	Antal doser pr. døgn	Omryst før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis- tæller	Rengøring	Farve	Holdbarhed efter anbrud	Op-bevaring	PIF (peak inspirator isk flow)
Bricanyl Turbuhaler (Terbutalin)	P.N.	Nej	Inhalator holdes lodret imens bundstykket drejes frem og tilbage indtil der høres et klik.	Ånd ikke ud gennem inhalator. Indeholder tørremiddel som kan høres ved omrystning også når inhalator er tom.	Ja**	Ej vand, tør klud.	Blå	-	Beskyttelses hætten tæt påskruet.	Kraftig og dyb indånding efter maksimal udånding.
Buventol Easyhaler (Salbutamol)	P.N.	Ja Ryst inhalatoren kraftigt op og ned 3-5 gange, for at få det rette pulver flow.	Inhalator holdes lodret med mundstykket vendt nedad.	Vær opmærksom på ikke at blokere ventilations- åbningerne. Ånd ikke ud gennem inhalator. Støvhætte sættes efter administration på mundstykket for at forhindre utilsigtet dosis aktivering. Skift inhalatoren ud når dosistæller viser nul, selv om der stadig observeres pulver i inhalatoren.	Ja Tæller hver femte dosis	Ej vand, tør klud.	Blå	6 mdr.	Inhalator anbefales opbevaret i beskyttelses hylster for at forbedre produktets holdbarhed.	Kraftig og dyb indånding efter maksimal udånding.
Ventoline Diskos (Salbutamol)	P.N.	Nej Pulver i blister Folie-bånd.	Dosisknap skubbes helt i bund og skal forblive der.	Ånd ikke ud gennem inhalator. Dosisknap skal være trukket i bund, hvis ikke kan den uhensigtsmæssigt lukke for mundstykket.	Ja Tæller enkelt dosis	Ej vand, tør klud.	Blå	-	Mundstykket tæt lukket.	Rolig, jævn og dyb indånding efter maksimal udånding.

Oktober 2016; Kilder: SPC, indlægsseddel **dosistællere kan variere afhængig af producenten. Der vises rød mærke når ca.20 doser er tilbage.

Bilag 7 - Lægemiddelhåndtering

Inhalatorspecifikke parametre som er værd at kende mht. korrekt håndtering og anvendelse af lægemidler

SABA Inhalations spray	Antal doser pr. døgn	Omryst før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis-tæller	Rengøring	Farve	Holdbarhed efter anbrud	Opbevaring	PIF (peak inspiratorisk flow)
Airomir (Salbutamol)	P.N.	Ja (suspension)	Inhalator holdes lodret	Kræver synkronisering af dosis aktivering og indånding. Ved anvendelse første gang og hvis inhalator ikke er anvendt i 14 dage, frigives to pust i luften.	Nej	Plast beholder vaskes. Metal beholder må ikke komme i vand.	Blå	-	Efter anvendelsen skal beskyttelses hæppen påsættes mundstykket.	Langsom og dyb indånding efter maksimal udånding.
Airsalb (Salbutamol)	P.N.	Ja (suspension)	Inhalator holdes lodret	Kræver synkronisering af dosis aktivering og indånding. Ved anvendelse første gang og hvis inhalator ikke er anvendt i 7 dage, frigives to pust i luften.	Nej	Plast beholder vaskes. Metal beholder må ikke komme i vand.	Blå	-	Efter anvendelsen skal beskyttelses hæppen påsættes mundstykket.	Langsom og dyb indånding efter maksimal udånding.
Salamol (Salbutamol)	P.N.	Ja (suspension)	Inhalator holdes lodret	Dosis er indåndings-aktiverende. Vær opmærksom på ikke at blokere ventilationsåbningerne. Ved anvendelse første gang og hvis inhalator ikke er anvendt i 5 dage, frigives to pust i luften ved at skrue toppen af og trykke på metalbeholderen.	Nej	Plast beholder vaskes. Metal beholder må ikke komme i vand.	Blå	-	Mundstykket tæt lukket	Langsom og dyb indånding efter maksimal udånding.
Ventoline (Salbutamol)	P.N.	Ja (suspension)	Inhalator holdes lodret	Kræver synkronisering af dosis aktivering og indånding. Ved anvendelse første gang og hvis inhalator ikke er anvendt i 7 dage, frigives et pust i luften.	Nej	Ej vand, tør klud. Beholder må ikke komme i vand.	Blå	-	Efter anvendelsen skal beskyttelses-hæppen påsættes mundstykket.	Langsom og dyb indånding efter maksimal udånding.

Oktober 2016; Kilder: SPC, indlægsseddel

Bilag 7 - Lægemiddelhåndtering

Inhalatorspecifikke parametre som er værd at kende mht. korrekt håndtering og anvendelse af lægemidler

SAMA Inhalations-spray	Antal doser pr. døgn	Omryst før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis-tæller	Rengøring	Farve	Holdbarhed efter anbrud	Opbevaring	PIF (peak inspiratorisk flow)
Atrovent (Ipratropium)	2 pust 4 gange dgl.	Nej	Inhalator holdes lodret	Kræver synkronisering af dosis aktivering og indånding. Ved anvendelse første gang og hvis inhalator ikke er anvendt i 3 dage, frigives et pust i luften.	Nej	Plast-beholderen vaskes.	Grønt låg	-	Efter anvendelsen skal beskyttelses hættens påsættes mundstykket.	Langsom og dyb indånding efter maksimal udånding.
SABA/SAMA Inhalations-spray	Antal doser pr. døgn	Omryst før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis-tæller	Rengøring	Farve	Holdbarhed efter anbrud	Opbevaring	PIF (peak inspiratorisk flow).
Berodual (Ipratropium/ Fenoterol)	1-2 pust 4 gange dgl.	Nej	Inhalator holdes lodret	Kræver synkronisering af dosis aktivering og indånding. Ved anvendelse første gang og hvis inhalator ikke er anvendt i 3 dage, frigives et pust i luften	Nej	Plastbeholderen vaskes	Gråt låg	-	Efter anvendelsen skal beskyttelses-hættens påsættes mundstykket.	Langsom og dyb indånding efter maksimal udånding.

Oktober 2016; Kilder: SPC, indlægsseddel

Bilag 7 - Lægemiddelhåndtering

Inhalatorspecifikke parametre som er værd at kende mht. korrekt håndtering og anvendelse af lægemidler

LABA Inhalations Pulver	Antal doser pr. døgn	Omryst før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis-tæller	Rengøring	Farve	Holdbarhed efter anbrud	Opbevaring	PIF (peak inspiratorisk flow)
Delnil Aerolizer (Formoterol)	2 gange dgl.	Nej	Kapsel lægges i kapsel kammer. Perforer kapslen ved samtidig tryk på begge sideknapper, helt i bund, kun en gang.	Kapslerne må ikke synkes eller lægges i mundstykket. Ånd ikke ud gennem inhalator.	-	Ej vand, tør klud.	Hvid	Gammel inhalator erstattes med ny for hver ny pakning.	Kapslerne må ikke opbevares i inhalatoren. Kapslerne tages ud fra blisterpakning umiddelbart inden anvendelse.	Hurtig og dyb indånding efter maksimal udånding.
Foradil Aerolizer (Formoterol)	2 gange dgl.	Nej	Kapsel lægges i kapsel-kammer. Perforer kapslen ved samtidig tryk på begge sideknapper, helt i bund, kun en gang.	Kapslerne må ikke synkes eller lægges i mundstykket. Ånd ikke ud gennem inhalator.	-	Ej vand, tør klud	Blå	Gammel inhalator erstattes med ny for hver ny pakning	Kapslerne må ikke opbevares i inhalatoren. Kapslerne tages ud fra blisterpakning umiddelbart inden anvendelse.	Hurtig og dyb indånding efter maksimal udånding.
Formo Easyhaler (Budesonid/ Formoterol)	2 gange dgl.	Ja Ryst kraftigt op og ned 3-5 x for at få det rette pulver flow.	Inhalator holdes lodret med mundstykket vendt nedad	Ånd ikke ud gennem inhalator Støvhætte sættes efter administration på mundstykket for at forhindre utilsigtet dosis aktivering. Skift inhalatoren ud når dosistæller viser nul, selv om der stadig observeres pulver i inhalatoren	Ja Tæller hver femte dosis	Ej vand, tør klud	Grøn	4 måneder	Inhalator anbefales opbevaret i beskyttelses hylster for at forbedre produktets holdbarhed.	Kraftig og dyb indånding efter maksimal udånding.

Oktober 2016; Kilder: SPC, indlægsseddel

Bilag 7 - Lægemiddelhåndtering

LABA Inhalations Pulver	Antal doser pr. døgn	Omryst før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis-tæller	Rengøring	Farve	Holdbarhed efter anbrud	Opbevaring	PIF (peak inspiratorisk flow)
Onbrez Breezhaler (Indacaterol)	1 gang dgl.	Nej	Kapsel lægges i kapsel-kammer. Perforer kapslen ved samtidig tryk på begge sideknapper, helt i bund, kun en gang.	Kapslerne må ikke synkes eller lægges i mundstykket. Ånd ikke ud gennem inhalator.	-	Ej vand, tør klud	Blå	Inhalator kasseres efter 30 dages anvendelse.	Kapslerne må ikke opbevares i inhalatoren og skal altid opbevares i blisterpakningen for at beskytte mod fugt. Tages ud fra blisterpakning umiddelbart inden anvendelse.	Hurtig og dyb indånding efter maksimal udånding.
Oxis Turbuhaler (Formoterol)	2 gange dgl.	Nej	Inhalator holdes lodret imens bundstykket drejes frem og tilbage indtil der høres et klik	Ånd ikke ud gennem inhalator Indeholder tørremiddel som kan høres ved omrystning også når inhalator er tom	Ja**	Ej vand, tør klud	Grøn	-	Beskyttelses hættens tæt påskruet.	Kraftig og dyb indånding efter maksimal udånding.
Serevent Diskos (Salmeterol)	2 gange dgl.	Nej Pulver i blister	Dosisknap skubbes helt i bund og skal forblive der	Ånd ikke ud gennem inhalator. Dosisknap skal være trukket i bund, hvis ikke kan den uhensigtsmæssigt lukke for mundstykket	Ja tæller enkelt-dosis.	Ej vand, tør klud	Grøn	-	Mundstykket tæt lukket	Rolig, jævn og dyb indånding efter maksimal udånding.

Oktober 2016; Kilder: SPC, indlægsseddel ** Dosistællere kan variere afhængig af producenten. Der vises rødt mærke når ca.20 doser er tilbage

Bilag 7 - Lægemiddelhåndtering

Inhalatorspecifikke parametre som er værd at kende mht. korrekt håndtering og anvendelse af lægemidler

LABA Inhalations spray/ Soft mist inhaler	Antal doser pr. døgn	Omryst før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis-tæller	Rengøring	Farve	Holdbarhed efter anbrud	Opbevaring	PIF (peak inspiratorisk flow)
Serevent (Salmeterol)	2 pust 2 gange dgl.	Ja (suspension)	Inhalator holdes lodret	Kræver synkronisering af dosis aktivering og indånding. Ved anvendelse første gang og hvis inhalator ikke er anvendt i 7 dage, frigives to pust i luften.	Nej	Ej vand, tør klud. Beholderen må ikke komme i vand.	Grøn	-	Efter anvendelsen skal beskyttelseshætten påsættes mundstykket.	Langsom og dyb indånding efter maksimal udånding.
Foradil (Formoterol)	1-2 pust 2 gange dgl.	Nej (opløsning)	Inhalator holdes lodret	Kræver synkronisering af dosis aktivering og indånding. Ved anvendelse første gang og hvis inhalator ikke er anvendt i 3 dage, frigives et pust i luften.	Nej	Plast beholderen kan vaskes. Metal beholder må ikke komme i vand.	Hvid	Apoteket skal angive udløb ved udlevering, skal være max. 3 mdr.	Inden udlevering til patient opbevares i køleskab (2° C til 8° C) max. i 15 mdr. Efter udlevering til patient opbevares max i 3 mdr. ved højst 25 C	Langsom og dyb indånding efter maksimal udånding.
Striverdi * Respimat (Olodaterol)	1 gang dgl.	Nej	Inhalatoren holdes lodret med lukket låg, imens bundstykket drejes en halv omgang til det høres et klik. 2 pust svarer til én dosis	Kræver synkronisering af dosis aktivering og indånding. Patron skal indsættes før inhalator tages i brug. Ved anvendelse første gang, skal dosis aktiveres mod gulvet indtil der ses medicinsky og yderligere aktiveres tre gange. Hvis inhalatoren ikke har været i brug i 7 dage, skal der trykkes et pust ned mod gulvet. Hvis inhalatoren ikke har været i brug i 3 uger udføres procedure ved anvendelse første gang.	Ja 15 tal interval Låser ved sidste dosis.	Fugtig klud	Grå/gul	3 måneder	Må ikke fryses	Langsom og dyb indånding efter maksimal udånding.

Oktober 2016; Kilder: SPC, indlægsseddel *underlagt supplerende overvågning

Bilag 7 - Lægemiddelhåndtering

Inhalatorspecifikke parametre som er værd at kende mht. korrekt håndtering og anvendelse af lægemidler

LAMA Inhalationspulver	Antal doser pr. døgn	Omryst før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis-tæller	Rengørin g	Farve	Holdbarhed efter anbrud	Opbevaring	PIF (peak inspiratorisk flow)
.	1 gang dgl.	Nej	Kapsel lægges i kapsel-kammeret Perforer kapslen ved samtidig tryk på begge sideknapper, helt i bund, kun en gang.	Kapslerne må ikke synkes eller lægges i mundstykket. Ånd ikke ud gennem inhalator. Tryk ikke kapsler ud gennem folien i blisterpakning, fjern i stedet beskyttende folie ved kapsel udtagelse.	-	Ej vand, tør klud	Orange	Inhalator kasseres efter 30 dages anvendelse .	Kapslerne må ikke opbevares i inhalatoren og skal altid opbevares i blisterpakning en for at beskytte mod lys og fugt. Tages ud fra blisterpakning umiddelbart inden anvendelse.	Hurtig og dyb indånding efter maksimal udånding.
Eklira Genuair * Bretaris Genuair* (Aclidinium)	2 gange dgl.	Nej	Inhalator holdes vandret	Ånd ikke ud gennem inhalator. Den grønne knap må ikke holdes nede ved inhalation. Kontrolvindue skifter fra rød til grøn, ved korrekt inhalation.	Ja 10 tal interval Låser ved sidste dosis.	Ej vand, tør klud	Grøn	3 måneder	Beskyttelses hætte tæt lukket.	Kraftig og dyb indånding efter maksimal udånding.
Spiriva Handihaler (Tiotropium)	1 gang dgl.	Nej	Kapsel lægges i kapsel-kammeret. Perforer kapslen ved samtidig tryk på den grønne knap, helt i bund, kun en gang.	Kapslerne må ikke synkes. Ånd ikke ud gennem inhalator. Tryk ikke kapsler gennem folien, men åbn den ved at trække folie af bagsiden af blisterpakken ned til næste kapsel. Hold ikke den grønne knap inde under indsugningen af pulveret.	-	Inhalator rengøres 1 gang om måneden. Skal luft-tørre i 24h.	Grå/grøn	Efter første åbning af blister arket: 9 dage. Inhalator bør skiftes efter 1 år.	Kapslerne må ikke opbevares i inhalatoren og skal altid opbevares i blisterpakningen for at beskytte mod fugt. Tages ud fra blisterpakning umiddelbart inden anvendelse. Kapsler der er udsat for luft skal kasseres.	Hurtig og dyb indånding efter maksimal udånding.

Bilag 7 - Lægemiddelhåndtering

Inhalatorspecifikke parametre som er værd at kende mht. korrekt håndtering og anvendelse af lægemidler

LAMA Inhalations Pulver	Antal doser pr. døgn	Omryst før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis-tæller	Rengøring	Farve	Holdbarhed efter anbrud	Opbevaring	PIF (peak inspiratorisk flow)
Braltus * Zonda (Tiotropium)	1 gang dgl.	Nej	Kapsel lægges i kapsel-kammeret og perforeres ved at trykke den hvide perforerings knap helt ind, kun en én gang. Beskyttelsesl åget skal forblive åbent.	Kapslerne må ikke synkes. Kapsel må ikke anbringes direkte i mundstykket. Braltus-kapslerne må kun inhaleres ved hjælp af Zonda-inhalatoren. Smid Zonda-inhalatoren ud, efter den er brugt 30 gange (eller efter den er brugt 15 gange, hvis den udleveres sammen med en 15 stk. pakning).	-	Tør klud	grøn	Efter første åbning: 30 dage (for beholder med 15 kapsler) eller 60 dage (for beholder med 30 kapsler).	Kapslerne må ikke opbevares i inhalatoren og skal altid opbevares i kapsel-beholderen tæt tillukket. Tages ud fra kapsel-beholderen umiddelbart inden anvendelse. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.	Langsom og dyb indånding efter maksimal udånding.
Incruse Ellipta* (Umeclidinium)	1 gang dgl.	Nej Pulver i blister folie.	Beskyttelses hættens trækkes ned indtil der høres et klik. Hvis dosistælleren ikke tæller ned, når "klikket" høres, vil inhalatoren ikke afgive en dosis. Kontakt apoteket.	Være opmærksom på ikke at blokere ventilationsåbningerne. Ånd ikke ud gennem inhalator. Beskyttelseshætte er samtidig dosis aktiveringsknap.	Ja Tæller enkelt dosis.	Ej vand Tør klud	Lysegrøn	6 uger	Beskyttelseshætten helt lukket. Efter opbevaring i køleskabet skal præparatet stå ved stuetemperatur i 1 time.	Rolig jævn og dyb indånding efter maksimal udånding.

Oktober 2016; Kilder: SPC, indlægsseddel, *underlagt supplerende overvågning,

Bilag 7 - Lægemiddelhåndtering

LAMA Inhalations Soft mist inhaler	Antal doser pr. døgn	Omryst før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis-tæller	Rengøring	Farve	Holdbarhed efter anbrud	Opbevaring	PIF (peak inspiratorisk flow)
Spiriva Respimat (Tiotropium)	1 gang dgl.	Nej	Inhalatoren holdes lodret med lukket låg, imens bundstykket drejes en halv omgang til det høres et klik. 2 pust svarer til en dosis.	Kræver synkronisering af dosis aktivering og indånding. Patron skal indsættes før inhalator tages i brug Ved anvendelse første gang, skal dosis aktiveres mod gulvet indtil der ses medicinsky og yderligere tre gange. Hvis inhalatoren ikke har været i brug i 7 dage, skal der trykkes et pust ned mod gulvet. Hvis inhalatoren ikke har været i brug i 3 uger udføres procedure ved anvendelse første gang.	Ja 15 tal interval Låser ved sidste dosis.	Fugtig klud	Grå/grøn	3 måneder	Må ikke fryses	Langsom og dyb indånding efter maksimal udånding.

Oktober 2016; Kilder: SPC, indlægsseddel, *underlagt supplerende overvågning

Bilag 7 - Lægemiddelhåndtering

Inhalatorspecifikke parametre som er værd at kende mht. korrekt håndtering og anvendelse af lægemidler

LABA/LAMA Inhalations Pulver	Antal doser pr. døgn	Omryst før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis-Tæller	Rengøring	Farve	Holdbarhed efter anbrud	Opbevaring	PIF (peak inspiratorisk flow)
Anoro Ellipta * (Umeclidinium/ Vilanterol)	1 gang dgl.	Nej Pulver i blister Folie.	Beskyttelses hættens trækkes ned indtil der høres et klik. Hvis dosistælleren ikke tæller ned, når "klikket" høres, vil inhalatoren ikke afgive en dosis, kontakt apoteket.	Vær opmærksom på ikke at blokere ventilations Åbningerne. Ånd ikke ud gennem inhalator. Beskyttelses hætte er samtidig dosis aktiverings knap.	Ja. Tæller enkelt dosis	Ej vand, tør klud	Rød	6 uger	Beskyttelses hættens helt lukket. Efter opbevaring i køleskabet skal præparatet stå ved stue temperatur i 1 time.	Rolig, jævn og dyb indånding efter maksimal udånding.
Ultibro Breezhaler (Glycopyrronium/ Indacaterol)	1 gang dgl.	Nej	Kapsel lægges i kapselkammer. Perforer kapslen ved samtidig tryk på begge sideknapper, helt i bund, kun en gang.	Kapslerne må ikke synkes eller lægges i mundstykket. Ånd ikke ud gennem inhalator. Tryk ikke kapsler ud gennem folien i blisterpakning, fjern i stedet beskyttende folie ved kapsel udtagelse.	-	Ej vand, tør klud	Gul	Inhalator kasseres efter 30 dages anvendelse .	Kapslerne må ikke opbevares i inhalatoren og skal altid opbevares i blisterpakning en for at beskytte mod fugt. Tages ud fra blisterpakning umiddelbart inden anvendelse.	Hurtig og dyb indånding efter maksimal udånding.
Duaklir Genuair * (Aclidinium/ Formoterol)	2 gange dgl.	Nej	Inhalator holdes vandret	Ånd ikke ud gennem inhalator. Den turkise knap må ikke holdes nede ved inhalation. Kontrolvindue skifter fra rød til grøn, kun ved korrekt inhalation.	Ja 10 tal interval. Låser ved sidste dosis.	Ej vand, tør klud	Orange	60 dage	Beskyttelses hættens tæt lukket.	Kraftig og dyb indånding efter maksimal udånding.

Bilag 7 - Lægemiddelhåndtering

LABA/LAMA Inhalations Soft mist inhaler	Antal doser pr. døgn	Omryst før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis-Tæller	Ren-gøring	Farve	Hold barhed efter anbrud	Opbevaring	PIF (peak inspiratorisk flow)
Spiolto* Respimat (Tiotropium/olodaterol)	1 gang dgl.	Nej	Inhalatoren holdes lodret med lukket låg imens bundstykket drejes en halv omgang til der høres et klik 2 pust svarer til én dosis.	Kræver synkronisering af dosis aktivering og indånding. Patron skal indsættes før inhalator tages i brug. Ved anvendelse første gang skal dosis aktiveres mod gulvet indtil der ses medicinsky og yderligere aktiveres 3 gange. Hvis inhalatoren ikke har været i brug i 7 dage skal der trykkes et pust ned mod gulvet. Hvis inhalatoren ikke har været i brug i 3 uger udføres procedure som ved anvendelse første gang.	Ja 15 tal interval. Låser ved sidste dosis.	Fugtig klud	Grå/lyse-grøn OBS: risiko for farve forveksling med Spiriva Respimat.	3 mdr.	Må ikke fryses	Langsom og dyb indånding efter maksimal udånding

Oktober 2016; Kilder: SPC, indlægsseddel; *underlagt supplerende overvågning

Bilag 7 - Lægemiddelhåndtering

Inhalatorspecifikke parametre som er værd at kende mht. korrekt håndtering og anvendelse af lægemidler

ICS / LABA Inhalationspulver	Antal doser pr. døgn	Omrystes før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis-Tæller	Rengøring	Farve	Holdbarhed efter anbrud	Opbevaring	PIF (peak inspiratorisk flow)
Airflusal Forspiro * (Fluticazon / Salmeterol)	2 gange dgl.	Nej Pulver i blister Folie.	Det hvide topstykke føres helt til siden indtil det høres et klik.	Vær opmærksom på ikke at blokere ventilations Åbningerne. Ånd ikke ud gennem inhalator. Foliekammer skal tømmes efter hver 3.dosis, da mere end 3 strip i foliekammeret kan blokkere inhalatoren.	Ja tæller enkelt dosis.	Ej vand, tør klud.	Lilla	-	Beskyttelses hætte tæt lukket.	Rolig, jævn og dyb indånding efter maksimal udånding.
Aerivio Spiromax* (Fluticazon/ Salmeterol)	2gange dgl.	Nej	Inhalator holdes lodret og mundstykkets låg åbnes ved at folde det ned, indtil der høres et klik.	Vær opmærksom på ikke at blokere ventilations- Åbningerne. Ånd ikke ud gennem inhalator. Mundstykkets låg er samtidig dosis aktiverings knap.	Ja tæller hver anden dosis	Ej vand, tør klud	Gul	6 måneder	Mundstykkets låg tæt lukket	Kraftig og dyb indånding efter maksimal udånding.
Bufomix Easyhaler (Budesonid/ Formoterol)	2 gange dgl.	Ja Ryst kraftigt op og ned 3-5 gange, for at få det rette pulver flow.	Inhalator holdes lodret med mundstykket vendt nedad.	Ånd ikke ud gennem inhalator. Støvhætte sættes efter administration på mundstykket for at forhindre utilsigtet dosis aktivering. Skift inhalatoren ud når dosistæller viser nul, selv om der stadig observeres pulver i inhalatoren.	Ja Tæller hver femte dosis.	Ej vand, tør klud	Rød	4 måneder	Inhalator anbefales opbevaret i beskyttelses hylster for at forbedre produktets holdbarhed.	Kraftig og dyb indånding efter maksimal udånding.

Oktober 2016; Kilder: SPC, indlægsseddel *underlagt supplerende overvågning;

Bilag 7 - Lægemiddelhåndtering

ICS / LABA Inhalations pulver	Antal doser pr. døgn	Om-rystes før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis-Tæller	Rengøring	Farve	Holdbarhed efter anbrud	Opbevaring	PIF (peak inspiratorisk flow)
Duoresp Spiromax (Budesonid/ Formoterol)	2 gange dgl.	Nej	Inhalator holdes lodret og mundstykkets låg åbnes ved at folde det ned, indtil der høres et klik.	Vær opmærksom på ikke at blokere ventilations-Åbningerne. Ånd ikke ud gennem inhalator. Mundstykkets låg er samtidig dosis aktiverings knap.	Ja tæller hver anden dosis	Ej vand, tør klud	Vinrød	6 måneder	Mundstykkets låg tæt lukket	Kraftig og dyb indånding efter maksimal udånding.
Relvar Ellipta * (Fluticason-furoat/ Vilanterol)	1 gang dgl.	Nej Pulver i blister folie	Beskyttelses hættens trækkes ned indtil der høres et klik. Hvis dosistælleren ikke tæller ned, når "klikket" høres, vil inhalatoren ikke afgive en dosis, kontakt apoteket.	Vær opmærksom på ikke at blokere ventilations-Åbningerne. Ånd ikke ud gennem inhalator. Beskyttelseshætte er samtidig dosis aktiverings knap.	Ja tæller enkelt dosis	Ej vand, tør klud.	Gul	6 uger	Beskyttelses hættens helt lukket. Efter opbevaring i køleskabet skal stå ved stue temperatur i 1 time.	Rolig, jævn og dyb indånding efter maksimal udånding.
Seretide Diskos (Fluticazon / Salmeterol)	2 gange dgl.	Nej Pulver i blister folie	Dosisknap skubbes helt i bund og skal forblive der.	Ånd ikke ud gennem inhalator. Dosisknap skal være trukket i bund, hvis ikke kan den uhensigtsmæssigt lukke for mundstykket.	Ja tæller enkelt dosis	Ej vand, tør klud.	Lilla	-	Mundstykket tæt lukket	Rolig, jævn og dyb indånding efter maksimal udånding.
Symbicort Turbohaler (Budesonid/ Formoterol)	2 gange dgl.	Nej	Inhalator holdes lodret imens bundstykke drejes frem og tilbage indtil der høres et klik	Ånd ikke ud gennem inhalator. Indeholder tørremiddel som kan høres ved omrystning også når inhalator er tom.	Ja**	Ej vand, tør klud.	Rød	-	Beskyttelses hættens tæt påskruet.	Kraftig og dyb indånding efter maksimal udånding.

Bilag 7 - Lægemiddelhåndtering

Inhalatorspecifikke parametre som er værd at kende mht. korrekt håndtering og anvendelse af lægemidler

ICS / LABA Inhalations spray	Antal doser pr. døgn	Om-rystes før brug	Dosis klargøring	Vigtige forhold i forbindelse med administration	Dosis-Tæller	Rengøring	Farve	Holdbarhed efter anbrud	Opbevaring	PIF (peak inspiratorisk flow)
Innovair (Beclometazon/ Formoterol)	2 pust 2 gange dgl.	Nej (opløsning)	Inhalator holdes lodret.	Kræver synkronisering af dosis aktivering og indånding. Ved anvendelse første gang og hvis ikke anvendt i 14 dage, frigives en dosis i luften. Indeholder ca.7 mg ethanol pr. dosis.	Nej	Ej vand, tør klud	Lilla	Apoteket skal angive udløb ved udlevering, skal være max. 5 mdr.	Inden udlevering til patient opbevares i køleskab (2° C til 8° C) max. i 15 mdr. Efter udlevering til patient opbevares max i 5 mdr. ved højst 25 C	Langsom og dyb indånding efter maksimal udånding
Symbicort Spray* (Budesonid/ Formoterol)	2 pust 2 gange dgl.	Ja (suspension)	Inhalator holdes lodret. Klargør inhalatoren ved at aktivere den to gange ud i luften, når inhalatoren er ny, ikke har været anvendt i mere end en uge eller hvis den har været tabt.	Kræver synkronisering af dosis aktivering og indånding. Der er ikke tilstrækkelige data til at understøtte brug af en åndingsbeholder for at lette administrationen.	Ja	Ej vand, tør klud	Rød	Inhalator der tages ud af folieindpakningen, skal bruges inden for 3 mdr.	Anvend ikke inhalatoren, hvis tørremidlet, som er ilagt pakningen, er lækker fra sin emballage. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses	Langsom og dyb indånding efter maksimal udånding.

Oktober 2016. Kilder: SPC og indlægssedler *underlagt supplerende overvågning; ** Dosistællere kan variere afhængig af producenten. Der vises rødt mærke når ca. 20 doser tilbage

Til

RADS

Fagudvalget vedrørende medicinsk behandling af
kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL)

Att.: Eva Schjøttz Thomsen, mail: est@rads.dk

Østerbro, 1. december 2014

Danmarks Lungeforening takker for muligheden for at indsende materiale til Fagudvalget vedrørende medicinsk behandling af kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL). Vi er meget positive over for, at RADS sætter fokus på behandlingen af KOL og dermed kan bidrage med retningslinier med klinisk høj standard for den medicinske behandling til KOL-patienter.

1.0 Generelle betragtninger

KOL er den hyppigste enkeltårsag til akutte indlæggelser af voksne med ca. 25.300 indlæggelser årligt – og genindlæggelser af medicinske patienter (23 pct. i løbet af første måned vs. 13 pct. ved andre medicinske indlæggelsesårsager)(1-3).

Der er en solid viden om behandlings effektivitet og også en del viden om de problemer, som kan være skyld i, at de effektive behandlinger ikke gennemføres korrekt i Danmark. (4-6).

Behandling af KOL afhænger af mange forskellige indsatser end blot den medicinske behandling. De samlede ekstra behandlingsomkostninger pga. KOL beløber sig til 3.345 mio. kr. om året, størsteparten til de mange akutindlæggelser, men også mange udgifter til lægemidler (700 mio. kr.)(7, 8). Derfor er det ganske relevant, fra en samfundsøkonomisk vinkel, at se på den medicinske del af behandlingen.

Samtidig har flere patienter med KOL end fx med lungekræft udelukkende grundskoleuddannelse, og de har en lavere bruttoindkomst (i gennemsnit 87.194 kr. sammenlignet med 109.628 kr. blandt patienter med lungekræft) (9). Derfor er der også ud fra en patientvinkel fornuft i at se på, hvordan man fx får den mest kost-effektive medicinske behandling til KOL-patienter.

De ovenfor omtalte argumenter taler i høj grad for, at der i både et patient- og samfundsøkonomisk perspektiv er helt klare faglige retningslinier, der sikrer den bedste medicinske behandling for den enkelte patient, og som så vidt det er muligt tilgodeser den billigst mulige behandling for patienten og for samfundet.

Det er dog vigtigt, at kliniske retningslinier ikke overskygger klinikerens mulighed for at kunne afvige fra standarden, hvis det vurderes, at det er til den enkelte patients bedste.

2.0 Betragtninger i forhold til specifikke behandlingsområder

2.1 Behandling med Inhalationsmedicin

Korrekt indsats kan bremse sygdomsudvikling og reducere akutindlæggelserne (10, 11), som står for 70 pct. af behandlingsomkostningerne (7,12). Heri indgår også behandlingen med inhalationsmedicin.

Den gyldne standard for behandling af KOL-patienter i forskellige sværhedsgrader af sygdommen er beskrevet af Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS) i "Danske KOL-Guidelines" (13). Behandlingen består af præparater fra få grupper af inhalationsmedicin og er derfor forholdsvis let at gå til. Men der er flere medicinalfirmaer, der udbyder de samme typer inhalationsmedicin ofte via forskellige devices. Der vil højst sandsynligt være forskel på priser på de enkelte præparater, og dette kan være med til, at et device kan få en prismæssig fordel frem for andre. Anbefalingen af en type device på baggrund af prisen kan få uheldige konsekvenser for den enkelte patient. Mange inhalerer deres medicin forkert pga. dårlig compliance, hvilket giver dårlig eller ingen effekt af medicinen, hvilket også fører til, at mange KOL-patienter selv beslutter at ophøre med behandlingen (5,6,14,15). Derfor er det vigtigt, at anbefalingerne om valg af inhalationsmedicin giver den enkelte læge mulighed for at ordinere udenom anbefalingen, hvis det drejer sig om adherence og compliance for at sikre, at patienten modtager behandling efter golden standard.

2.2 Behandling af nikotinafhængighed ifm. rygestop

Tobaksrygning er stærkt afhængighedsskabende, og mange KOL-patienter kan ikke slippe nikotinen og ryger fortsat trods et ønske om at stoppe. Den dokumenterede mest effektive behandling til rygestop er kombinationen af rygestopmedicin/nikotinsubstitution og rygestopvejledning. Effektiv receptpligtig rygestopmedicin udskrives alt for sjældent og er ikke tilskudsberettiget (1,4,5,16). I forbindelse med rygestop for borgere i kommunalt regi har flere kommuner fået dispensation fra Sundhedsstyrelsen til at udlevere "kuponer" til borgerne på gratis rygestopmedicin/nikotinsubstitutionspræparater. Det er bl.a. tilfældet i forbindelse med den nuværende storrygerpulje, hvor samtlige kommunale projekter, hvori også regioner og lægepraksis indgår, kan opnå dispensation. Danmarks Lungeforening mener, det i et patientperspektiv vil være gavnligt og mere hensigtsmæssigt at tilbyde gratis rygestopmedicin/nikotinsubstitutionspræparater som et fast tilbud, ligesom muligheden for at udlevere gratis rygestopmedicin/nikotinsubstitutionspræparater også bør kunne tilbydes patienter i ambulante forløb og i lægepraksis. Det kunne fx være patienter, der følges ambulant efter indlæggelse med en akut forværring, der trods en lungesygdom er svært nikotinafhængige og ikke kan kvitte tobakken uden hjælp til rygestop. Vi ved, at motivationen i et sådan efterforløb til at fortsætte et rygestop er høj, og det er derfor vigtigt, at motivationen kan bakkes op med vederlagsfrit rygestopmedicin/nikotinsubstitution, så patienten hjælpes til at holde fast i sin beslutning om rygeophør. Danmarks Lungeforening har via sin rådgivning erfaring med, at den lave gennemsnitlige bruttoindkomst kan påvirke valget/fravalget af denne mulighed for hjælp hos den enkelte patient.

2.3 Antibiotika behandling

Gennem længere tid har der i pressen og i den sundhedsfaglige verden været talt og skrevet en del om forbruget af antibiotika (AB) og udviklingen af resistensmønstre hos bakterier. Det er selvfølgelig også et område, der bekymrer Danmarks Lungeforening. Antibiotika skal bruges, hvor det er nødvendigt og undgås der, hvor det ikke hjælper. Specielt tænker vi en sikring overfor patienterne i brug af mere bredspektret AB, da den forestående debat måske kan have fået en u hensigtsmæssig tilbageholdende effekt ift. ordination af

AB. Hermed en opfordring til, at fagudvalget om muligt laver så specifikke retningslinier, som muligt for brugen af AB til KOL-patienter.

2.4 Vaccinationer

For KOL-patienter er det alment rekommanderet, at der vaccineres mod influenza. I modsætning hertil er der forskellig opfattelse af, om der generelt bør vaccineres mod pneumokok-infektioner. Dette til trods for, at det er nævnt som en mulighed i "Danske KOL-Guidelines" for nogle grupper af KOL-patienter (13). Til dette vil Danmarks Lungeforening bede fagudvalget om muligt at klarlægge, hvem der bør vaccineres og om muligheden for, at KOL-patienter eller subgrupper af KOL-patienter bør få klausuleret tilskud og dermed kan modtage vaccination vederlagsfrit. Dette med henvisning til, at KOL-patienters bruttoindkomst for langt de flestes vedkommende er meget lille, helt ned til ca. 87.000 kr./år (9), og at pludselige forværringer, som kan skyldes en banal forkølelse, kan have meget store konsekvenser - i sidste ende med dødelig udgang.

2.5 Terminal tilskud

- 5.900 danskere dør hvert år af KOL (dødsfald hvor KOL er den direkte dødsårsag (ca. 3.700), og dødsfald hvor KOL er en væsentlig bidragende årsag (ca. 2.200)), og det giver Danmark den højeste KOL-dødelighed i Vesteuropa(17,18), og vi har også den højeste KOL-sygelighed i Vesteuropa(19)
- KOL er den hyppigste enkeltårsag til akutte indlæggelser af voksne med ca. 25.300 indlæggelser årligt – og genindlæggelser af medicinske patienter (23 pct. i løbet af første måned vs. 13 pct. ved andre medicinske indlæggelsesårsager)(1-3)
- Risikoen for at dø ved indlæggelse af KOL er 7 pct. under indlæggelse og 25 pct. i det efterfølgende år. Det er højere end dødeligheden efter både blodprop i hjertet og de fleste kræftsygdomme(1,2,20,21)
- Flere patienter med KOL end med lungekræft har udelukkende grundskoleuddannelse, og de har en lavere bruttoindkomst (i gennemsnit 87.194 kr. sammenlignet med 109.628 kr. blandt patienter med lungekræft). (9)

Kun 4 pct. af de patienter, der dør af KOL, har fået terminaltilskud (dvs. fået gratis receptpligtig medicin i den sidste levetid). Til sammenligning får 55 pct. af de patienter, der dør af lungekræft, terminaltilskud. Dette afspejler et manglende fokus på at tilbyde palliativ indsats til KOL-patienter – 96,2 pct. af alle specialiserede palliative tilbud går til kræftpatienter(9,22).

En del af årsagen hertil kan være, at definitioner og formuleringer i fx terminaltilskudsordningen er udarbejdet til kræftforløb, der ser markant anderledes ud end kroniske sygdomme, herunder også KOL, der ofte har meget mere langstrakte forløb (9). I definitionen af hvem der kan komme i betragtning til terminaltilskud, indgår tidsperspektivet meget snævert for retten til at opnå terminaltilskud, som beskrevet i citatet fra Sundhedsstyrelsens (SST) hjemmeside:

"Lægen kan søge om 100 % tilskud til lægeordineret medicin, når patienten er døende, og lægen vurderer, at patienten kun kan forventes at leve i kort tid, typisk få uger til få måneder, samt at hospitalsbehandling med henblik på helbredelse må anses for udsigtsløs." (23).

Denne formulering udgør i Danmarks Lungeforenings optik en meget væsentlig barriere for, at terminaltilskud i fremtiden kan blive brugt i videre udstrækning til KOL-patienter. Det vil være et væsentligt kvalitetsløft i KOL-behandlingen, hvis formuleringen i højere grad åbnede op for, at den enkelte læge kan

bruge en individuel vurdering af patientens symptombillede og ikke et tidsperspektiv, der synes at stamme fra kræftforløb.

Danmarks Lungeforening vil opfordre fagudvalget, selv om det måske ligger på grænsen af kommissoriet, til at se på muligheden for at ændre på ordlyden for "Terminaltilskud for døende", da det har en tæt tilknytning til kvalitet i den medicinske behandling til KOL-patienter.

Venlig hilsen



Anne Brandt
Direktør
Danmarks Lungeforening



Nicolai Kirkegaard
Senior projektleder
Danmarks Lungeforening

Referenceliste:

1. National Report regarding the quality of care for COPD in Denmark
https://www.sundhed.dk/Fil.ashx?id=15199&ext=pdf&navn=KOL2011_sfa_national.pdf
2. Tøttenborg SS, Thomsen RW, Statistician HN, Johnsen SP, Frausing E, Lange P. Improving Quality of Care among COPD outpatients in Denmark 2008-2011 Clin Respir J. 2012 Nov 19. doi: 10.1111/crj.12009. [Epub ahead of print]
3. Veje til kvalitet. Erfaringer fra 30 Gode Medicinske Afdelinger. København 2006.
4. Nici L. et al. 2009. Pulmonary rehabilitation: What we know and what we need to know. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2009;29(3):141-51
5. Molimard M, Raherison C, Lignot S et al. Assessment of Handling of Inhaler Devices in Real Life. An Observational Study in 3811 Patients in Primary Care. *Journal of aerosol medicine* 2003;16:249-254.
6. Cecere, L.M., et al., Adherence to long-acting inhaled therapies among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *COPD*, 2012. 9(3): p. 251-8.
7. Bilde L, Rud SA, Dollerup J, Baekke BH, Lange P. The cost of treating patients with COPD in Denmark – a population study of COPD patients compared with non-COPD controls. *Respir Med* 2007 Mar;101(3):539-46.
8. Andreasen MN og Maltbæk JP, 2007. Sundhedsøkonomisk kommunalanalyse: *Diabetes, KOL og Hjertekarsygdomme*. Kandidatspeciale, polit.studiet, 2007. Faglig supervision v. Speciallæge i Lungemedicin, Niels Maltbæk
9. Husted, MG; Kirkegaard, N; Kriegbaum, M; Timm, H; Lange, P. Palliativ indsats til KOL-patienter. En deskriptiv undersøgelse af danske KOL-patienters sygdomsforløb og behov for palliativ indsats. Danmarks Lungeforening og Palliativt Videncenter 2013.
10. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *NEnglJMed.* 2007;**356**(8):775-89.
11. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MPMH, Beeh KM, et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine.* 2011;**364**(12):1093-103.
12. Sullivan et al, 1996. Characterization of the incidence and cost of COPD in the US. *Eur Respir J*, 1996; 9 (suppl 23); 421s ...
13. Danske KOL-Guidelines. Udarbejdet af Dansk Lungemedicinsk Selskab 2012
<http://www.lungemedicin.dk/fagligt/101-dansk-kol-retningslinje-2012.html> WEB-adresse hentet 1/12-2014
14. Vestbo, J., et al., Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*, 2009. 64(11): p. 939-43.

15. Godtfredsen NS, Grann O, Larsen HB, Sørensen TB, Lavesen M, Pors B, Dalsgaard LS, Kristiansen LC, Andersen KK, Dollerup J. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) rehabilitation at primary health-care centres - the KOALA project. *Clin Respir J*. 2012 Jul;6(3):186-92. doi: 10.1111/j.1752-699X.2011.00272.x. Epub 2011 Nov 29.
16. DSAM Dansk Selskab for Almen Medicin. KOL i almen praksis: diagnostik, behandling, opfølgning og rehabilitering. Viby:Scanprint, 2008.
17. Udtræk fra Eurostats database [UNIT: Standardised death rate SEX: Total AGE: Total ICD10: Chronic lower respiratory diseases] Udtræksdato: 26.08.2011.
18. Death causes in Denmark. <http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Registre/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Sundhedsdata%20og%20it/NSF/Registre/Dodsarsagsregisteret/Dødsårsagsregisteret%202011.ashx>
19. Murray et al., 2013. UK health performance: findings of the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. Published Online March 5, 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60355-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60355-4)
20. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Botker HE, Sorensen HT. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;**344**:e356.
21. Sundhedsstyrelsen 2010. Sygehuspatienters overlevelse efter diagnose for otte kræftsygdomme i perioden 1997-2008. Sundhedsstyrelsen.
22. Grønvold M et al. Dansk Palliativ database, årsrapport. 2011
23. Sundhedsstyrelsen "Terminaltilskud til medicin", opdateret 7. november 2014
<https://sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/tilskud/individuelle-tilskud/terminaltilskud.aspx> WEB-adresse hentet 27/11-2014