



**AALBORG
UNIVERSITET**

Alkoholoverforbrugs påvirkning af sygdomsforløbet hos KOL-patienter

Af Mathias Bang Lassen, studienummer: 20155087

TITELBLAD

Titel: Alkoholoverforbrugs påvirkning af sygdomsforløbet hos KOL-patienter

Semester: 11. Semester, Medicin. Kandidatspeciale

Institution: Aalborg Universitet

ECTS: 30

Projektperiode: 1/9-2020 – 7.1.2021

Forfatter: Stud.med. Mathias Bang Lassen

Vejledere: : Overlæge ph.d., Ulla Møller Weinreich¹ (Hovedvejleder) H-læge, Line Bjerrehave Nielsen² (Bivejleder) Læge Peter Ascanius Jacobsen³ (Bivejleder)

Antal sider: 27

Antal ord i brødtekst: 4830

¹ Forskningsansvarlig overlæge lungemedicin, Aalborg universitetshospital, Klinisk lektor. Afd. Det sundhedsvidenskabelige fakultet, Klinik Anæstesi, Børn, Kredsløb og Kvinder

² H-læge lungemedicin, Aalborg universitetshospital. Afd. Klinik Anæstesi, Børn, Kredsløb og Kvinder

³ Intro-læge lungemedicin, Aalborg universitetshospital. Afd. Klinik Anæstesi, Børn, Kredsløb og Kvinder

Dansk resume

Introduktion: Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og alkohol(over)forbrug har store samfundsøkonomiske og menneskelige konsekvenser både nationalt og internationalt. Hertil skal der tillægges, at alkoholoverforbrug og KOL er forbundet med betydelig øget mortalitet samt udvikling af flere komorbiditeter. Alkohols påvirkning af KOL er imidlertid ikke velbelyst i litteraturen, hvor der ses modstridende resultater. Målet for dette studie er derfor, at undersøge hvorvidt alkoholoverbrug er associeret med øget mortalitet eller genindlæggelse efter en indlæggelse med KOL-exacerbation.

Metode: Der blev udført et retrospektivt kohortestudie for perioden 2018. Studiet indeholder 191 patienter som alle var indlagt med KOL-exacerbation i denne periode. Der blev mere specifikt indhentet data for, hvorvidt (i) patienterne blev genindlagt indenfor 30 dage, (ii) antallet af genindlæggelser på 12 måneder og endelig (iii) eventuel morsdato efter første indlæggelse med KOL-exacerbation. Patienterne i studiet blev inddelt i en eksponeringsgruppe (n=41), som bestod af patienter med et alkoholoverforbrug og en kontrolgruppe (n=150) der implicerede patienter uden alkoholoverforbrug. I dette studie anvendes binomial logistisk regression til den statistiske analyse, hvor der er blevet justeret for co-varianterne alder, køn og antal komorbiditeter.

Resultater: Der kunne ikke findes nogen signifikant forskel mellem eksponerings- og kontrolgruppen iht. mortalitet ($p=0,82$ (95%KI=0,382-2,09), 30-dags genindlæggelse $p=0,618$ (95%KI=0,51-3,08) eller antallet af genindlæggelser over 12 måneder $p=0,745$ (95%KI=0,4-1,36). Der blev udelukkende fundet en signifikant forskel mellem de to grupper og co-varianten komorbiditeter, hvor et øget antal komorbiditeter var associeret med en øget risiko for mortalitet ($p=0,009$) og en øget risiko for genindlæggelse indenfor 30 dage ($p=0,033$).

Konklusion: I dette studie kunne der ikke påvises nogen signifikant association mellem alkoholoverbrug og en øget mortalitet indenfor 12 måneder eller en øget 30-dags genindlæggelsesrate efter indlæggelse med KOL-exacerbation. Der kunne ligeledes ikke findes nogen signifikant association mellem alkoholoverforbrug og et øget antal genindlæggelser indenfor 12 måneder efter indlæggelse med KOL-exacerbation.

Abstract

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and alcohol abuse have massive socio-economic and human consequences in Denmark and worldwide. In addition, alcohol abuse and COPD are associated with increased mortality and the development of several comorbidities. However, the present literature on the impact of alcohol on COPD shows conflicting results.

Therefore the aim of this study is to investigate whether alcohol abuse is associated with increased mortality or readmission after a hospitalization with COPD exacerbation.

Method: A retrospective cohort study was performed in the period of 2018. The study includes 191 patients all admitted with COPD exacerbation in 2018. Data was obtained regarding whether the patients were readmitted within 30 days, the number of readmissions within 12 months and the time of death after an initial admission with COPD exacerbation. The study population was divided into two groups: 1) An exposure group (n = 41) which consisted of patients with an alcohol abuse and 2) A control group (n = 150) with no alcohol abuse. Binomial logistic regression was conducted for the statistical analysis. Furthermore, adjustments were made for the following co-variants: Age, sex and number of comorbidities.

Results: No difference between the exposure group and control group were found according to mortality $p = 0.82$ (95% CI = 0.382-2.09), 30-day readmission $p = 0.618$ (95% CI = 0.51-3.08) or the number of readmissions within 12 months $p = 0.745$ (95% CI = 0.4-1.36). A difference between the two groups and the number of comorbidities was found significant; an increased number of comorbidities were associated with an increased risk of mortality ($p = 0.009$) and an increased risk of readmission within 30 days ($p = 0.033$).

Conclusion: In this study, no significant association between alcohol abuse and an increased risk of mortality within 12 months or an increased 30-day readmission rate after admission with COPD exacerbation was found. Furthermore, no significant association between alcohol abuse and an increased number of readmissions within 12 months after an initial admission with COPD was found.

Indholdsfortegnelse

1.0 Introduktion	6
1.2 <i>Alkohols sundhed-og samfundsmæssige omkostninger</i>	6
1.3 Litteraturens perspektiv på alkohols påvirkning af KOL	7
2.0 Metode og design	8
2.1 <i>Etisk godkendelse</i>	8
2.3 Studiepopulation	8
3.0 Statistik	11
4.0 Resultater	13
4.1 <i>Deskriptiv statistik</i>	14
4.2 Inferential statistik.....	14
5.0 Diskussion	18
5.1 <i>Øger alkoholmisbrug risikoen for genindlæggelser hos KOL-patienter?</i>	18
5.2 <i>Alkoholoverbrug og mortalitet hos KOL-patienter</i>	20
5.3 <i>Metodologiske overvejelser</i>	22
6.0 Konklusion	23
7.0 Referenceliste	24
8.0 Litteratursøgning	26
7.1 <i>Litteratursøgnings-flowchart</i>	26
7.2 <i>Litteratursøgningsprotokol</i>	27

1.0 Introduktion

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) var i 2012 skyld i 6% af alle dødsfald, hvilket gjorde KOL til den 4. største dødsårsag i Danmark (DK)¹. KOL bliver i litteraturen beskrevet som en af de hyppigste og mest alvorlige lungesygdomme på såvel nationalt som på internationalt plan. På internationalt plan menes KOL at være skyld i hele 5% af alle dødsfald og udgøre den femte hyppigste dødsårsag². De økonomiske udgifter til KOL er derfor overordentlig store. I sundhedssektoren i DK var udgifterne i 2012 på 1.2 mia. kr. årligt, hvortil der må medregnes et yderligere produktionstab på 1.2 mia. kr¹. Udover KOL's irreversible og kroniske forløb, så har KOL-patienter ofte komorbiditeter, som f.eks. kardiovaskulære sygdomme, akut hjertesvigt, slagtilfælde og depressioner. Disse komorbiditeter kan i visse tilfælde bruges som prædikator for antallet af genindlæggelser og mortalitet hos KOL-patienter. Især de kardiovaskulære sygdomme, og akut hjertesvigt, øger risikoen for genindlæggelser og mortalitet betydeligt³. En anden væsentlig prædikator for udvikling af KOL, samt antallet af indlæggelser relateret til KOL, er socioøkonomisk status. Der ses netop, at personer med en grundskoleuddannelse, eller en kort uddannelse, har øget incidens af KOL på 50,2% for mænd, og 42% for kvinder, set i forhold til personer med en mellemlang/lang uddannels¹. Herudover ses det, at personer med grundskoleuddannelsen, eller kort uddannelse, har flere indlæggelser grundet KOL; 63% flere for mænd og 57% flere for kvinder, såfremt disse sammenlignes med personer, der har opnået en mellemlang/lang uddannelse¹. I samme gruppe af personer med grundskoleuddannelse, og kort uddannelse, ses desuden en generel øget forekomst af alkoholise samt et generelt øget alkoholforbrug kontra baggrundsbefolkningen⁴. Det synes helt centralt at bemærke her, at et øget alkoholforbrug korrelerer med en øget incidens af KOL samt et generelt værre sygdomsforløb⁴. Hvorvidt alkohol har en direkte effekt på KOL er endnu ikke fuldt afklaret. Men som beskrevet nedenfor, har misbrug af alkohol særdeles mange sundhedsskadelige og samfundsmæssige omkostninger.

1.2 Alkohols sundhed-og samfundsmæssige omkostninger

Generelt koster alkoholforbrug og alkoholoverforbrug 13 mia. om året i sundhedsudgifter og tabt produktionsevne i DK⁴. Herudover har alkoholoverforbrug en lang række sundhedsskadelige effekter med øget risiko for udviklingen af flere sygdomme. Af de mest hyppige sygdomme relateret til alkoholoverforbrug kan nævnes hepatisk cirrhose, flere kræftformer, psykisk sygdom, øget mortalitet, pankreatitis etc.⁵ Det er i den forbindelse væsentligt at nævne, at man i DK har et generelt højt alkoholforbrug set i forhold til det gennemsnitlige forbrug internationalt. I 2016 drak hver dansker over 15 år gennemsnitligt 10.4 liter ren alkohol om året, hvor gennemsnittet på

internationalt plan er 6.4 liter ren alkohol kilde⁶. Ligesom hos KOL patienterne, ses også en social ulighed i alkoholoverforbrug i Danmark. Hos gruppen af personer med en kort uddannelse drikker 51% over risikogrænsen, hvorimod personer med en lang/mellemlang uddannelse drikker 26% over risikogrænsen⁴. Som tidligere nævnt ses der, at i gruppen af personer med en kort uddannelse, er der både øget incidens af KOL, ekstra indlæggelser relateret til KOL samt en øget andel, der drikker over risikogrænsen for alkohol. Alkohols påvirkning af sygdomsforløbet hos KOL-patienter, er der imidlertid ikke noget ensidigt svar på i litteraturen.

1.3 Litteraturens perspektiv på alkohols påvirkning af KOL

Alkohol menes at have en negativ effekt på lungefunktionen samt øger risikoen for udvikling af KOL^{7 8}. Hertil må det bemærkes, at der i et review fra 2012 af Mehta et. al.⁹ konkluderes, at indtag af alkohol øger risikoen for udvikling af pneumoni betydeligt, hvilket hos KOL-patienter øger risikoen for KOL-exacerbation. Dette fører beklageligvis ofte til indlæggelser og progression i sygdommen hos patienten¹⁰. I flere studier ses der dog også, at alkoholoverforbrug øger risikoen for 30-dags genindlæggelser efter en KOL-exacerbation og øger mortaliteten. Dette belyses bl.a. i et systematisk review og metaanalyse fra 2020 af Alqathen et. al.,¹¹ hvor der gennemgås i alt 14 studier. I 5 ud af 14 studier ses der en sammenhæng mellem alkoholoverforbrug og et øget antal genindlæggelser indenfor 30 dage, efter en indlæggelse med KOL-exacerbation.

En øget 30-dags genindlæggelsesrate i relation til alkoholoverforbrug, efter en indlæggelse med exacerbation, dokumenteres også i to kohortestudier fra 2018 og 2016 (Jacobs et. al. Og Singh et. al.)^{12,13} Udover at alkoholoverforbrug formentlig øger genindlæggelsesraten efter KOL-exacerbation, fremgår der i et studie af Tabak et. al. fra 2001,¹⁴ at der er et sammenhæng mellem alkoholoverforbrug og øget mortaliteten hos KOL-patienter. Studiet finder dog også sammenhæng mellem et moderat alkoholforbrug og en reduceret mortaliteten hos KOL-patienter. Dog ses det samtidigt i flere studier, at der ikke kan findes nogen sammenhæng mellem alkoholoverforbrug hos KOL-patienter, og en øget mortalitet eller øget 30-dags genindlæggelsesrate, efter indlæggelse med KOL som aktionsdiagnose.

I to prospektive kohortestudier fra 2008 og 2015, af henholdsvis Greene et. al.¹⁵ og Wetherbee et. al.,¹⁶ ses der ikke nogen sammenhæng mellem alkoholoverforbrug hos KOL-patienter og en øget 30-dagsgenindlæggelsesrate eller øget risiko for udvikling af KOL-exacerbation. Herudover finder Schooling et. al. i et større case-kontrol studie fra 2009, at alkoholoverforbrug muligvis reducerer

mortaliteten hos KOL-patienter¹⁷. Der ses altså modstridende fund i de relativt få studier der undersøger, hvorvidt alkoholoverforbrug påvirker KOL-patienters sygdomsforløb.

Der er således en række forhold, der gør det særligt relevant at undersøge nærmere, hvorvidt alkohol påvirker sygdomsforløbet hos KOL-patienter; (i) manglende konsensus i litteraturen om alkoholens indvirkninger på KOL-patienter, (ii) generelt højt alkoholforbrug i DK, men endog endnu højere forbrug hos personer med lav socioøkonomisk status (iii) og endelig øget forekomst af KOL og ekstraindlæggelser hos personer med et højt indtag af alkohol. Dette fører mig frem til at definere målet med nærværende studie: *Målet for dette studie vil være at undersøge hvorvidt alkoholoverforbrug hos KOL-patienter øger risikoen for genindlæggelser og mortalitet i forhold til personer der drikker indenfor sundhedsstyrelsens anbefalinger.*

2.0 Metode og design

I nedenstående vil et retrospektivt kohortestudie inkluderende KOL-patienter som er indlagt med KOL-exacerbation i perioden 2018 præsenteres.

2.1 Etisk godkendelse

Indhentning af data til dette studie er godkendt af Styrelsen for Patientsikkerhed med Sagsnr. 31-1521-34. Studiet er registreret under Regions Nordjyllands forskningsanmeldelse, 2020-103.

2.3 Studiepopulation

I dette studie gennemgås indlæggelsesjournaler fra indlagte KOL-patienter i Region Nordjylland fra hele 2018. Inklusionskriterierne for de KOL-patienter, der medtages i dette studie, er følgende: Første indlæggelse hvor KOL-exacerbation eller pneumoni indgår i udskrivelsesdiagnosen skal foregå i perioden 2018. En indlæggelse skal være på minimum 24 timer før det betegnes som en indlæggelse, samt der skal foreligge en indlæggelsesjournal på indlæggelsesdatoen. Herudover skal indlæggelsesjournalen indbefatte en alkoholanamnese. Patienterne skal være diagnosticeret med KOL eller diagnosticeres under indlæggelsen. Alle patienter, der ikke opfylder disse kriterier, ekskluderes i studiet. Ydermere ekskluderes patienter, der afgår ved døden under første indlæggelse.

Hvad angår de patienter, der inkluderes i studiet, gennemlæses første indlæggelsesjournal i 2018 og relevante data udtrækkes herfra. Herudover er det tilladt at udtrækkes data fra første patientgennemgang, epikrise fra den første indlæggelse i 2018 og parakliniske undersøgelser. Data, der udtrækkes med relevans for dette studie, omhandler primært patientens alkoholanamnese. Det registreres herunder, om patienten indtager over eller under sundhedsstyrelsens anbefalinger, som fastsættes således, at kvinder og mænd anbefales ikke at indtage over henholdsvis 7 og 14 genstande om ugen¹⁸. En genstand er defineret til at indbefatte 12 g alkohol¹⁸. Herudover registreres det hvorvidt patienten ingen alkohol indtager, hvor mange genstande der indtages om ugen eller om der decideret er tale om et alkoholmisbrug. Derudover registreres datoerne for alle genindlæggelser 12 måneder frem fra den dato, hvor første indlæggelse registreres. Er patienten afgået ved døden registreres denne dato også. Dør patienten under den første indlæggelse i 2018, noteres kun indlæggelsesdatoen og morsdatoen, og der udtrækkes ikke yderligere data vedrørende patienten. Der blev i alt udleveret personnumre for 1776 patienter fra perioden 2018, som menes at have været indlagt med en KOL-exacerbation eller pneumoni. Grundet dette studies begrænsede omfang og tildelte ressourcer, blev 325 af de 1776 patientjournaler anvendt.

2.4 Dataindsamling og software

Dataindsamlingen fra patientjournalerne foregik via det browserbaserede softwareprogram 'Research Electronic Data Capture (REDCap®)(Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA). I programmet blev der konstrueret et interface med mulighed for afkrydsning af relevante bokse ud fra patientens sundhedsdata. Dertil mulighed for indtastning af parakliniske værdier og medicinsk behandling under indlæggelsen (se figur 1 for eksempel). I nærværende studie vil der, som tidligere nævnt, kun tages udgangspunkt i alkoholanamnese, genindlæggelser og evt. morsdato.

De yderligere informationer om patienters sundhedstilstand, som registreres, vil, eller kan, blive brugt i andre studier end dette. Ved manglende relevant sundhedsdata i patientjournalen, blev det i REDCap registreret med betegnelsen "NA" (not applicable), som et udtryk for manglende data. Indtastningen af data i REDCap blev foretaget af et forskerhold på i alt 6 personer. Der blev udformet en protokol om korrekt indtastning i REDCap, som alle 6 forskere arbejdede ud fra. Herudover blev der lavet validering af de udførte indtastninger imellem forskerne, ved at krydstjekke indtastningen for nogle af de samme patienter. Der blev minimum krydstjekket 3 indtastninger per forsker. Herved kunne det identificeres og rettes, hvis forskerne

udtrak data forskelligt fra hinanden. Alle patientjournaler og sundhedsdata blev tilgået via softwareprogrammet Clinical Suite® vision 21.0.3.7 af DXC Technology Company USA, via regionens eller privat PC. Såfremt egen PC blev anvendt tilgås Clinical Suite gennem sikret netværk VPN. Personnumrene, som blev anvendt i studiet, blev udleveret på et Microsoft excel filformat, som udelukkende blev tilgået og gemt på regionens sikrede netværk. Alle personnumre blev tildelt et nummer, og disse numre blev herefter indsat i et Google Docs fildelingsdokument, som kunne tilgås, og rettes, af alle seks forskere udenom regionens netværk. Personnumrene var hermed pseudoanonymiserede og blev på den måde håndteret indenfor persondatalovens rammer. Der blev udført en struktureret litteratursøgning på relevante databaser, til indhentning af aktuel

Section	Item	Status
Tidligere/kendt med	Lungecancer	<input type="checkbox"/>
	Lymfom/leukæmi	<input type="checkbox"/>
	Cancer (alle øvrige)	<input type="checkbox"/>
	ALFI/ALFA	<input checked="" type="checkbox"/>
	DM1	<input type="checkbox"/>
	DM2	<input type="checkbox"/>
	Interstitiel lungesygdom (inkl. lungefibrose, sarkoidose og asbestose)	<input type="checkbox"/>
	Angst	<input checked="" type="checkbox"/>
	Depression	<input type="checkbox"/>
	Kronisk nyresvigt	<input type="checkbox"/>
Komorbiditeter	Gastric/duodenal ulcer (indenfor de sidste 5 år)	<input type="checkbox"/>
	Levercirrose	<input type="checkbox"/>
	Kronisk hjertesvigt	<input checked="" type="checkbox"/>
	Hjertekarsygdomme (herunder stabil angina og AKS)	<input type="checkbox"/>
	Stroke (ikke TCI)	<input type="checkbox"/>
	Astma	<input checked="" type="checkbox"/>
	Søvnapnø	<input type="checkbox"/>
KRAM	Aktiv ryger	<input type="checkbox"/>
	Tidligere ryger	<input type="checkbox"/>
	Aldrig røget	<input checked="" type="checkbox"/>
Rygestatus	* must provide value	
Akkumuleret pakkeår	* must provide value	0
Alkohol	* must provide value	
	Intet forbrug	<input checked="" type="checkbox"/>
	Under sundhedsstyrelsens anbefalinger (7/14)	<input type="checkbox"/>
Antal genstande	* must provide value	0
BMI	* must provide value	25.7
Iltbehandling	NIW /hvanc1	<input checked="" type="checkbox"/>

Figur 1.) Udsnit af REDCap interface, som blev brugt under dataindsamlingen til dette studie.

viden omkring alkohols påvirkning KOL. Se i øvrigt afsnit 8.0 Litteratursøgning, for yderligere uddybning.

3.0 Statistik

Til udførelse af den statistiske analyse blev softwareprogrammet "IBM SPSS Statistics" version 27, udviklet af IBM Corp.® USA, brugt på en privat PC. Al data bearbejdet i SPSS var naturligvis fuldt anonymiseret. Der blev udført binomial logistisk regression for at analysere, hvorvidt et alkoholoverforbrug er signifikant associeret med en øget mortalitetsrate, og 30-dags genindlæggelsesrate, kontra et forbrug indenfor sundhedsstyrelses anbefalinger. Der blev ligeledes justeret for alder, køn og antal komorbiditeter i populationen. Det blev undersøgt via et scatterplot om co-varianterne alder og antal komorbiditeter, havde en lineær sammenhæng med outcome, hvilket ikke kunne påvises i nogen af tilfældene. Da en lineær sammenhæng med co-varianterne og outcome er en forudsætning for en retvisende analyse, blev en relevant gruppering af både alder og antal genindlæggelser udført for at løse denne problematik (se tabel 1 for grupperingen). Til at analysere hvorvidt alkoholoverforbrug er signifikant associeret med et øget antal genindlæggelser i løbet af et år, blev der også anvendt binomial logistisk regression, hvor outcome, i form af antal genindlæggelser, blev inddelt i to kategorier som demonstreret i tabel 1. En p-værdi $< 0,05$ betragtes i alle analyser for at være statistisk signifikant.

Der udføres hypotesetestning med følgende nul-hypotese:

(H_0): Der er ingen association mellem alkoholoverforbrug og mortalitet, genindlæggelse indenfor 30 dage eller antallet af genindlæggelser.

Alternative-hypotese(H_1): Der er en association mellem alkoholoverforbrug og mortalitet, genindlæggelse indenfor 30 dage samt antallet af genindlæggelser.

$$H_0: O_1/O_2 = 1 \text{ versus } H_1 = 1 > O_1/O_2 > 1$$

O_1 = Odds kontrolgruppe

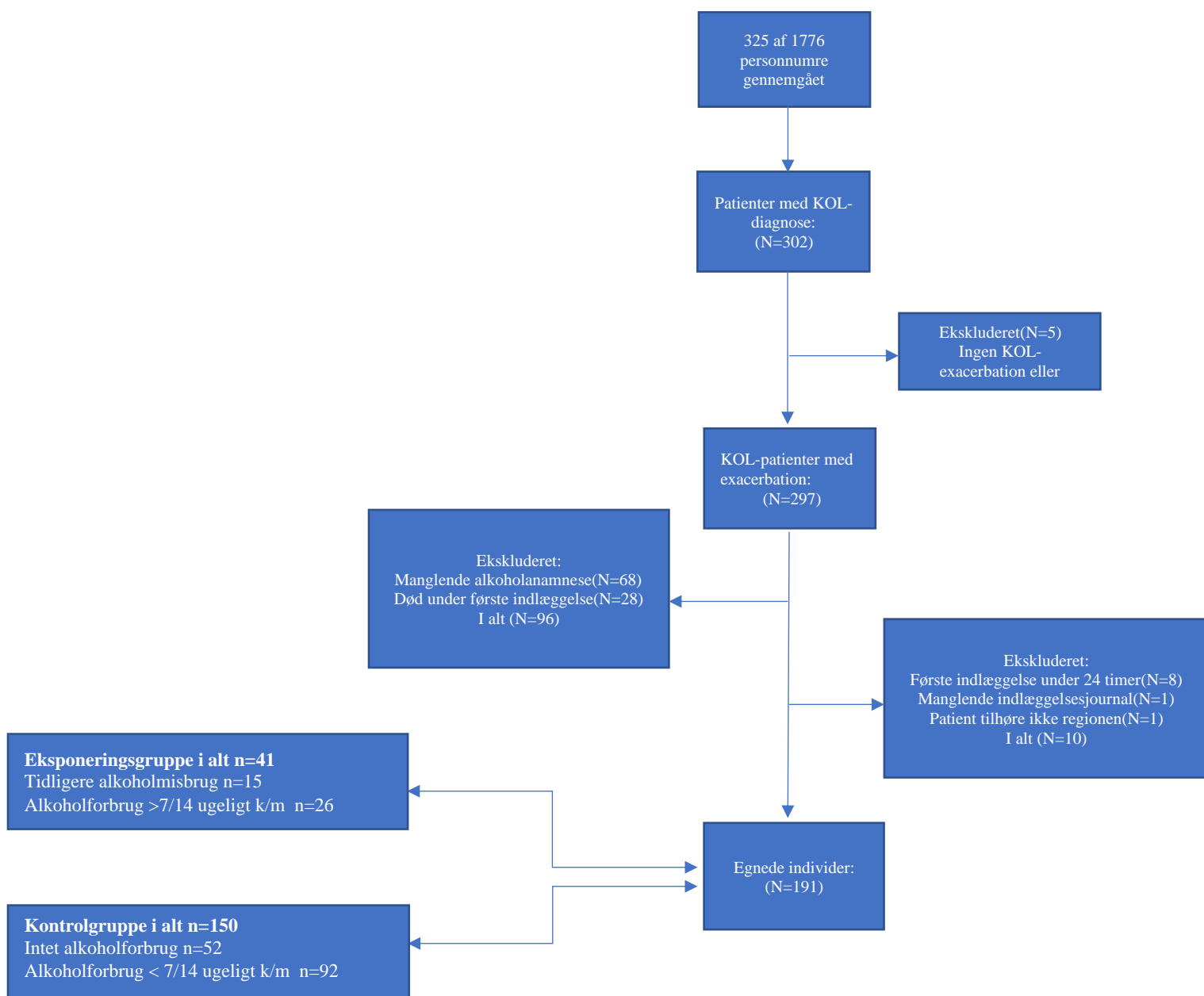
O_2 = Odds eksponeringsgruppen

Tabell. Tabellen viser grupperingen af relevante co-varianter og outcome'et "Antal genindlæggelser

	gruppe 1	gruppe 2	gruppe 3	Gruppe4
Outcome'et antal genindlæggelser	0-1	2-9		
co-varianten alder	47-60	61-70	71-80	81-94
co-varinaten komorbiditeter	0-1	2-9		

4.0 Resultater

Af 325 patienter kunne 191 patienter inkluderes i den endelige analyse. I nedestående figur 2 beskrives eksklusionsprocessen.



Figur 2) Flowchart over ekskluderingsprocessen af patienter til dette studie samt inddeling af kontrol-og eksponeringsgruppen. k/m= For kvinder og mænd.

4.1 Deskriptiv statistik

Ud af populationen på 191 individer, som placerer sig indenfor de tidligere nævnte in- og eksklusionskriterier, blev der identificeret to populationsgrupper med følgende karakteristika: Første gruppe (kontrolgruppen) på n=150, som bestod af individer, der enten intet alkoholforbrug havde, eller som holdte sig indenfor sundhedsstyrelsens anbefalinger på maksimalt 7 genstande for kvinder og 14 genstande for mænd om ugen. Den anden gruppe (eksponeringsgruppen) på 41 individer, som implicerer personer, der enten har et alkoholforbrug, der ligger over sundhedsstyrelsens anbefalinger, eller er kendt med et tidligere alkoholoverforbrug. I nedenstående tabel 2 præsenteres hele populationens og to gruppers værdier for alder, køn og antal komorbiditeter. Herudover ses p-værdier udregnet mellem eksponerings- og kontrolgruppen.

Tabel 2, visende den deskriptive statistik for hele populationen samt kontrol- og eksponeringsgruppen. Herunder relevante gennemsnit, standarddeviationer og spændvidder for co-varianterne alder og komorbiditeter. Herudover ses den antalsmæssige og procentmæssige fordeling af køn. Der ses desuden udregnede p-værdier for forskellen mellem eksponering- og kontrolgruppen. Der er anvendt uafhængig t-test til udregning af p-værdi for alder og antal komorbiditeter og X^2 -test til p-værdi for køn.

	Hele populationen(n=191)	Eksponeringsgruppen (n=41)	Kontrolgruppen (n=150)	p-værdier
Køn %mænd	48%	66%	43%	0,011
Alder (år) Gennemsnit(standarddeviation) [range]	74(10) [47-94]	68 (8,8)[50-87]	76 (9,7) [47-94]	0.001
Antal Komorbiditeter Gennemsnit(standarddeviation) [range]	1,3(1,6) [0-5]	1,2 (1) [0-5]	1,3 (1,2) [0-4]	0,61

4.2 Inferential statistik

I følgende afsnit gennemgås resultaterne af den binormiale regressionsanalyse der er foretaget med de forskellige outcome: mortalitetsrate, 30-dags genindlæggelsesrate og antal genindlæggelser over 12 måneder.

4.3 Binomial logistisk regressionsanalyse af mortalitetsraten over 12 måneder

12 måneders mortalitetsraten hos kontrolgruppen og eksponeringsgruppen lå på henholdsvis 32% (n=48) og 29% (n=12). I den logistiske regressionsanalyse blev der justeret for køn, alder og komorbiditeter. I nedenstående tabel 3 ses der, at der ikke blev fundet nogen signifikant association mellem alkoholoverforbrug og en øget mortalitetsrate i forhold til gruppen med et lavt eller intet alkoholforbrug $p=0,82$ (95%KI=0,382-2,09). Herudover kan ses i tabel 3, at der ingen signifikant association blev fundet mellem alder og mortalitetsraten i nogen af aldersgrupperne, hvor aldersgruppen (81-94 år) var referencen. Der kunne ligeledes ikke findes nogen signifikant association mellem køn og mortalitetsraten ($p=0,36$). Der blev kun fundet en signifikant association mellem mortalitetsraten og antallet af komorbiditeter, hvor et øget antal komorbiditeter er positivt korreleret med en øget mortalitetsrate ($p=0.009$).

Tabel 3, viser udregnede statistiske værdier for den logistisk regressionsanalyse, hvor outcom er sat til mortalitetsraten, og co-varianterne er alder, køn, antal komorbiditeter og de to alkoholgrupper. I parenteserne ses referencegruppen. Herudover fremgår relevante konfidensintervaller, signifikansniveau(p-værdier), odds ratio og Standardfejl.

Outcome: Mortalitetsrate	Standardfejl	Odds ratio	P-værdi	95% Konfidensintervaller	
				Lavere	Øvre
Alkohol kontrolgruppe (Eksponeringsgruppe reference)	0,433	0,893	0,795	0,382	2,09
Komorbiditeter 0-2 (komorbiditeter 3-5, reference)	0,416	0,33	0,009	0,15	0,76
Køn(mand) (kvinde reference)	0,33	0,74	0,36	0,86	1,4
Aldersgruppe(81-94) reference	-	-	0,49	-	-
Aldersgruppe(71-80)	0,4	0,59	0,18	0,27	1,3
Aldersgruppe(61-70)	0,48	0,5	0,2	0,21	1,4
Aldersgruppe(56-60)	0,61	0,56	0,34	0,17	1,85

4.4 Binormal logistisk regressionsanalyse af 30-dags genindlæggelsesraten

30-dags genindlæggelsesraten hos kontrolgruppen og eksponeringsgruppen lå på henholdsvis 26% (n=39) og 24% (n=10). I den logistiske regressions analyse blev der justret for køn, alder og komorbiditeter. Som det ses i nedestående tabel 4, blev der ikke fundet nogen signifikant association mellem et alkoholoverforbrug og en øget 30-dags genindlæggelsesrate i forhold til gruppen med et lavt eller intet alkoholforbrug $p=0,618$ (95%KI=0,51-3,08). Desuden bemærkes det i tabel 4, at der ingen signifikant association blev fundet mellem 30-dags genindlæggelsesraten og alder eller køn med p-værdier på henholdsvis ($p=0.135$) og ($p=0.076$). Der blev kun fundet en signifikant association mellem 30-dags genindlæggelsesraten og antallet af komorbiditeter med en p-værdi=0,033, hvor et øget antal komorbiditeter er positivt korreleret med 30-dags genindlæggelsesraten.

Tabel 4, viser udregnede statistiske værdier af den logistisk regressionsanalyse, hvor outcome er sat til 30-dags genindlæggelsesraten, og co-varianterne er alder, køn, antal komorbiditeter og de to alkoholgrupper. I parenteserne ses referencegruppen. Herudover fremgår relevante 95% konfidensintervaller, signifikansniveau (p-værdier), odds ratio og Standardfejl.

Outcome: 30-dags genindlæggelsesrate	Standardfejl	Odds ratio	p-værdi	95% Konfidensintervaller	
				Lavere	Øvre
Alkohol kontrolgruppe (Eksponeringsgruppe reference)	0,46	1,27	0,62	0,51	3,08
Komorbiditeter 0-2 (komorbiditeter 3-5, reference)	0,43	0,4	0,033	0,17	0,93
Køn(mand) (kvinde reference)	0,35	0,53	0,76	0,27	1,07
Aldersgruppe(81-94) Reference	-	-	0,49	-	-
Aldersgruppe(71-80)	0,45	1,96	0,135	0,812	4,7
Aldersgruppe(61-70)	0,53	1,75	0,29	0,62	4,9
Aldersgruppe(56-60)	0,68	1,3	0,7	0,34	4,9

4.5 Binormal logistisk regressionsanalyse af antal genindlæggelser over 12 måneder

Antallet af genindlæggelser blev, som tidligere nævnt, inddelt i to kategorier (0-1) og (2-9) genindlæggelser. Antallet af individer, der havde 2-9 genindlæggelser, lå i kontrolgruppen og eksponeringsgruppen på henholdsvis 39%(n=59) og 34%(n=14). I den logistiske regressionsanalyse blev der justeret for køn, alder og komorbiditeter.

Som det ses i nedstående tabel 5, blev der ikke fundet nogen signifikant association mellem et alkoholoverforbrug og et øget antal genindlæggelser over 12 måneder i forhold til gruppen med et lavt eller intet alkoholforbrug $p=0.745$ (95%KI=0,4-1,36). Desuden kan ses i tabel 5 at der ingen signifikant association blev fundet mellem et øget antal genindlæggelser over 12 måneder og alder, køn eller antal komorbiditeter med p-værdier på henholdsvis ($p=0.105$), ($p=0.325$) og ($p=0.257$)

Tabel 5, viser udregnede statistiske værdier for den logistiske regressionsanalyse, hvor outcome er sat til antal genindlæggelser over 12 måneder, og co-varianterne er alder, køn, antal komorbiditeter og de to alkoholgrupper. Herudover fremgår relevante 95% konfidensintervaller, odds ratio, signifikansniveau(p-værdier) og Standardfejl

Outcome: Antal indlæggelser på 12 måneder	Standardfejl	Odds ratio	Signifikansniveau	95% Konfidensintervaller	
				Lavere	Øvre
Alkohol kontrolgruppe (Eksponeringsgruppe reference)	0,41	1,14	0,75	0,4	1,36
Komorbiditeter 0-2 (komorbiditeter 3-5, reference)	0,41	0,63	0,26	0,28	1,4
Køn(mand) (kvinde reference)	0,31	0,73	0,32	0,4	1,36
Aldersgruppe(81-94) Referencegruppe	-	-	0,18	-	-
Aldersgruppe(71-80)	0,38	1,86	0,1	0,87	3,9
Aldersgruppe(61-70)	0,7	0,83	0,7	0,3	2,0
Aldersgruppe(56-60)	0,58	1,28	0,67	0,41	3,9

Da konfidensintervallerne for kontrolgruppen i alle tre overstående analyser indeholdt 1, så accepteres nul hypotesen, som er defineret som: (H_0): Der er ingen association mellem alkoholoverforbrug og mortalitet, genindlæggelse indenfor 30 dage eller antallet af genindlæggelser.

5.0 Diskussion

I dette studie kunne der ikke findes nogen signifikant association mellem alkoholoverforbrug og en øget risiko for hverken mortalitet, 30-dags genindlæggelse eller antallet af indlæggelser over 12 måneder. Der blev kun fundet en signifikant association mellem antallet af komorbiditeter og øget risiko for mortalitet inden for 12 måneder, og en øget risiko for genindlæggelse indenfor 30 dage, hvilket er forventeligt. Der blev ikke fundet noget signifikant association mellem alder og mortalitet, hvilket ikke er forventeligt.

5.1 Øger alkoholmisbrug risikoen for genindlæggelser hos KOL-patienter?

I dette studie fandt jeg ikke nogen sammenhæng mellem alkoholoverforbrug og antal genindlæggelser. I den eksisterende litteratur på området findes der imidlertid ikke noget entydigt svar på, hvordan alkohol påvirker sygdomsforløbet hos KOL-patienter. En overvægt af studier indikerer imidlertid en association mellem alkoholoverforbrug og en øget 30-dags genindlæggelsesrate efter en indlæggelse med KOL-exacerbation som aktionsdiagnose, om end dette ikke kunne påvises i nærværende studie.

Der bemærkes dog et interessant fund i et større retrospektivt kohorte studie fra 2017, af Jacobs et. al.¹⁹ Her undersøges en studiepopulation af 202.300 individer, som blev genindlagt indenfor 30 dage efter en indlæggelse med KOL-exacerbation. I modsætning til mit studie, finder Jacobs et. al. netop at alkoholmisbrug signifikant øger risikoen genindlæggelse indenfor 30 dage. Lignende fund gøres i to retrospektive studier af Singh et. al.¹³ og Simmering et.al.¹² med studiepopulationer på henholdsvis 135.498 og 292.425 individer. Både Singh. et. al. og Simmering et. al., finder ligeledes en signifikant association mellem alkoholmisbrug og en øget risiko for at blive genindlagt indenfor 30 dage efter en KOL-relateret indlæggelse. Resultaterne i de tre overstående studier er i den forstand modstridende med resultaterne i mit studie. Ligeledes er de tre studiers fund modstridende med hensyn til, at der i mit studie ikke kunne påvises en signifikant association mellem alkoholoverforbrug og et øget antal genindlæggelser over 12 måneder. Hertil kan det tillægges, at fundene i de tre studier underbygges yderligere, idet de tilmed indgår i et systematisk review og metaanalyse fra 2020 af Alqathen et. al.¹¹., hvor der gennemgås i alt 14 studier. I 6 af disse studier undersøges alkohols påvirkning af KOL, hvoraf 5 af studierne, i modsætning til mit studie, finder et sammenhæng mellem alkoholoverforbrug og et øget antal genindlæggelser indenfor 30 dage efter en indlæggelse med KOL-exacerbation. 1 ud af de 6 studier finder, ligesom mit studie, ingen sammenhæng på området. Fælles for de 6 studier, som indgår i metanalysen er, at de har relativt

store studiepopulationer og alle er retrospektive studier, som nærværende studie.

Studiepopulationen i dette studie er, som bekendt $n=191$, hvilket adskiller sig betydeligt for de fem nævnte studiers populationer. Udover størrelsen på studiepopulationerne, er en markant forskel på dette studie, og de seks andre studier, registreringen af alkohol(over)forbrug. I de seks studier registreres individerne ud fra, om de har et alkoholmisbrug eller ej. Dette gøres via "Elixhauser comorbidities index" som tager udgangspunkt i ICD-10 diagnosen for alkoholmisbrug (F10.1-F10.2). I ICD-10 bruges antallet af genstande om ugen ikke som et kriterie for at stille diagnosen "alkoholmisbrug." Her bruges udelukkende det mentale aspekt ved afhængighed til at stille diagnosen. Dette adskiller sig for de max. 7/14 genstande om ugen, for henholdsvis kvinder og mænd (k/m), som definerer et overforbrug af alkohol i dette studie.

Kriterierne for om et individ har et alkoholmisbrug eller ej, varierer altså betydeligt mellem mit studie og de seks andre studier, hvilket vanskeliggør at foretage direkte sammenligninger mellem studierne. *På den ene side*, kan det ikke vurderes, ud fra de seks studier som indgår i metanalysen, hvilken mængde alkohol individerne i studiepopulationerne som minimum indtager. Dette besværliggør at opstille en grænseværdi for, hvilke mængder alkohol, der muligvis vil udgøre en skadelig effekt på KOL-patienters sygdomsforløb. Yderligere stilles ICD-10-diagnosen ud fra den enkelte speciallæges vurdering, og diagnosen stilles herved ikke nødvendigvis ensartet fra speciallæge til speciallæge, hvilket kan behæfte data i de seks studier med en vis usikkerhed. *På den anden side*, kan det tænkes, at alkoholgrænsen i dette studie på max. 7/14 genstande ugentligt k/m, simpelthen er sat for lavt i forhold til de eventuelle negative effekter alkohol kan resultere i, og der derfor heller ikke ses nogen påvirkning af 30-dags genindlæggelsesraten eller antallet af genindlæggelser i dette studie. Dog blev lignende fund, som i dette studie, gjort i to prospektive kohortestudier af Wetherbee et. al.¹⁶ og Greene et. al.¹⁵ med studiepopulationer på henholdsvis $n=1082$ og $n=30.503$. Hverken Wetherbee eller Greene finder at alkoholoverforbrug øger risikoen for KOL-exacerbationer over en henholdsvis 1-årig og 3-årig periode. Både Wetherbee og Greene anvender grænser for et højt alkoholindtag, der ligger nær grænsen i nærværende studie. Her anvender Wetherbee (>60 genstande pr. måned) for høj alkoholindtag og Greene anvender et mere detaljeret pointsystem til at definere et højt alkoholforbrug. Hverken Wetherbee et. al. eller Greene et. al. finder altså, ligesom i mit studie, ikke nogen signifikant association mellem højt alkoholindtag og en øget risiko for genindlæggelse, herunder hverken inden for 12 måneder, 3 år eller 30 dage. Ud fra resultaterne i dette studie, var det kun antallet af komorbiditeter der var signifikant associeret med en øget 30-dags genindlæggelsesrate. Denne association blev dog ikke

fundet ved antallet af genindlæggelser over 12 måneder i mit studie. Alqathen et. al, finder ligesom i mit studie en association mellem komorbiditeter og en øget 30-genindlæggelsesrate efter indlæggelse med KOL-exacerbation. *På den ene side*, så indikere de sammenfaldende fund i nærværende studie og Alqathen et. al, at komorbiditeter hos KOL-patienter øger risikoen for genindlæggelse indenfor 30. *På den anden side*, så kunne der i mit studie ikke findes nogen association mellem komorbiditeter og antallet af genindlæggelser over 12 måneder, hvilket til dels er modstridende. Ud fra fundene i mit studie og eksisterende litteratur på området, kan der herved ikke uddrages noget utvetydigt svar på, om alkoholoverforbrug øger risikoen for at blive genindlagt for KOL-patienter. Forklaringen på at de fem studier, som implicerer Alqathen et. al., finder en sammenhæng mellem alkoholmisbrug og en øget risiko for genindlægger efter en KOL-exacerbation, kan skyldes, at diagnosen ”alkoholmisbrug” ud fra ICD-kriterierne i højere grad detektere sværere tilfælde af alkoholisme kontra dette studies grænser på over 7/14 genstande ugentligt k/m. Udover en øget 30-dags genindlæggelsesrate, finder Alqathen et. al også, at alkoholmisbrug er associeret med en øget mortalitetsrisiko hos KOL-patienter. I den eksisterende litteratur, inklusiv dette studie, kan denne association ikke vises, hvilket beskrives herunder.

5.2 Alkoholoverbrug og mortalitet hos KOL-patienter

I mit studie blev der ikke fundet noget signifikant association mellem et alkoholoverforbrug og en øget mortalitet indenfor 12 måneder. I tidligere litteratur på området, er der en overvægt af evidens for, at alkoholforbrug ikke har indvirkning på mortaliteten hos KOL-patienter. I et retrospektivt studie, af Tabak et. al. fra 2014¹⁴, undersøges alkohols påvirkning af 20-års mortalitetsraten hos KOL-patienter mellem 1970 og 1990. Studiet finder, via et spine-plot, en U-formet relation mellem alkoholindtag og mortalitet hos KOL-patienter. Hvor et let alkoholforbrug (≤ 3 genstande ugentligt) er relateret til en lavere mortalitet sammenlignet med individer, der enten intet alkoholforbrug har, eller indtager under en genstand ugentligt. Og et højt alkoholforbrug (> 9 genstande ugentligt) er relateret til en højere mortalitetsrisiko hos KOL-patienter sammenlignet med intet eller let alkoholforbrug (≤ 3 genstande ugentligt). Trods den U-formede relation af alkohol og mortalitet, finder Tabak et. al. ingen signifikant association for dette, hvilket netop svarer til fundene i mit studie. Herudover anvender Tabak et. al en konkret grænse for højt alkoholforbrug som ligger på (> 9 genstande ugentligt), hvilket tangerer tæt på grænsen for alkoholoverforbrug på over 7/14 genstande ugentligt i dette studie. Herved kan Tabak et. al. og mit studies resultaterne i høj grad sammenlignes og ikke nogen af studierne finder altså en signifikant association mellem alkoholoverforbrug og en øget mortalitetsrate over 12 måneder eller 20 år. Disse fund underbygges

i et større case-kontrol studie fra 2009 af Schooling et. al.¹⁷ I studiet finders der en signifikant association mellem et lejlighedsvist, moderat eller højt alkoholforbrug og en nedsat mortalitet hos KOL-patienter kontra KOL-patienter, der intet alkoholforbrug har. Alkoholindtagkategorierne i studiet er dog sat ud fra relativt lave alkoholemængder, hvor kategorien ”højt alkoholforbrug” eksempelvis er defineret som: ”Alkoholindtag mindst en gang om ugen, hvor der drikkes over to genstande for mænd og over en genstand for kvinder”. Den lave og upræcise grænse i studiet for alkoholoverforbrug kontra grænsen i mit studie besværliggør sammenligningen. Dog indikerer Schooling at alkohol i mindre mængder kan have en protektiv effekt på mortaliteten hos KOL-patienter kontra intet alkoholindtag. Herved finder Schooling et. al. heller ikke en sammenhæng mellem alkoholoverbrug og øget mortalitet ligesom i mit studie. Et lignende fund gøres også i et kohorte studie fra 2008 af Reilly et. al.²⁰, med en studiepopulation på 158.888 individer. I studiet blev der fundet en signifikant mindsket risiko for mortalitet ved indtag af alkohol hos mænd (n=83.5339), hvorimod kvinder (n=86.338) med KOL havde en signifikant øget mortalitetsrisiko ved indtag af alkohol. I mit studie udgjorde kvinderne i eksponeringsgruppen n=14(34%), hvilket differentier sig signifikant i forhold til andelen af kvinderne i kontrolgruppen n=85(57%). Udover forskellen i andel af kvinder i grupperne i mit studie, så medføre det lave antal kvinder i eksponeringsgruppen en betydeligt statistisk usikkerhed, hvor en eventuel forøget mortalitet hos kvinder ville være svær at påvise i resultaterne i nærværende studie. Reilly et. al. finder dog, at efter ekskludering af de første dødsfald indenfor 3 år i deres population, at alkoholindtag ikke længere er signifikant associeret med øget mortalitet hos kvinderne med KOL, hvilket stemmer overens med fundene i mit studie. I studiet af Reilly et. al. blev der kun set på, hvorvidt individerne indtog alkohol eller ej, hvor indtag af alkohol blev defineret som, indtag af alkohol mindst 12 gange om året. Denne definition har en meget bred spændvidde, som kan indeholde både et meget lavt alkoholindtag og et meget højt alkoholindtag, hvilket gør det svært præcist at sige noget om, i hvilke mængder alkohol har haft en evt. positiv eller negativt effekt på den givne studiepopulation.

Der kan herved ikke siges noget overordnet om, hvorvidt alkoholforbrug eller overforbrug øger risikoen for genindlæggelse eller mortalitet hos KOL-patienter, hvilket kan skyldes flere faktorer. Der mangler derfor stadig mere forskning på området, hvor mere kvantificerbare grænser for alkoholoverforbrug som i dette studie bør indgå. Udover overnævnte usikkerheder i den eksisterende litteratur, var dette studie også behæftet med visse faldgrupper i studiedesignet, som

kan have påvirket resultatudfaldet. Dette giver anledning til overvejelser omkring det aktuelle studiedesign.

5.3 Metodologiske overvejelser

I dette studie blev der anvendt klare og kvantificerbare grænser til at definere alkoholoverbrug. Dette er en væsentlig styrke i studiet, da dette giver konkrete mål for, hvornår en vis alkoholmængde giver et eventuelt negativt udslag i populations sundhedstilstand. Denne tydelige alkoholgrænse mangler i meget af den eksisterende litteratur på området, hvilket forhindrer at der kan laves klare retningslinjer for, hvilke alkoholmængder der evt. påvirker sygdomsforløbet hos KOL-patienter. Herudover har det i dette studie været muligt med relativt få ressourcer og tid at klarlægge sundhedstilstanden i en population med alkoholoverforbrug over en etårig periode. Dette havde ikke været muligt med andre studiedesigns samt det ville have resulteret i visse etiske problematikker i et evt. randomiseret studie.

Det er en begrænsning i dette studie, at eksponeringsgruppen er på $n=41$ ud af den fulde population på $n=191$. Den relativt lille population giver en vis statistisk usikkerhed, samt 15 ud af de 41 i eksponeringsgruppen var tidligere alkoholmisbrugere og herved umiddelbart ikke havde et overbrug ved første udlæggelse i 2018, hvilket kan have påvirket resultatet. Herudover blev alle individer, der døde under første indlæggelse ekskluderet i studiet ($n=28$). Disse individer ville have været relevante at medtage i studiets mortalitetsstatistik, samt det må antages, at individerne har udgjort en sårbar gruppe, hvor eventuelle alkoholikere også ofte indgår. Det er ydermere bemærkelsesværdigt, at der hos 68(23%) individer i dette studie ikke forefindes en alkoholanamnese i journalen. Dette giver anledning til en undren, da netop en alkoholanamnese må være af betydelig relevans, da der i nyere tid er øget fokus på KRAM-faktorene samt der siden 2014 har været en national indsats mod at nedsætte alkoholforbruget i DK²¹.

Herudover er en general usikkerhed i dette retrospektive studie samt andet litteratur på området, at registreringen af indtag af alkohol er forbundet med "recall bias". Det ses, at patienter har tendens til at undervurdere eller glemme, hvor meget alkohol de har indtaget over en uges forløb²². Herved fejlrapporerer patienter ofte om et mindre alkoholforbrug end de reelt har. Dette underbygges af et ældre litteratur review fra 1982, hvori flere studier viser betydelige usikkerheder ved selvrapportering af alkoholindtag²³.

Slutteligt kan det diskuteres, om grænsen for alkoholoverforbrug på max. 7/14 genstande ugentligt var fastsat korrekt i dette studie. Denne grænse er fastsat af Sundhedsstyrelsen ud fra, at indtag

under denne grænse er forbundet med minimale sundhedsrisici. Sundhedsstyrelsen har herudover fastsat en højrisikogrænse for alkoholforbrug på 14/21 ugeligt for henholdsvis kvinder og mænd, som er forbundet med høj risiko for udvikling af sygdomme relateret til alkohol¹⁸. Denne højrisikogrænse havde muligvis været mere relevant at anvende, idet eventuelle skadelige virkninger af alkohol formentlig ville have givet tydeligere udslag i studiepopulationen.

6.0 Konklusion

I dette retrospektive kohortestudie af KOL-patienter kunne der ikke påvises nogen signifikant association mellem alkoholoverforbrug og en øget mortalitet indenfor 12 måneder eller en øget 30-dags genindlæggelsesrate efter indlæggelse med KOL-exacerbation. Der kunne ligeledes ikke findes nogen signifikant association mellem alkoholoverforbrug og et øget antal genindlæggelser indenfor 12 måneder efter indlæggelse med KOL-exacerbation.

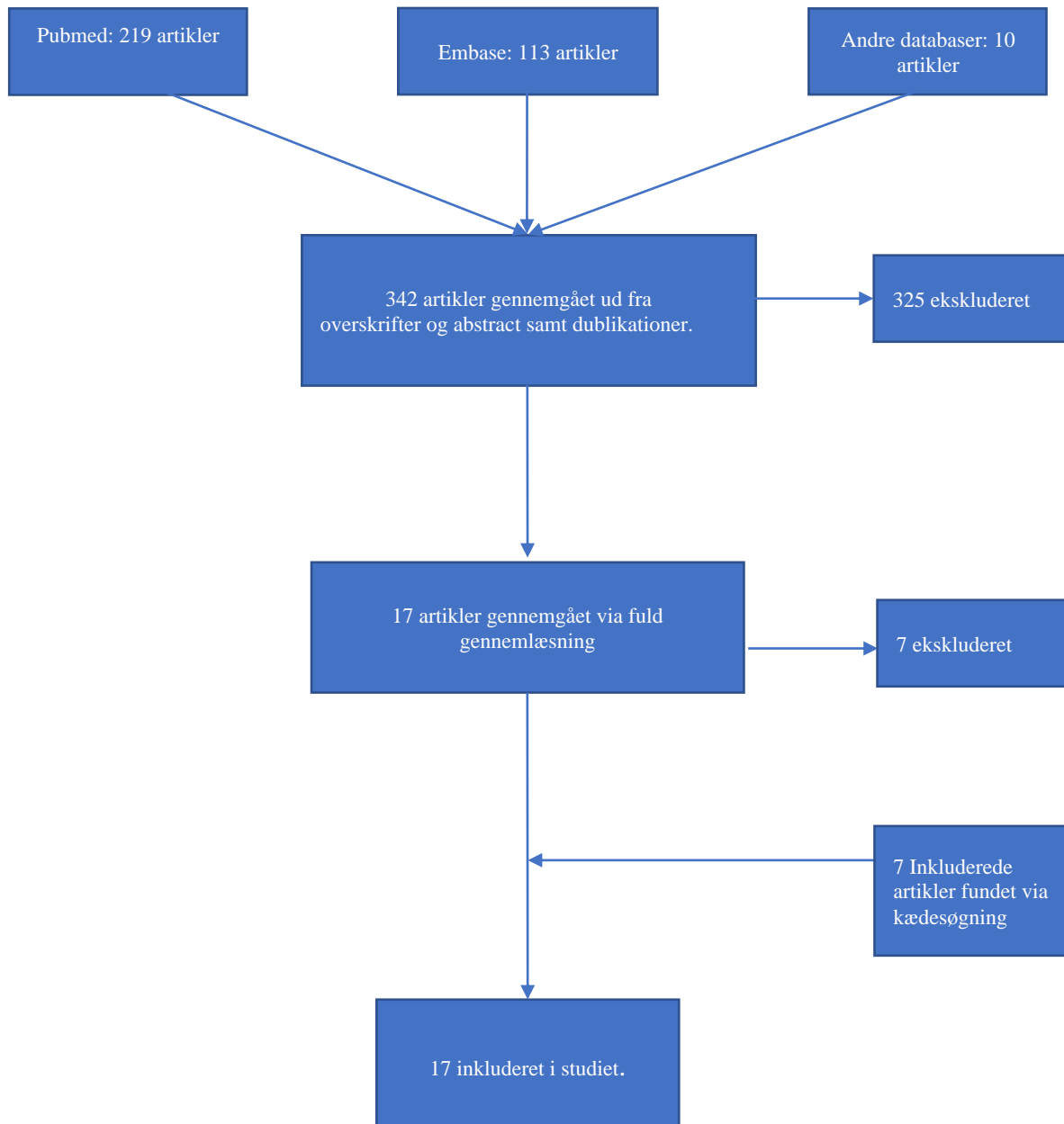
7.0 Referenceliste

1. Sygdomme, ■. *SYGDOMSBYRDEN I DANMARK*. (2015).
<https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/sygdomsbyrden-i-danmark---sygdomme>
2. WHO | Burden of COPD. *WHO* (2011).
<https://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>
3. Roberts, C. M., Stone, R. A., Lowe, D., Pursey, N. A. & Buckingham, R. J. Co-morbidities and 90 day outcomes in hospitalized COPD exacerbations. *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* **8**, 354–361 (2011).
4. *Sygdomsbyrden i Danmark, risikofaktor*. (2016).
<https://www.sst.dk/da/viden/ulighed-i-sundhed/sygdomsbyrden>
5. Rehm, J. *Alcohol Research & Health: Preventing Alcohol Abuse and Alcoholism—An Update*.
6. Alcohol, recorded per capita (15+) consumption (in litres of pure alcohol).
[https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/alcohol-recorded-per-capita-\(15-\)-consumption-\(in-litres-of-pure-alcohol\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/alcohol-recorded-per-capita-(15-)-consumption-(in-litres-of-pure-alcohol)).
7. Frantz, S., Wollmer, P., Dencker, M., Engström, G. & Nihlén, U. Associations between lung function and alcohol consumption - Assessed by both a questionnaire and a blood marker. *Respir. Med.* **108**, 114–121 (2014).
8. Kaphalia, L. & Calhoun, W. J. Alcoholic lung injury: Metabolic, biochemical and immunological aspects. *Toxicology Letters* vol. 222 171–179 (2013).
9. Mehta, A. J. & Guidot, D. M. Alcohol abuse, the alveolar macrophage and pneumonia. *Am. J. Med. Sci.* **343**, 244–247 (2012).
10. Donaldson, G. C., Seemungal, T. A. R. & Bhowmik, A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. doi:10.1136/thorax.57.10.847.
11. Alqahtani, J. S. *et al.* Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review* vol. 29 1–16 (2020).
12. Simmering, J. E., Polgreen, L. A., Comellas, A. P., Cavanaugh, J. E. & Polgreen, P. M. Identifying Patients With COPD at High Risk of Readmission. *Chronic Obstr. Pulm. Dis. J. COPD Found.* **3**, 729–738 (2016).
13. Singh, G., Zhang, W., Kuo, Y. F. & Sharma, G. Association of psychological disorders with 30-day readmission rates in patients with COPD. *Chest* **149**, 905–915 (2016).
14. Tabak, C. *et al.* Alcohol consumption in relation to 20-year COPD mortality and pulmonary function in middle-aged men from three European countries. *Epidemiology* **12**, 239–245 (2001).
15. Greene, C. C. *et al.* *The Association Between Alcohol Consumption and Risk of COPO Exacerbation in a Veteran Population**. www.chestjournal.

16. Wetherbee, E. E. *et al.* Self-reported alcohol intake and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective cohort study. *Int. J. COPD* **10**, 1363–1370 (2015).
17. Schooling, C. M. *et al.* Alcohol and cardio-respiratory deaths in Chinese: A population-based case-control study of 32,462 older Hong Kong adults. *BMC Public Health* **9**, (2009).
18. Udmeldinger om alkohol - Sundhedsstyrelsen.
<https://www.sst.dk/da/Viden/Alkohol/Alkoholforebyggelse/Sundhedsstyrelsens-udmeldinger-om-alkohol>.
19. Jacobs, D. M. *et al.* Early Hospital Readmissions after an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Nationwide Readmissions Database. *Ann Am Thorac Soc* **15**, 837–845 (2018).
20. Reilly, K. H. *et al.* Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease mortality in chinese adults. *Am. J. Epidemiol.* **167**, 998–1004 (2008).
21. *Sundere liv for alle Nationale mål for danskernes sundhed de næste 10 år.* (2014).
22. Ekholm, O. ORIGINAL COMMUNICATION Influence of the recall period on self-reported alcohol intake. *Eur. J. Clin. Nutr.* **58**, 60–63 (2004).
23. Midanik, L. *The Validity of Self-Reported Alcohol Consumption and Alcohol Problems: A Literature Review.* *British Journal of Addiction* vol. 77 (1982).

8.0 Litteratursøgning

7.1 Litteratursøgnings-flowchart



Figur 3, flowchart over in- og eksklusionsprocessen af litteratur i dette studie.

7.2 Litteratursøgningsprotokol

Tabel 11) Tabellen viser den anvendte kombination af de anvendte mesh- og emtree termer for henholdsvis Pubmed og Embase

Pubmed:	
(((alcohol[MeSH Terms])) OR (alcohol consumption[MeSH Terms])) OR (alcohol abuse[MeSH Terms])AND (copd[MeSH Terms])) AND (mortality)	206 artikler
((((alcohol[MeSH Terms])) OR (alcohol consumption[MeSH Terms])) OR (alcohol abuse[MeSH Terms])AND (copd[MeSH Terms]))) AND (hospital readmission) AND (risk factor[MeSH Terms])	13 artikler
Embase:	
('alcohol abuse'/exp OR 'alcohol consumption'/exp) AND 'chronic obstructive lung disease'/exp AND 'hospital readmission'/exp	87 artikler
('alcohol'/exp OR 'alcohol abuse'/exp OR 'alcohol consumption'/exp) AND 'chronic obstructive lung disease'/exp AND 'mortality'/exp AND 'lung function'/exp	26 artikler