

# Retningslinjer for behandling med Non-Invasiv Ventilation

**Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin**  
**Dansk Lungemedicinsk Selskab**  
September 2016



DANSK LUNGEMEDICINSK SELSKAB  
DANISH SOCIETY OF RESPIRATORY MEDICINE



DASAİM

Dansk Selskab  
for Anæstesiologi  
og Intensiv Medicin

## Forord

Nærværende guideline er en opdatering af den første rapport vedr. behandling med non-invasiv ventilation (NIV) ved kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL) i exacerbation fra 2006, der lagde grund for mange afdelingers implementering af NIV – både på lungemedicinske afdelinger og på intensive afdelinger. Der var i 2006 evidens for brug af NIV til exacerbation i KOL og denne evidens er siden styrket, NIV behandlingen er siden breddet ud fra intensiv afdelingerne og de lungemedicinske afdelinger til fælles akutmodtagelser. I de sidste år er fokus i mange studier flyttet fra den nu veletablerede NIV behandling til KOL i exacerbation til brug af NIV til andre patientgrupper. Arbejdsgruppen har derfor valgt at udvide retningslinjerne til også at inkludere behandlingen med NIV til andre tilstande.

Arbejdsgruppen har valgt at opdatere de stadig relevante kapitler i den gamle rapport, enkelte med meget få ændringer, forkortet hvor det synes relevant, slette nogle samt tilføjet nye kapitler omhandlende NIV til andre tilstande end KOL i exacerbation, medicinsk behandling under exacerbation og hjemme behandling med NIV.

Da der ikke er personsammenfald mellem den originale arbejdsgruppe og arbejdsgruppen, der er udpeget til denne opdatering, håber vi, at der er udvist den fornødne respekt for den første version i nærværende opdatering.

Arbejdsgruppen fra 2006

Fra Dansk Lungemedicinsk Selskab:

Ejvind Frausing Hansen, Philip Tønnesen, Henrik Andersen, Torben Seefeldt og Tina Brandt Sørensen.

Fra Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin:

Ole Nørregaard, Hans-Henrik Bülow, Michael Rasmussen og Morten Freundlich.

Opdateringsarbejdsgruppen 2015, nedsat primært fra Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin med repræsentation fra Dansk Lungemedicinsk Selskab:

Mikael Felding, Karsten Gadegaard, Thomas Hildebrandt, Mads Kristian Holten, Martin Ruben Jørgensen, Jacob Koefoed-Nielsen, Klaus Kristiansen, Kaare Lundstrøm, Sebastian Nyby, Charlotte Dahl Rossau, Olav Lilleholt Schjørring, Ingrid Titlestad og Thomas Mohr.

Anbefalinger er anført med evidensgrad og styrke A-D i henhold til den gældende internationale praksis på området (*tabel 1*).

**Tabel 1: Evidensniveauer og styrke af anbefalinger**

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse, systematisk oversigt Randomiseret, kontrolleret studie (RCT)	Ia Ib	A
Kontrolleret, ikke-randomiseret studie Kohorteundersøgelse Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)	IIa IIb	B
Casekontrolundersøgelse Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode) Beslutningsanalyse Deskriptiv undersøgelse	III	C
Mindre serier, oversigtsartikel Ekspertvurdering, ledende artikel	IV	D

## Indholdsfortegnelse

Resumé og anbefalinger.....	Side 5
Kapitel 1    Introduktion og patofysiologi ved exacerbation i KOL.....	Side 10
Kapitel 2    Dokumentation for effektiviteten af NIV.....	Side 12
Kapitel 3    Indikationer, kontraindikationer og bivirkninger.....	Side 13
Kapitel 4    Behandlingsalgoritme og monitorering af effekt.....	Side 15
Kapitel 5    NIV til ikke-KOL-relaterede tilstande.....	Side 17
Kapitel 6    Ventilationsformer og respiratorer til NIV.....	Side 30
Kapitel 7    Masker, ilttilførsel, fugtere og forstøvere.....	Side 33
Kapitel 8    Varighed af behandlingen.....	Side 36
Kapitel 9    Dimensionering af NIV-service og økonomi.....	Side 38
Kapitel 10   Etik og NIV.....	Side 42
Kapitel 11   Hjemmebehandling med NIV ved stabil KOL.....	Side 44
Kapitel 12   Medicinsk behandling af KOL i exacerbation.....	Side 46
Kapitel 13   Forslag til patientinformation.....	Side 48
Appendix    Forkortelser og begreber.....	Side 49
Referencer.....	Side 52

## Resumé og anbefalinger

I det følgende er arbejdsgruppens samlede anbefalinger samlet i kortfattet form – svarende til konklusionerne i hvert enkelt kapitel.

Der er klar evidens for brug af NIV til KOL i exacerbation, også ved eventuel pneumoni. Evidens for NIV på andre indikationer er ikke så stærk.

### NIV til KOL i exacerbation

Patienter indlagt med KOL-exacerbation og akut, hyperkapnisk respirationsinsufficiens med pH < 7,35 efter initial standardbehandling bør rutinemæssigt tilbydes NIV, med mindre der er medicinske kontraindikationer mod behandlingen (evidens Ia, styrke A).

Alle hospitaler som modtager patienter med akut exacerbation i KOL, bør hele døgnet kunne tilbyde NIV til de patienter der har behov herfor (evidens Ia, styrke A).

Virkingen af den igangsatte NIV-behandling skal evalueres efter ½ - 1 time og eventuelle alternative behandlinger overvejes (intubation, hvis der findes indikation herfor).

Valgmuligheder ved NIV behandlingssvigt bør være klarlagt før start på NIV-behandlingen.

Indikationer:

NIV betragtes som den primære behandling til patienter med KOL i exacerbation med hyperkapni og pH < 7,35 efter initial standardbehandling (evidens Ia, styrke A).

Kontraindikationer:

Er oftest relative og afhænger af alternativet til NIV hos den enkelte patient. De væsentligste kontraindikationer er truende eller manifesteret respirationsstop, manglende mulighed for masketilpasning, opkastninger/massive sekretproblemer, svær kredsløbsmæssig ustabilitet, bevidstløshed og manglende patient-kooperation (evidens IV, styrke D).

Ved mistanke om luftindblæsning i ventriklen bør anlæggelse af nasogastrisk sonde overvejes (evidens IV, styrke D).

### NIV på andre indikationer

**Astma:**

Såfremt NIV er tilgængeligt kan det benyttes hos patienter med astmaanfald som støtte til vanlig behandling – men det skal understreges at den vanlige behandling har første prioritet når det gælder prioritering af ressourcer til patienten. (evidens Ia, styrke A).

Hos patienter med akut astmaanfald med tegn til respiratorisk udtrætning, kan NIV ikke anbefales som alternativ til intubation grundet sparsom evidens.

**Kardiogent lungeødem:**

Hos patienter med kardiogent lungeødem med respiratorisk svigt er NIV velegnet til respiratorisk støtte, som ligeværdigt alternativ til CPAP (evidens Ia, styrke A).

**Pneumoni:**

Brugen af NIV til patienter med pneumoni af infektiøs årsag kan ikke anbefales, grundet høj frekvens af behandlingssvigt. Der er svag evidens for brugen, og veldokumenteret forhøjet mortalitet ved behandlingssvigt. (evidens Ib, styrke A).

Undtaget herfor er immunsupprimerede patienter samt patienter med KOL, hvor der er veldokumenteret effekt ved brug af NIV til behandling af exacerbation forårsaget af pneumoni. NIV til behandling af pneumoni hos patienter med kendt hjertesygdom kan forsøges, idet der ikke er påvist øget mortalitet ved udskydelse af eventuel intubation hos disse patienter. (evidens Ib, styrke A).

**ALI/ARDS:**

Brugen af NIV til patienter med ARDS/ALI kan generelt ikke anbefales grundet insufficient evidens – ved forsøg på dette anbefales tæt monitorering af patienten med henblik på tidlig erkendelse af behandlingssvigt samt intubation idet forsinket intubation er vist at øge mortaliteten (evidens Ib, styrke B).

Brugen af NIV som alternativ til intubation kan ikke anbefales grundet manglende/inkonklusiv evidens.

Ved overvejelser om brug af NIV til patienter med ARDS/ALI bør tillige have udløsende årsag til ARDS/ALI in mente, da denne i visse tilfælde vil kontraindicere brugen af NIV.

**Immunkompromitterede patienter:**

Hos immunkompromitterede patienter med insufficient repons på CPAP/fravalg af CPAP, der udvikler hypoxæmisk respiratorisk svigt, kan NIV bruges som primær respiratorisk støtte i forsøg på at undgå intubation omend med svag evidens. Der anbefales dog forsigtighed ved eventuelle co-mobiditeter hos patienten (evidens Ib, styrke A). Ny evidens indikerer endvidere at high-flow fugtet nasal ilt er en bedre non-invasiv behandlingsmodalitet end NIV til denne patientgruppe, hvorfor dette om muligt bør foretrækkes (evidens IIa, styrke B).

I erkendelse af at livsforlængende behandling ikke altid er hensigtsmæssig, tilrådes klar stillingtagen til intensiv terapi/NIV før eventuel opstart af NIV.

**Postoperativt lungesvigt:**

Hos patienter, hvor der vurderes risiko for respiratorisk insufficiens post-operativt kan profylaktisk NIV ikke anbefales (evidens Ib, styrke A).

Hos patienter, der udvikler respirationsinsufficiens efter operation uden for thorax, kan brugen af NIV generelt ikke anbefales på baggrund af manglende evidens.

Ved patienter opereret i thorax, der udvikler post-operativ respirationsinsufficiens kan NIV forsøges. Såfremt der ikke indtræffer bedring inden for en time efter opstart af NIV bør tilstanden revurderes med henblik på eventuel intubation (evidens Ib, styrke A).

### **Efterforløb af invasiv respiratorbehandling:**

#### **a. Tidlig ekstubation:**

Tidlig ekstubation og fortsat aftrapning af respiratorisk støtte på NIV reducerer mortalitet og indlæggelsesvarighed, dette primært hos KOL patienter - men grundet evidensens art og størrelse tilrådes forsigtighed (evidens Ia, styrke A).

#### **b. Ekstubationsstøtte:**

Der er gavnlig effekt af umiddelbar kontinuerlig eller intermitterende NIV som ekstubationsstøtte efter invasivt respiratorforløb hos selekterede patienter med øget risiko for fornyet respiratorisk svigt. Den gavnlige effekt synes mest udtalt hos patienter med kendt hyperkapnisk kronisk lungelidelse herunder KOL (evidens Ia, styrke A).

#### **c. Alternativ til re-intubation:**

Det kan ikke anbefales at bruge NIV i forsøg på at undgå reintubation ved fornyet respiratorisk svigt inden for 48 timer efter ekstubation på intensiv (evidens Ib, styrke A). En mulig undtagelse herfra kunne være hos patienter med KOL, men i så fald skal der grundet utilstrækkelig evidens udvises stor forsigtighed, især med ikke at forhale en eventuel reintubation unødigt (evidens IV styrke D).

### **Obesity-hypoventilations-syndromet:**

Natlig NIV kan bruges til patienter med obesity-hypoventilation-syndromet med forventning om gavnlig påvirkning af mortalitet ved fald i natlig  $\text{paCO}_2$  samt fald i hæmoglobin (evidens Ib, styrke B).

Natlig NIV er lige så effektivt som CPAP til behandling af Obesity-hypoventilation syndromet – men der findes ikke evidens for overlegenhed (evidens Ib, styrke A).

### **Restriktive tilstande:**

Brugen af NIV til patientpopulationer med både scoliose og neuromuskulære tilstande er vist at give subjektiv bedring og kan anvendes til dette (evidens IIa, styrke B).

Der er svag evidens for, at NIV til patienter med Duchennes muskeldystrofi og motorneurony sygdomme giver bedre livskvalitet samt livsforlængelse (evidens IIa, styrke B).

Der er evidens for, at NIV til patienter med amyotrofisk lateral sklerose giver bedre livskvalitet - hos patienter med ingen/mild bulbær påvirkning tillige livsforlængelse (evidens Ib, styrke A).

Ovenstående konklusioner vedrører natlig NIV i hjemmet.

Brugen af NIV til patienter med restriktive tilstande indlagt på intensiv kan ikke anbefales – den smule evidens der findes viser tendens til høj risiko for behandlingssvigt (evidens IIa, styrke B).

### **Cystisk fibrose:**

Effekten af NIV til patienter med cystisk fibrose er usikker, uanset om det drejer sig om enkelte sessioner i forbindelse med træning/mobilisering af luftvejssekret, eller længerevarende natlig intervention - hvorfor dette umiddelbart ikke kan anbefales (evidens Ia, styrke A).

**Do-not-intubate:**

Der er evidens for at NIV kan have en effekt hos do-not-intubate-patienter med KOL og/eller hjertesvigt. Hos øvrige patienter er effekten tvivlsom (evidens IIa, styrke B).

**Palliation:**

Den begrænsede evidens der aktuelt findes, indikerer at NIV er en mulig behandling for terminale patienter med dyspnø - dog udelukkende med henblik på lindring af ubehag, ikke som egentligt livsforlængende tiltag. Endvidere bør det gøres som del af et sammenhængende palliativt forløb på stamafdelingen. Umiddelbart findes overflyttelse af disse terminale patienter til intensiv ikke indiceret eller ønskelig. Effekten ses mest eklatant hos patienter med hyperkapni ved terapistart (evidens Ib, styrke A).

Man bør dertil erindre, at hos disse patienter er livsforlængende behandling ikke altid ønskelig.

**Respiratorer og udstyr**

Bi-level-trykstøtterespiratorer er simple at anvende og relativt billige. De har været anvendt i hovedparten af de kontrollerede undersøgelser af NIV og kan anbefales ved opsætning af en NIV-service (evidens III, styrke C).

Man bør anvende én type respirator i en afdeling der tilbyder NIV, af hensyn til uddannelse af personalet, og for at sikre personalets kendskab til og fortrolighed med udstyret (evidens IV, styrke D).

Et udvalg af masketyper og -størrelser bør være tilgængelige for at sikre minimum luftspild, maksimal patient komfort og optimal compliance (evidens II, styrke B).

Patienter med behov for stort ilttilskud – f.eks. mere end 15 liter O<sub>2</sub> tilført flowet fra NIV respiratoren – bør som regel behandles i intensivt regi (evidens III, styrke C).

Befugtning med originale fugtere bør anvendes ved NIV, såfremt udstyret giver mulighed herfor (evidens III, styrke C).

Forstøvning af bronkodilatorer kan anvendes under NIV efter sædvanlige principper, enten under pause i behandlingen, eller ved at indskyde et forstøversystem foran masken (evidens III, styrke C).

**Varighed af behandlingen**

I det første behandlingsdøgn bør patienten være så meget som muligt på NIV, dog med mulighed for pauser til fysioterapi, medicinindgift, måltider og lignende (evidens IIa, styrke B).

Positiv effekt af NIV bør ses i løbet af den første time (evidens Ia, styrke A), i modsat fald er risiko for behandlingssvigt høj - der tilrådes kontakt til intensiv-vagthavende med henblik på konferering af muligt skift af behandlingsstrategi fra non-invasiv til invasiv ventilation (evidens IIb, styrke B).

Samlet varighed af behandling bør ligge mellem 1 og 4 dage med mulighed for individuel variation (evidens IIb, styrke B).

Man bør anvende en standardiseret model for udtrækning af NIV (evidens Ib, styrke A).



### **Dimensionering af NIV-service og økonomi**

Et hospital med et befolkningsgrundlag på 250.000 personer og 1000 indlæggelser med KOL i exacerbation årligt, vil typisk skulle gennemføre ca. 110 behandlinger med NIV på årsbasis jævnfør de nuværende retningslinjer (evidens III, styrke C).

Ovenstående behandlingsbehov vil kunne honoreres i over 99 % af tiden med 5 NIV pladser, forudsat en gennemsnitlig behandlingsvarighed på max 4 døgn (evidens III, styrke C).

Udenlandske analyser af kost-effektiviteten ved NIV må vurderes med betydelige forbehold, og lokale analyser må lægges til grund for vurdering af økonomien i forbindelse med implementering af NIV (evidens IV, styrke D).

### **Etik og NIV**

Patientens ønske og forventning til behandling bør kendes så godt som muligt, inden man tilbyder NIV til terminale KOL-patienter (evidens IV, styrke D).

Alder per se er ikke en kontraindikation eller limiterende faktor for hvem der kan tilbydes NIV (evidens IV, styrke D).

Der bør lægges stor vægt på komorbiditet - specielt hvis der er flere – snarere end på KOL-sværhedsgrad, når man overvejer at tilbyde NIV (evidens II, styrke B).

Når og hvis en patient har overlevet en behandling med NIV, bør der ved udskrivning fra sygehuset tages stilling til om patienten på ny ønsker denne behandling ved eventuel genindlæggelse af KOL-relaterede årsager (evidens IV, styrke D).

Er der tvivl om man skal starte NIV hos en patient, hvor der ikke er indikation for intubation, bør behandlingen startes og evalueres løbende, da der er en del patienter, der overlever langvarigt udenfor hospitalet (evidens III, styrke C).

### **Hjemmebehandling med NIV til stabil KOL**

Permanent hjemmebehandling med NIV bør ikke påbegyndes umiddelbart efter en akut exacerbation af KOL, og patienter skal revurderes for vedvarende hyperkapni 2-6 uger efter udskrivelsen (evidens Ib, styrke A).

NIV bør overvejes hvis PaCO<sub>2</sub> er større end 7 kPa, eller når der er fundet indikation for hjemmeilt behandling (evidens Ib, styrke A).

Effektiv NIV bør dokumenteres ved natlig monitorering med kardiorespiratorisk monitorering inkl. transkutan CO<sub>2</sub> og ventilatoren bør justeres med henblik på at opnå en reduktion i PaCO<sub>2</sub> på 20 % fra værdien under spontan ventilation i vågen tilstand inden behandlingstart (evidens Ib, styrke A).

Sammenfattende kan anføres at effektiv hjemmebehandling med NIV forbedrer overlevelse og livskvalitet, hvis arteriel CO<sub>2</sub> reduceres.

## Kapitel 1. Introduktion og patofysiologi ved exacerbation i KOL

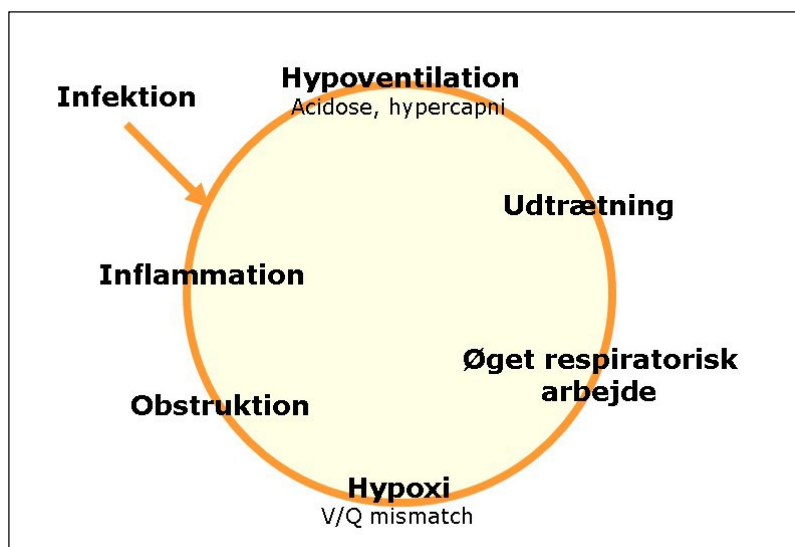
KOL er globalt en hyppig lidelse og KOL er den 4. hyppigste dødsårsag. Med baggrund i store befolkningsundersøgelser skønnes at ca. 400.000 personer i Danmark har sygdommen, hvoraf 40.000 - 60.000 har KOL i svær eller meget svær grad. Årligt indlægges ca. 25.000 patienter på hospitalet med akut exacerbation i deres KOL. Et ukendt antal behandles for akut exacerbation hos deres egen praktiserende læge. Der dør årligt ca. 3700 patienter i Danmark direkte af KOL og ca. 2200 med KOL som medvirkende årsag. En økonomisk opgørelse fra 2006 viste at ca. 10 % af de samlede sundhedsudgifter i Danmark dengang blev brugt til behandling af KOL. Hertil kommer 700 mio. kr. til medicin udgifter samt indirekte udgifter og tab af leveår m.m.<sup>1,2</sup>.

I en dansk opgørelse fra 2003 af 300 konsekutive hospitalskrævende KOL-exacerbationer fandtes en mortalitet under indlæggelse på 9 % og en 1-års mortalitet på 36 %. Selv om mortaliteten var høj, var patienterne relativt velfungerende med en gennemsnitsalder på 71 år og 89 % klarede sig fortsat i egen bolig. Hovedparten var ophørt med rygning (63 %) og kun en mindre del havde hjemmeilt (16 %)<sup>3</sup>. Såfremt KOL exacerbationen er forbundet med akut respirationsinsufficiens (ARI) er mortaliteten betydeligt højere. I en selekteret population, som indgik i en randomiseret undersøgelse af NIV, var mortaliteten under indlæggelse 20 % hos den gruppe som havde pH < 7,35 og som modtog standardbehandling<sup>4</sup>.

Der er nu klar evidens for at denne høje mortalitet reduceres, hvis patienterne tilbydes NIV<sup>5</sup>, om end mortaliteten stadig på lang sigt er høj. Et nyligt dansk studie med 253 patienter (gennemsnitsalder 72 år) viser dog fortsat høj mortalitet (alle årsager) hos patienter, der modtager NIV på baggrund af exacerbation i KOL, idet 30-dages-mortaliteten var 29 % og 5 årsoverlevelsen kun 24 %<sup>6</sup>.

Patofysiologien ved KOL-exacerbationen kan illustreres som vist i *figur 1*, med en udløsende faktor (f.eks. infektion), der iværksætter en kaskade bestående af inflammation, luftvejsobstruktion, hypoksi, øget vejtrækningsarbejde, udtrætning og hypoventilation. Årsagssammenhænge og interaktioner mellem kaskadens elementer er dårligt belyst, men kaskadens slutstadium er den alveolære hypoventilation, ledsaget af acidose og hyperkapni, med deraf følgende multi-organ-påvirkning og høj risiko for død.

**Figur 1. Patofysiologi ved KOL-exacerbation**



Standardbehandlingen af KOL- exacerbationen retter sig mod de første trin i kaskaden: inflammation, obstruktion og hypoksi samt evt. mod en tilgrundliggende bakteriel infektion. Ved lette til moderate exacerbationer vil denne behandling ofte være sufficient og forhindre yderligere progression. I nogle tilfælde vil kaskaden imidlertid fortsætte, betinget af sværere grundsygdom, ringere respons på den farmakologiske behandling, eller forsinket iværksættelse af denne behandling. I disse situationer må man overveje en behandling der sætter ind overfor de øvrige elementer i kaskaden: det øgede respiratoriske arbejde, udtrætningen og den alveolære hypoventilation. Principielt findes der her to muligheder: konventionel respiratorbehandling eller NIV. Begge ventilationsformer anvendes aktuelt i Danmark ved KOL- exacerbationer ledsaget af ARI, men på varierende indikation, med varierende setup og ikke mindst med varierende tilgængelighed af behandlingen.

NIV er sammenlignet med konventionel respiratorbehandling mindre traumatisk for patienten, den er forbundet med færre komplikationer, og der er klar evidens for behandling med NIV til exacerbation i KOL<sup>5</sup>, hvor der er betydelig reduktion i mortalitet og mindsket behov for intubation og invasiv respiratorbehandling. Dette gælder specielt, hvis NIV initieres tidligt i forløbet af exacerbationen.

Nærværende opdaterede retningslinjer gælder hospitalsbehandling til patienter med akut exacerbation af KOL og på baggrund af mange studier af brug af NIV til andre typer af ARI søges også at give anbefalinger ved brugen af NIV til ikke-KOL-relaterede tilstande. NIV er i denne retningslinje defineret som maskeventilation med et højere luftvejstryk under inspiration end under eksspiration (Bi-level positive airway pressure) i modsætning til continuous positive airway pressure (CPAP), hvor der appliceres et konstant tryk, der er ens i in- og ekspirationsfasen.

## Kapitel 2. Dokumentation for effektiviteten af NIV

Der foreligger for nuværende solid evidens for anvendelsen NIV til behandling af KOL i exacerbation. Langt de fleste randomiserede kontrollerede studier er gennemført for 15-20 år siden<sup>4,7</sup> og en håndfuld gennemarbejdede metaanalyser har efterfølgende konsolideret NIV som en hjørnesten i behandlingen af KOL i exacerbation.

Seneste Cochrane review<sup>5</sup> er fra 2004, revideret i 2009 uden væsentlige tilføjelser. Heri samles 14 randomiserede kontrollerede studier med samlet 758 patienter. Alle sammenligner NIV+vanlig medicinsk behandling vs. vanlig medicinsk behandling.

NIV resulterer i nedsat mortalitet (RR 0.52; 95% CI 0.35-0.76). Number needed to treat (NNT) = 10

Mortaliteten var desuden reduceret i begge pH-sub-populationer der inddeler de inkluderede patienter i to grupper i relation til indlæggelses-pH, henholdsvis: pH < 7,30 og pH =7,30-7,35. Der findes i øvrigt ikke signifikant forskel i behandlingseffekten af NIV i de to sub-populationer.

Metaanalysen fandt desuden reduceret risiko for behov for intubation (RR 0.41; 95%CI 0.33 - 0.53) NNT = 4 samt en reduktion i antallet af indlæggelsesdage (weight mean difference -3.24 dage; 95%CI -4.42 - -2.06)

Ovenstående fund er i store træk i overensstemmelse med tidligere metaanalyser gennemført med færre studier og mindre populationer hhv. 506<sup>8</sup>, 523<sup>9</sup> og 654<sup>10</sup> patienter.

Med baggrund i ovenstående har den primære fokus de senere år været rettet mod studier gennemført med det formål at vurdere effekten af anvendelsen af NIV til behandling af en række andre tilstande, herunder behandling af astma, kardiogent lungeødem, ARDS/ALI, pneumoni, restriktive tilstande, cystisk fibrose samt anvendelsen af NIV som ekstubationstøtte. En detaljeret gennemgang af ovenstående indikationer følger i kapitel 5.

### Anbefalinger:

Patienter indlagt med KOL-exacerbation og akut, hyperkapnisk respirationsinsufficiens med pH < 7,35 efter initial standardbehandling bør rutinemæssigt tilbydes NIV, med mindre der er medicinske kontraindikationer mod behandlingen (evidens Ia, styrke A).

Alle hospitaler som modtager patienter med akut exacerbation i KOL, bør hele døgnet kunne tilbyde NIV til de patienter der har behov herfor (evidens Ia, styrke A).

## Kapitel 3. Indikationer, kontraindikationer og bivirkninger

### 3.1 Indikationer

De mest overbevisende NIV-data foreligger jf. kapitel 2 utvivlsomt hos patienter med KOL i exacerbation. Girou et al. sammenlignede NIV-behandling med endotracheal intubation og fandt en mindre risiko for nosokomielle infektioner, kortere intensivindlæggelse og lavere mortalitet i NIV-gruppen<sup>11</sup>. Desuden er behovet for sedation og analgesi mindre, hvilket gør weaning-processen lettere<sup>12</sup>.

Således synes fordelene ved NIV belyst i relation til standard medicinsk behandling og i relation til invasiv ventilation med intubation. Alligevel kan indikationer og kontraindikationer for NIV kun i begrænset omfang blive evidensbaseret, da der aktuelt ikke foreligger systematiske undersøgelser hvor forskellige sæt af inklusionskriterier er testet i et kontrolleret forsøg. Om end belejligt, kan en specifik grænseværdi for f.eks. pH,  $P_aCO_2$  eller  $P_aO_2$  således ikke identificeres, og at forestille sig en "cut-off"-værdi der dækker alle patientgrupper og typer af ARI synes ikke realistisk.

Afhængig af sværhedsgraden anslås det at 80-90 % af patienterne i kategorien mild - moderat KOL, svarende til en pH mellem 7,25 og 7,35, kan behandles med NIV. For patienter med svær KOL, pH < 7,25, falder succesraten til 48 %<sup>13</sup>, og derfor er diskussionen om behandlingsniveau vigtig inden opstart af NIV.

Patienter der præsenterer en arteriel blodgasanalyse (ABG) med en pH < 7,35 og en  $PaCO_2$  > 6,0 kPa har med stor sandsynlighed en akut inkomensation af den respiratoriske pumpe, og dermed et behov for mekanisk aflastning. Da patienter ofte responderer på den initiale medicinske standardbehandling, er det en generel forudsætning for NIV at standardbehandling først er forsøgt, og at de fysiologiske og parakliniske mål der indgår i beslutningen om NIV-behandling er målt efter f.eks. 1 times standardbehandling (dog kortere tid, såfremt patientens tilstand forværres).

### 3.2 Kontraindikationer:

Det skal bemærkes at de fleste kontraindikationer, såvel de absolutte som de relative, primært er eksklusionskriterier i de kontrollerede forsøg, hvorfor det rettelig er mere korrekt at angive at NIV ikke har dokumenteret effekt i de pågældende situationer.

Absolutte kontraindikationer	Relative kontraindikationer
Respirationsstop. Manglende maskeaccept/tilpasning.	Koma Ansigtstraumer Ustabil hæmodynamik Luftvejsobstruktion, herunder a) Blødning b) Sekret c) Opkast Agitation Graviditet

Manglende compliance er en af de hyppigste årsager til at NIV ikke kan gennemføres, og

hos enkelte patienter med hyppige indlæggelser og et forudset behov for NIV, kan det være hensigtsmæssigt at drøfte behandlingen og evt. indøve teknikken under elektive omstændigheder.

I takt med den øgede erfaring med brugen af NIV ved akutte exacerbationer hos KOL-patienter, er der også sket en udvidelse af indikationsområdet. Der er således kun ganske få absolutte kontraindikationer, og en del af de tilstande som man tidligere betragtede som kontraindikationer, betragtes nu i højere grad som tilstande hvor NIV endnu ikke er systematisk afprøvet.

Til trods for at de ikke udgør egentlige kontraindikationer, er visse faktorer forbundet med en forøget risiko for behandlingssvigt. Disse omfatter høj APACHE-score (komorbiditet), røntgenverificeret pneumoni, massive sekretmængder, dårlig ernæringsstatus bevidsthedssvækkelse<sup>14</sup> og alder<sup>15</sup>.

### 3.3 Bivirkninger:

Betydelige bivirkninger ved NIV-behandling omfatter maskeintolerans, som er angivet som årsag til behandlingssvigt hos 14 % af patienterne<sup>8</sup> samt hudlæsioner svarende til masken som rapporteres hos 2 % af patienterne med brug af total-face-maske<sup>16</sup>, 20 % af patienterne med full-face-maske (nasal-oral)<sup>16</sup> og 20-50 % af patienterne med nasale masker<sup>17,18</sup>.

Ventrikeldistension og aspiration hos hhv. 1-2 og < 1% af patienterne. Luftindblæsning i ventriklen er sjældent, men potentielt alvorligt og abdominalt compartment-syndrom er tilstødt på baggrund af dette<sup>19</sup>. Ved mistanke om luftindblæsning i ventriklen, specielt ved brug af højt inspiratory peak airway pressure (IPAP), bør nasogastrisk sonde overvejes.

### Anbefalinger:

#### Indikation:

NIV betragtes som den primære behandling til patienter med KOL i exacerbation med hyperkapni og pH < 7,35 efter initial standardbehandling (evidens Ia, styrke A).

#### Kontraindikationer:

Er oftest relative og afhænger af alternativet til NIV hos den enkelte patient. De væsentligste kontraindikationer er truende eller manifest respirationsstop, manglende mulighed for masketilpasning, opkastninger/massive sekretproblemer, svær kredsløbsmæssig ustabilitet, bevidstløshed og manglende patient-kooperation (evidens IV, styrke D).

Ved mistanke om luftindblæsning i ventriklen bør anlæggelse af nasogastrisk sonde overvejes (evidens IV, styrke D)

## Kapitel 4. Behandlingsalgoritme og monitorering af effekt

Det kan være hensigtsmæssigt at anvende en protokol for opstart af NIV omfattende de initiale indstillinger af respiratoren samt forslag til justeringer afhængigt af problemstilling. Et forslag til behandlingsalgoritme for opstart af NIV på sengeafdelinger er vist herunder<sup>20</sup>.

### **Behandlingsalgoritme for opstart NIV på sengeafdelinger**

Første og andet kriterium samt ét af de tre øvrige kriterier skal være opfyldt før opstart af NIV

1. pH < 7,35
2. PaCO<sub>2</sub> > 6,0 kPa
3. Forværring af dyspnø
4. Respirationsfrekvens > 25
5. PaO<sub>2</sub> < 7 kPa uden O<sub>2</sub>-tilskud

#### **Forslag til start-indstillinger:**

IPAP:	12 cm H <sub>2</sub> O (øges med 3-5 cm H <sub>2</sub> O til 20 cm H <sub>2</sub> O indenfor den første halve time)
EPAP/PEEP:	4 cm H <sub>2</sub> O (kan øges til max. 7-8 cm H <sub>2</sub> O)
IPAP/PEEP differens	> 7 cm H <sub>2</sub> O
Backup frekvens:	15
I:E Ratio:	1:3 (hvis I:E ratio kan indstilles)
Saturation:	Tilstræb 88-93 %

Der bør tages stilling til konsekvens af evt. behandlingssvigt før opstart NIV.

Der tilrådes forsigtighed ved patienter med Glasgow coma scale (GCS) score < 8, radiologiske tegn til bullae og/eller pneumothorax samt hypotension.

Vurderingen af evt. indikation for NIV skal normalt først foretages efter ca. 1 times standardbehandling, vurderingen kan dog fremskyndes, såfremt patientens tilstand forværres under standardbehandlingen - det centrale er graden af ARI, bedømt ud fra ABG. Ved pH < 7,35 og PaCO<sub>2</sub> > 6 kPa har patienten med stor sandsynlighed ARI og opfylder kriterierne for NIV, såfremt der er supplerende tegn på respiratorisk påvirkning (kriterier 3-5). Efter information af patienten og dennes accept af NIV, opstartes behandling med de indstillinger der er angivet i algoritmen. For expiratory peak airway pressure (EPAP) og IPAP er også angivet hvilket interval man kan bevæge sig i. Som tommelfingerregel bør man tilstræbe at opnå et tidalvolumen på omkring 5-6 ml/kg legemsvægt eller minutvolumen på 1 liter/10 kg legemsvægt. Oplysninger om tidalvolumen/minutvolumen er ikke tilgængelig på alle NIV-respiratorer. De fleste NIV-respiratorer kan indstilles højere i både EPAP og IPAP, men hvis patienten kræver så ekstreme indstillinger, bør overvejes hvorvidt behandlingen skal foregå i intensivt regi.

**Monitorering af behandlingseffekt:**

- Kan patient samarbejde med maskine
- Ændring af dyspnø
- Ændring af respirationsfrekvens
- Ændring af hjerterefrekvens
- Ændring CNS status
- Sufficient saturation – og ændring af denne efter NIV-opstart
- ABG senest efter en time og igen efter 4 timer – hyppigere ved tegn til forværring af tilstand

Ovenfor er angivet hvilke parametre man bør observere under igangværende behandling. Kliniske observationer og blodgasmålinger er centrale og kan ikke erstatte hinanden. ABG bør gentages senest efter 1 times behandling og sammenlignes med udgangsværdien.

Patienter med exacerbation af KOL kan på grund af dette samt forværring af eksisterende hypoxi udvikle rytmeforstyrrelser - af denne årsag bør EKG tages ved opstart NIV, samt x1/døgn

Vi anbefaler at man som minimum foretager ABG efter 1 og 4 timer samt ved afslutning af NIV - slutmålingen skal ikke kun tjene som dokumentation af effekten, men også for at have en basisværdi med henblik på bedømmelse af evt. fremtidig ARI.

Kontinuerlig saturationsmåling bør anvendes under behandling med NIV.

**Typiske problemer og forslag til løsning**

Anstrengt eller uregelmæssig vejrtrækning. Meget vekslende minutvolumina	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Forsøg øget IPAP</li><li>2. Forsøg øget EPAP</li><li>3. Hvis muligt, juster triggerfølsomhed</li><li>4. Ved høj back-up-frekvens, reducér denne</li><li>5. Inspirationstid for lang/kort – verificér I:E ratio er 1:3</li></ol>
Vedvarende hypoxi	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Øg FiO<sub>2</sub></li><li>2. Øg EPAP, 1 cm H<sub>2</sub>O af gangen</li></ol>
Stigende PaCO <sub>2</sub> For lavt minutvolumen	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Øg IPAP, 1-2 cm H<sub>2</sub>O ad gangen</li><li>2. Reducér EPAP, ½ - 2 cm H<sub>2</sub>O kan øge tidalvolumen</li></ol>

Ved persisterende problemer trods ovenstående tiltag bør patienten konfereres med ITA-vagthavende med henblik på revurdering af behandlingsplanen. Ved manglende subjektivt eller objektiv bedring i løbet af de første 1 – 2 timer med NIV bør ITA-vagthavende ligeledes kontaktes med henblik på konferering og evt. ændring af behandlingsplanen.



## Kapitel 5. NIV til ikke-KOL-relaterede tilstande

### 5.1. Akut respiratorisk svigt, ikke-KOL-relateret

Det akutte respiratoriske svigt kan opstå af flere forskellige årsager – og som følge heraf kan egnetheden af NIV variere.

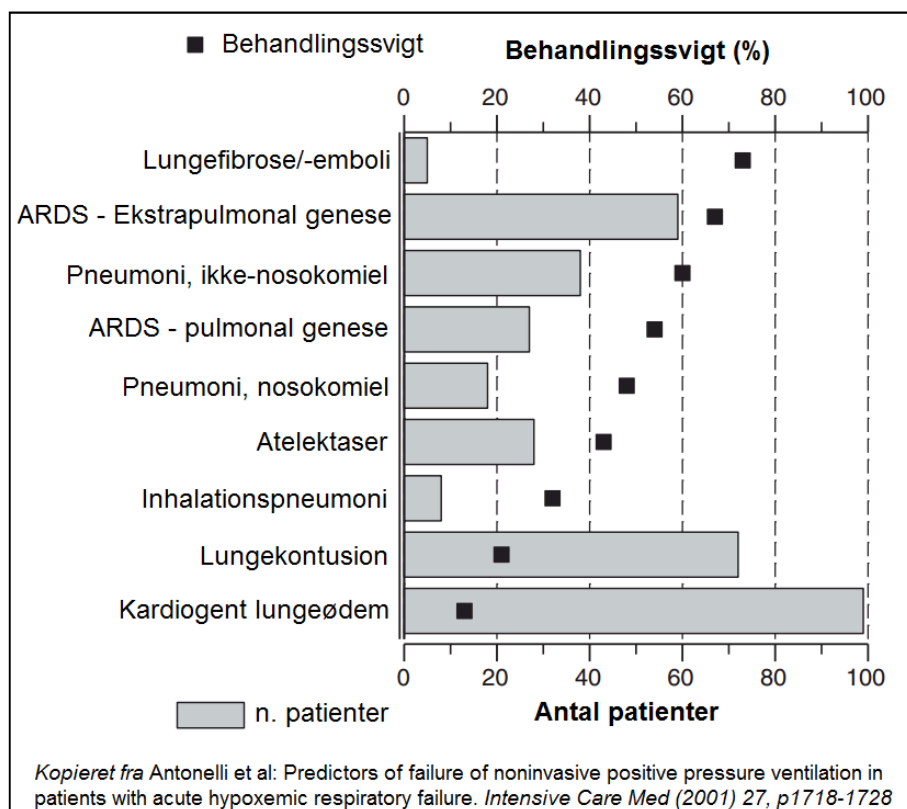
- a. Astma
  - b. Kardiogent lungeødem
  - c. Pneumoni
  - d. ALI/ARDS
  - e. Immunkompromitterede
  - f. Post-operativt lungesvigt
- 
- 5.2. Ekstubationsstøtte
  - 5.3. Obesity-hypoventilations-syndromet
  - 5.4. Restriktive tilstande (deformiteter af thorax, motorneuronsygdomme, eks. Duchennes muskeldystrofi, amyotrofisk lateral sklerose)
  - 5.5. Cystisk fibrose
  - 5.6. DNI (do-not-intubate)
  - 5.7. Palliativt

### 5.1 Akut respiratorisk svigt, Ikke-KOL-relateret

Siden 1989, hvor brugen af NIV for alvor accelererede, er gjort talrige studier og reviews over egnetheden af NIV til forskellige former for respiratorisk insufficiens. Fordelene ved hyperkapnisk respirationsinsufficiens er velkendte – billedet for brug af NIV ved hypoxæmisk respirationsinsufficiens er mindre entydigt; undersøgelser er præget af små populationer og uklare endpoints.

Læseren bør endvidere være opmærksom på tendensen til at gruppere CPAP og NIV under fællesnævneren non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) i flere reviews og studier – for vort formål fastholdes definitionen af CPAP som kontinuerligt forhøjet tryk, uden variation i in- og ekspirationsfasen og NIV som kontinuerligt forhøjet EPAP med tillæg af øget IPAP som inspirationsstøtte.

I 2001 publicerede Antonelli et al<sup>21</sup> en multicenterundersøgelse foretaget på 8 intensivafdelinger, patienterne blev inkluderet over 26 måneder. Formålet med undersøgelsen var at klarlægge prædiktorer for terapivigt ved brug af NIV – inklusiv årsagen til den respiratoriske insufficiens.



I perioden studiet foregik, blev på de 8 ITA indlagt i alt 2770 patienter med hypoxæmisk respirationssvigt - af disse var 2416 intuberet ved ankomst til ITA og således ikke tilgængelige for inklusion i studiet. 354 patienter blev inkluderet, behandlingssvigt fandtes hos 30% som måtte intuberes.

Prædikator for behandlingssvigt var alder > 40 år, SAPS II > 35, tilstedeværelsen af ARDS eller ikke-nosokomial pneumoni samt manglende bedring inden for 1 time efter start NIV.

Hos patienterne kun behandlet med NIV fandtes kortere ITA-indlæggelse, lavere mortalitet og færre septiske komplikationer – man bør erindre, at de 354 patienter der blev opstartet i NIV var de respiratorisk "bedste" idet de primært ikke blev intuberet.

For detaljerede anbefalinger, se venligst nedenstående.

### 5.1a Astma

Brugen af NIV til behandling af astma er omdiskuteret, fra positive udmeldinger i første publikation over dette i 1996<sup>22</sup> og til nu.

I et review publiceret i *Journal of Critical Care* i august 2014<sup>23</sup> gennemgår forfatterne tilgængelige studier, randomiserede kontrollerede studier (RCT) og retrospektive observationsstudier.

Gennemgående træk i studierne er, at NIV er benyttet i tillæg til konventionel behandling, samt at de positive effekter der kan ses ved brug af NIV, ud over en tendens til hurtigere bedring, primært er rent fysiologiske – respirationsfrekvens samt forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1). Endvidere kan umiddelbart ikke fastslås hvorvidt det er NIV der medfører disse observerede ændringer, eller om det er NIV-maskens evne til at koncentrere de inhalerede medikamina – dvs. mindre medicin forsvinder ud i rummet omkring patienten, og mere kommer i patienten. Slutteligt konkluderes, at der på det foreliggende fortsat er usikkerhed vedrørende de hårde endpoints - mortalitet, intubationsrater samt indlæggelsesvarighed.

Et Cochrane review fra 2012<sup>24</sup> lavet på basis af 6 RCT fandt samme tendens som ovenstående – favorabel påvirkning af indlæggelsesvarighed og parakliniske målinger – men tilråder også forsigtighed grundet sparsom evidens.

#### **Anbefalinger:**

Såfremt NIV er tilgængeligt *kan* det benyttes hos patienter med astmaanfald som støtte til vanlig behandling – men det skal understreges at den vanlige behandling har første prioritet når det gælder prioritering af ressourcer til patienten (evidens Ia, styrke A).

Hos patienter med akut astmaanfald med tegn til respiratorisk udtrætning, kan NIV ikke anbefales som alternativ til intubation grundet sparsom evidens.

#### **5.1b Kardiogent lungeødem**

Brugen af NIV ved kardiogent lungeødem er veletableret og undersøgt i flere RCT. Ved et Cochrane-review<sup>25</sup> publiceret maj 2013 konkluderedes på basis af 32 RCT, at brug af NPPV (CPAP el. NIV) reducerede mortalitet og intubationsfrekvens – incidensen af akut myokardieinfarkt var uændret. Evidensen fandtes dog mest robust ved CPAP.

#### **Anbefaling:**

Hos patienter med kardiogent lungeødem med respiratorisk svigt er NIV velegnet til respiratorisk støtte, som ligeværdigt alternativ til CPAP (evidens Ia, styrke A).

#### **5.1c Pneumoni**

Brug af NIV hos patienter med pneumoni er undersøgt ved flere lejligheder, generelt med rapportering af høje frekvenser af terapisvigt.

I et studie publiceret 2001 undersøgte Carrillo et al.<sup>26</sup> prædiktorer for terapisvigt hos patienter med pneumoni (ikke-nosokomial) forsøgt behandlet med NIV. Studiedesignet var prospektivt uden kontrol med deltagelse af 184 patienter. Resultatet af dette viste, at patienter uden forhistorie med lunge- eller hjertesygdom generelt havde højere frekvens af terapisvigt. Hos denne patientgruppe fandtes at mortaliteten steg såfremt man afventede med intubation trods manglende bedring under NIV behandling – denne tendens fandtes ikke i gruppen af NIV-behandlede patienter med kendt hjerte-/lungesygd.

Prædiktorer for terapisvigt (uafhængigt af kendt hjerte-lungesygd) var forværrede radiologiske infiltrater efter 24 timers NIV, SOFA-score, takykardi, faldende bicarbonat samt faldende PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

Disse resultater stemmer overens med et review publiceret 2007<sup>27</sup> - på basis af 3 RCT konkluderes at man kan forsøge NIV til patienter med respiratorisk svigt på basis af pneumoni, men at evidensen herfor er svag.

Et review publiceret 2012<sup>28</sup> finder, at brugen af NIV til patienter med pneumoni bør ske med varsomhed – medmindre disse er immunsupprimerede, eller kendt med hjerte-/lungesygd.

Der findes aktuelt ikke studier over effekten af NIV til behandling af respiratorisk insufficiens

opstået som resultat af nosokomial pneumoni.

Ligeledes findes få studier der evaluerer anvendelsen af NIV i forbindelse med viral pneumoni. Masclans et al. fandt i et prospektivt, observationelt studie publiceret 2013<sup>29</sup> behandlingssvigt hos 60% af NIV-behandlede patienter med H1N1-influenza og respiratorisk svigt. Studiet er baseret på registeroplysninger og der fremgår ikke hvilke parametre der ved opstart af respiratorisk støtte medførte opstart NIV hhv. intubation.

Masclans et al. fandt, at prædiktorer for NIV succes var lav APACHE score (10 hhv. 14), lav SOFA score (3,5 hhv. 6), intet inotropibehov, intet nyresvigt og fravær af multiple organ dysfunction syndrome. For hele studiematerialet fandtes mortalitet 17,3 %; patienter uden behov for respiratorisk støtte havde mortalitet 2,2 %, mortalitet for intuberede var 24,2 %, for patienter med succesfuld NIV 4,2 % og for patienter med behandlingssvigt af NIV (= sekundær intubation) 24,2 %. Jf. studiedesignet kan der umiddelbart ikke ekstrapoleres hvorvidt forsøget med NIV har haft indflydelse på mortaliteten – der ses dog i vid udstrækning identiske scores og fysiologiske variabler ved sammenligning af intubationsgruppen og NIV-behandlingssvigtgruppen. Man bemærker en vis lighed mellem gruppen af ikke-ventilerede og gruppen med succesfuld NIV-behandling ved sammenligning af APACHE samt SOFA scores og alder.

I et nyt RCT af Frat et al.<sup>30</sup> sammenlignedes tre noninvasive behandlingsmodaliteter i form af NIV, high-flow fugtet ilt på nasal kanyle (50 liter/minut) og konventionel terapi (ilt på maske) til behandling af hypoxisk respiratorisk svigt. I alt inkluderedes 310 patienter og 75 % af disse havde pneumoni som primære udløsende årsag. Her fandtes signifikant reduceret 90-dages-mortalitet i gruppen der modtog high-flow fugtet nasal ilt, dette både i forhold til NIV-gruppen og i forhold til gruppen der modtog konventionel behandling. Det skal i øvrigt bemærkes at NIV-gruppen klarede sig dårligst overall.

#### **Anbefalinger:**

Brugen af NIV til patienter med pneumoni af infektiøs årsag kan ikke anbefales, grundet høj frekvens af behandlingssvigt. Der er svag evidens for brugen, og veldokumenteret forhøjet mortalitet ved behandlingssvigt (evidens Ib, styrke A).

Undtaget herfor er immunsupprimerede patienter samt patienter med KOL, hvor der er veldokumenteret effekt ved brug af NIV til behandling af exacerbation forårsaget af pneumoni. NIV til behandling af pneumoni hos patienter med kendt hjertesygdom *kan* forsøges, idet der ikke er påvist øget mortalitet ved udskydelse af eventuel intubation hos disse patienter (evidens Ib, styrke A).

#### **5.1d ALI/ARDS**

Brugen af NIV hos patienter med ALI/ARDS er ligeledes svagt undersøgt. Nava et al. publicerede 2011<sup>31</sup> et review med fokus ikke kun på NIV som middel til at undgå intubation, men også med NIV som alternativ til intubation.

Der konkluderes på basis af de få studier der fandtes, at succesraten afhænger af graden af hypoxi, APACHE/SOFA scores samt tilstedeværelsen af komorbiditeter. Der fandtes tendens til øget mortalitet som konsekvens af forsinket intubation.

## Anbefalinger:

Brugen af NIV til patienter med ARDS/ALI kan generelt ikke anbefales grundet insufficient evidens – ved forsøg på dette anbefales tæt monitorering af patienten med henblik på tidlig erkendelse af behandlingssvigt samt intubation idet forsinket intubation er vist at øge mortaliteten (evidens Ib, styrke B).

Brugen af NIV som alternativ til intubation kan ikke anbefales grundet manglende/inkonklusiv evidens.

Ved overvejelser om brug af NIV til patienter med ARDS/ALI bør tillige have udløsende årsag til ARDS/ALI in mente, da denne i visse tilfælde vil kontraindicere brugen af NIV.

### 5.1e Immunkompromitterede patienter

Ved udvikling af respiratorisk svigt hos immunkompromitterede patienter, er respiratorisk støtte ofte indiceret, primært i form af CPAP, ved insufficient respons herpå progredierende til overtryksventilation.

Ud over enkelte observationsstudier er der tidligere lavet 2 RCT vedrørende dette:

Antonelli et al<sup>32</sup> og Hilbert et al<sup>33</sup> fandt begge reduceret intubationsrate og mortalitet hos immunkompromitterede patienter behandlet med NIV.

To nye studier stiller dog spørgsmålstegn ved ovenstående effekt. Det første er et større multicenter RCT af Lemiale et al., i hvilket 374 immunkompromitterede patienter, primært grundet hæmatologisk malignitet, blev randomiseret til enten NIV eller konventionel terapi<sup>34</sup>. Her fandtes ingen forskel mellem grupperne. Det skal dog bemærkes, at en øget brug af high-flow fugtet nasal ilt i kontrolgruppen, kan have sløret en eventuel positiv effekt af NIV jævnfør nedenstående. Det andet studie af Frat et al.<sup>35</sup> har i en post hoc subgruppeanalyse af tidligere større RCT<sup>30</sup> fundet at; blandt immunkompromitterede patienter med hypoxisk respiratorisk svigt havde gruppen der modtog NIV signifikant øget 90-dages-mortalitet og højere intubationsrate end gruppen der modtog high-flow fugtet nasal ilt (50 liter/min). Desuden fandtes NIV som førstevalgsbehandling uafhængigt associeret med øget mortalitet og højere intubationsrate ved regressionsanalyse.

Razlaf et al fandt i et retrospektivt studie<sup>36</sup> med 120 immunkompromitterede patienter med pneumoni og ekstrapulmonal sepsis behandlet med NIV, at 55 % af patienter behandlet med NIV måtte intuberes grundet insufficient respons. Prædiktorer for NIV behandlingssvigt var brug af inotropi, høj APACHE II score samt lav  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Der eksploreres i studiet ikke i sammenhæng mellem behandlingssvigt og mortalitet, dog konstateredes ingen signifikant sammenhæng mellem mortalitet og  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ .

## Anbefalinger:

Hos immunkompromitterede patienter med insuffcient repons på CPAP/fravalg af CPAP, der udvikler hypoxæmisk respiratorisk svigt, kan NIV bruges som primær respiratorisk støtte i forsøg på at undgå intubation omend med svag evidens. Der anbefales dog forsigtighed ved eventuelle co-mobiditeter hos patienten (evidens Ib, styrke A). Ny evidens indikerer endvidere at high-flow fugtet nasal ilt er en bedre non-invasiv behandlingsmodalitet end NIV til denne patientgruppe, hvorfor dette om muligt bør foretrækkes (evidens IIa, styrke B).

I erkendelse af at livsforlængende behandling ikke altid er hensigtsmæssig, tilrådes klar stillingtagen til intensiv terapi/NIV før eventuel opstart af NIV.

### 5.1f Post-operativt lungesvigt

Få RCT er udført med henblik på evaluering af brugen af NIV til patienter post-operativt – både i profylaktisk øjemed og for behandling af post-operativt respiratorisk svigt. Alle er med en enkelt undtagelse belastet af et relativt lavt deltagerantal, dertil er der stor variation i anvendt metode (hjelm/ansigtsmaske/nasal maske). Endvidere er det store flertal udført på patienter der er opereret i thorax, hvorfor evidensen for brug af NIV efter operation uden for thorax er minimal.

Et review<sup>37</sup> over 29 studier, hvor brugen af både CPAP og NIV i forbindelse med post-operativ respiratorisk tilstand blev undersøgt, fandt tendens til gevinst i interventionsgrupperne bedømt ved ABG. Endvidere fandtes i 11 af de 29 inkluderede studier reduceret behov for intubation i interventionsgrupperne; kun et af studierne fandt bedret outcome.

Af de 29 studier var kun 5 med "ren" NIV, et enkelt brugte både NIV og CPAP.

De 5 studier var fordelt med 3 der undersøgte terapeutisk effekt af NIV; Conti et al.<sup>38</sup> (n = 25), Auriant et al.<sup>39</sup> (n = 48) og Michelet et al.<sup>40</sup> (n = 243), samt 2 der undersøgte profylaktisk effekt af NIV; Aguilò et al.<sup>41</sup> (n = 19) og Perrin et al.<sup>42</sup> (n = 39). I de 3 studier med terapeutisk brug af NIV fandtes generelt reduceret intubationsrate i interventionsgrupperne, Auriant fandt tillige bedret outcome. Aguilò og Perrin fandt udelukkende bedring af ABG post-operativt, uændret tendens til intubation og uændret outcome.

Resultaterne fra studierne af Aguilò og Perrin bekræftes i et RCT af Lorut et al.<sup>43</sup> - 260 KOL-patienter planlagt til lungeresektion, interventionsgruppen fik 6 timer NIV dagligt de første 48 timer efter kirurgi. Der fandtes ikke signifikant forskel i udvikling af post-operativt respiratorisk svigt, intubationsrate, mortalitet, infektion eller indlæggelsesvarighed.

## Anbefalinger:

Hos patienter, hvor der vurderes risiko for respiratorisk insufficiens post-operativt kan profylaktisk NIV *ikke* anbefales (evidens Ib, styrke A).

Hos patienter, der udvikler respirationsinsufficiens efter operation uden for thorax, kan brugen af NIV generelt ikke anbefales på baggrund af manglende evidens.

Ved patienter opereret i thorax, der udvikler post-operativ respirationsinsufficiens kan NIV forsøges. Såfremt der ikke indtræffer bedring inden for en time efter opstart af NIV bør tilstanden revurderes med henblik på eventuel intubation (evidens Ib, styrke A).

## 5.2 Efterforløb af invasiv respiratorbehandling

NIV kan i intensivt regi have en potentiel rolle i efterforløbet af et invasivt respiratorforløb. Der er i denne sammenhæng tre overordnede implementeringer af NIV, der har været undersøgt. Det være sig **a**: Som alternativ til invasiv respiratoraftrapning, det vil sige tidlig ekstubation før bestået spontaneous breathing trial (altså før patienten under normale omstændigheder ville have været forsøgt ekstuberet) og efterfølgende respiratoraftrapning på NIV. **b**: Som ekstubationsstøtte hos risikopatienter i overgangen til egne respiratoriske konditioner (afviger fra førstnævnte gruppe, idet patienterne her er vurderet klar til ekstubation, og altså har bestået spontaneous breathing trial), og endelig **c**: Som udvej ved fornyet respiratorisk svigt efter ekstubation, dette med henblik på at undgå reintubation.

### 5.2a Tidlig ekstubation

Flere risici ved langvarig intubation er kendt, bl.a. respiratorassocieret pneumoni (VAP). Af denne årsag kan brugen af NIV overvejes med henblik på afkortning af intubationsperioden, når kontraindikationer for NIV (bevidsthedspåvirkning, sekretstagnation etc.) er overkomne. I et Cochrane review, sidst opdateret i 2013, gennemgår Burns et al.<sup>44</sup> i alt 16 RCT (n = 994) dækkende respiratorbehandlede patienter intuberet grundet respiratorisk insufficiens af flere årsager, dog primært KOL. Reviewet har fokus på flere end points, bl.a. mortalitet samt varighed af ITA- og hospitalsindlæggelse. De inkluderede studier er alle relativt små, og kun få af dem viser i sig selv signifikant effekt på primære end point (mortalitet).

Der findes ved tidlig ekstubation efterfulgt af NIV reduceret mortalitet, varighed af intubation og ITA-indlæggelse, samt reduceret incidens af VAP. Tillige fandtes reduceret behov for tracheostomi og reintubation. Disse fund findes for alle patienter uanset grundmorbus, men når der subgrupperes efter studier med en ren KOL-population i forhold til mixed populations, findes der i sidstnævnte gruppe kun effekt på incidensen af VAP og behov for tracheostomi, mens signifikansen øges for alle end points ved subgrupperingen i KOL-gruppen. Dette tyder selvsagt på, at det primært er KOL-patienterne, der har gavn af interventionen i den samlede opgørelse (især i lyset af at der også er en andel af KOL-patienter i mixed populations studierne), hvorfor evidensen primært er tilstede her.

## Anbefaling:

Tidlig ekstubation og fortsat aftrapning af respiratorisk støtte på NIV reducerer mortalitet og indlæggelsesvarighed, dette primært hos KOL-patienter - men grundet evidensens art og størrelse tilrådes forsigtighed (evidens Ia, styrke A).

### 5.2b Ekstubationsstøtte

Flere studier har undersøgt effekten af NIV som umiddelbar ekstubationsstøtte hos forskellige patientkategorier med respiratorisk svigt. NIV appliceres i studierne enten kontinuerligt eller intermitterende.

En ny metaanalyse af Bajaj et al.<sup>45</sup> opgør effekten af disse studier. Overordnet er der reducerede reintubationsrater, ITA-mortalitet og hospitalsmortalitet i NIV-gruppen sammenlignet med konventionel behandling. Der subgrupperes i analysen efter: Mixed-ICU-studier, studier på patienter med KOL og studier med blandede high risk patients (inklusiv KOL-patienter), men kun med reintubation som end point (omend behovet for reintubation formentlig afspejler mortaliteten). Der findes her reducerede rater af reintubation i KOL og i high-risk-patients-grupperne, men ikke i mixed-ICU-gruppen.

Vedrørende typen af high risk patients i ovenstående studie, så er der foruden KOL-patienter primært tale om to større RCT'er, der har randomiseret en bred gruppe af risikopatienter (studierne har forskellige inklusionskriterier men blandt andre: alder > 65år, kronisk hjertesvigt, kronisk hyperkapni, > 1 comorbid tilstand, svag hostekraft og APACHE-II score > 12) til enten konventionel behandling eller NIV i form af hhv. intermitterende NIV i  $\geq 8$  timer/døgn i de første 48 timer efter ekstubation (Nava et al.)<sup>46</sup> og kontinuerlig NIV de første 24 timer efter ekstubation (Ferrer et al.)<sup>47</sup>.

Nava et al. fandt i NIV-gruppen reduceret behov for reintubation og Ferrer et al. fandt reduktion i antal patienter med fornyet respiratorisk svigt indenfor 72timer (ud fra prædefinerede kriterier). Begge studier fandt desuden lavere ITA-mortalitet i NIV gruppen, omend 90-dages-mortaliteterne var identiske.

I Ferrer et al.'s studie viste en subgruppe-analyse signifikant reduceret 90-dages-mortalitet i NIV-gruppen for patienter med hyperkapni på tidspunktet for bestået spontaneous breathing trial indikerende bedre effekt hos patienter med kronisk hyperkapnisk lungelidelse. På basis af dette lavede Ferrer et al. senere en ny RCT (også inkluderet under high risk patients i Bajaj et al.'s metaanalyse) med samme set up som tidligere, men kun inkluderende patienter med kendt kronisk lungesygdom og hyperkapni efter succesfuld respiratoraftrapning (n = 106)<sup>48</sup>. Denne viste i NIV-gruppen reduktion i antal patienter med fornyet respiratorisk svigt og en lavere 90-dages-mortalitet.

## Anbefaling:

Der er gavnlig effekt af umiddelbar kontinuerlig eller intermitterende NIV som ekstubationsstøtte efter invasivt respiratorforløb hos selekterede patienter med øget risiko for fornyet respiratorisk svigt. Den gavnlige effekt synes mest udtalt hos patienter med kendt hyperkapnisk kronisk lungelidelse, herunder KOL (evidens Ia, styrke A).



### 5.2c Alternativ til reintubation

I 2002 randomiserede Keenan et al.<sup>49</sup> 81 respiratorbehandlede patienter, der indenfor 48 timer efter ekstubation udviklede fornyet respiratorisk svigt (respirationsfrekvens > 30/min eller stigning i respirationsfrekvens > 50 % fra baseline, brug af auxillære respirationsmuskler eller paradoks respiration) til enten NIV eller konventionel behandling. Der fandtes her ingen forskel i graden af reintubation eller hospitalsmortalitet mellem grupperne.

En større multicenter-RCT med 221 patienter<sup>50</sup> med tilsvarende set up som ovenstående (fraset alternative kriterier for respiratorisk svigt) blev stoppet efter en interrim-analyse grundet markant overdødelighed i NIV-gruppen. Raten af reintubation i de to grupper var identiske, men tiden til reintubation var i NIV-gruppen markant forlænget. Dette tyder på, at det er forhalingen af en uundgåelig reintubation, grundet initieringen af NIV, der var den primære årsag til patienternes overdødelighed.

Det skal bemærkes, at der i ovenstående studier er en relativ lav andel af patienter med KOL (hhv. 11,1 % og 10,4 %).

I det under pkt. 5.2b nævnte studie af Ferrer et al.<sup>48</sup>, der inkluderer patienter med kendt kronisk lungesygdom og hyperkapni efter succesfuld respiratoraftrapning, er der indlagt en rescue NIV-behandling hos patienter med fornyet respiratorisk svigt. Denne behandling gør, at 15 ud af 20 patienter i kontrol-armen undgår reintubation. Studiet er ikke designet til at underbygge dette, men kunne indikere en positiv effekt af NIV som rescue-terapi ved fornyet respiratorisk svigt efter ekstubation hos patienter med kronisk hyperkapnisk lungesygdom, herunder KOL.

#### Anbefaling:

Det kan *ikke* anbefales at bruge NIV i forsøg på at undgå reintubation ved fornyet respiratorisk svigt inden for 48 timer efter ekstubation på intensiv (evidens Ib, styrke A). En mulig undtagelse herfra kunne være hos patienter med KOL, men i så fald skal der grundet utilstrækkelig evidens udvises stor forsigtighed, især med ikke at forhale en eventuel reintubation unødigt (evidens IV, styrke D).

### 5.3 Obesity-hypoventilations-syndromet

Obesity-hypoventilations-syndromet (OHS), også kendt som Pickwicks syndrom, defineres ud fra en triade af symptomer: Overvægt (defineret som BMI > 30), natlig hypoxi og hyperkapni om dagen – uden der findes anden årsag til disse fund. Dette syndrom bør ikke forveksles med søvnapnø, som kan findes hos patienter uden overvægt og med normokapni i dagtid.

I et RCT (n = 36) fra 2008<sup>51</sup> blev effekten af NIV om natten til disse patienter sammenlignet med CPAP. Her fandtes ingen forskel i de fysiologiske og parakliniske parametre, dog subjektivt bedre søvn og mindre døsighed i dagtid hos patienter behandlet med NIV.

Borel et al. nåede samme konklusion i et RCT publiceret 2012<sup>52</sup>, hvor 35 patienter med (vurderet) mild OHS blev randomiseret til NIV eller livsstilscoaching over en måned. Kontrol og interventionsgrupperne endte dog ikke med at være sammenlignelige, idet NIV gruppen havde højere alder og PaCO<sub>2</sub> baseline (58 ± 11 år / 47,9 ± 4,2 mmHg) end kontrolgruppen (54 ± 6 år / 45,2 ± 3 mmHg). Udover blodgasser og søvnpåvirkning kiggede Borel et al. også på inflammatoriske (hsCRP, leptin, monocyte chemoattractant protein-1, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor-α, resistin) og anti-inflammatoriske (adiponectin, IL-1-RA) cytokiner uden forskel kunne findes på de to grupper.

I en retrospektiv opgørelse<sup>53</sup> over brugen af NIV i en periode på 12 år (n = 130) fandtes 5-års-

overlevelsen for patienter behandlet med NIV 77,3 % - angiveligt højere end set hos ikke-NIV-behandlede patienter. Eneste prædikator for mortalitet var behov for supplerende O<sub>2</sub>. Budweiser et al. fandt i en retrospektiv opgørelse<sup>54</sup> over 126 patienter behandlet med NIV, bedring af lungefunktion samt arterielle blodgasser. Uafhængige prædiktorer for øget mortalitet var baseline PaO<sub>2</sub> < 6,67 kPa, leukocytter > 7,8x10<sup>3</sup> µl<sup>-1</sup> samt pH ≥ 7,44. Hos patienter der responderede på NIV med PaCO<sub>2</sub> (nat) reduktion > 23 % (median) samt fald i hæmoglobin fandtes signifikant lavere mortalitet. Der fandtes øget mortalitet ved fald af pH trods NIV.

#### **Anbefalinger:**

Natlig NIV kan bruges til patienter med obesity-hypoventilations-syndromet med forventning om gavnlig påvirkning af mortalitet ved fald i natlig PaCO<sub>2</sub> samt fald i hæmoglobin (evidens Ib, styrke B).

Natlig NIV er lige så effektivt som CPAP til behandling af obesity-hypoventilations-syndromet – men der findes ikke evidens for overlegenhed (evidens Ib, styrke A).

#### **5.4 Restriktive tilstande**

Gruppen af patienter med restriktive tilstande dækker over et bredt spektrum af tilstande fra thoraxdeformiteter (scoliose, tuberkulose sequelae) til neurologiske tilstande, eks. Duchennes muskeldystrofi (DMD) og amyotrofisk lateral sklerose (ALS).

Langtidsbrug af NIV hos disse patienter gøres hyppigst i form af natligt intervention, samt i visse tilfælde i forbindelse med motion. I et retrospektivt kohortestudie publiceret 2011<sup>55</sup> gennemgik forfatterne 60 patienter behandlet med NIV og fandt klar bedring i parakliniske parametre i dagtid – PaO<sub>2</sub> steg fra 8,27 kPa til 9,47 kPa, PaCO<sub>2</sub> faldt fra 7,20 kPa til 6,40kPa, dertil fandtes natlig saturations-stigning fra 86 % til 90 %. Der fandtes tillige bedret søvnkvalitet idet andelen af rapid eye-movement-søvn øgedes og graden af søvnforstyrrelse faldt.

Reduktion i CO<sub>2</sub>-følsomheden er en velkendt effekt set hos patienter med kronisk hyperkapni. Den observerede bedring af dagtidparametre som konsekvens af natligt intervention med NIV, fandt Nickol et al. også i en prospektiv kohorteundersøgelse<sup>56</sup> (n = 20). Forfatterernes hypotese er, at en lavere/normalisering af natlig PaCO<sub>2</sub> modvirker reduktionen i CO<sub>2</sub> følsomheden og dermed øges det respiratoriske drive udløst af hyperkapni også i dagtiden.

En opgørelse over 20 års brug af NIV til patienter med DMD<sup>57</sup> viste 5-10 års øget levetid og tilråder opstart NIV så snart tegn til natligt respirationsinsufficiens (= øget PaCO<sub>2</sub>) erkendes; der foreslås årlig kontrol af natlig PaCO<sub>2</sub>.

Et Cochrane review senest opdateret 2014<sup>58</sup>, fandt på baggrund af 10 RCT over restriktive tilstande (n = 173) en svag tendens til bedring af gener forbundet med respirationsinsufficiens. I 4 af de 10 studier (patienter med motorneuronygdomme eller DMD) fandtes lavere risiko for død; RR 0,62 (95 % CI 0,42 – 0,91).

Et review<sup>59</sup> over brugen af NIV til ALS-patienter inkluderende 12 studier, heraf en RCT, viste generel fordel ved brug af NIV med tendens til forlænget overlevelse og bedret livskvalitet – men også en erkendelse af svag evidens for dette. Samme år viste en RCT<sup>60</sup> der sammenlignede ALS patienter behandlet med NIV (n = 22) med kontrol uden NIV (n = 19) generelt bedret livskvalitet hos NIV-behandlede, samt forlænget overlevelse hos ALS-patienter med ingen eller mild bulbær påvirkning. Samme tendens fandtes i et nyere retrospektivt studie<sup>61</sup> – i parentes bemærket fandtes ingen forskel ved brug af volumenkontrolleret hhv.

trykkontrolleret NIV.

Et enkelt retrospektivt studie fra 2012 (n = 62) undersøgte brugen af NIV til scoliosepatienter med akut forværring i form af sepsis og septisk shock. Her fandt Adigüzel et al behandlingssvigt hos 20 % af patienter behandlet med NIV med klar overvægt af svigt hos patienter med sepsis og septisk shock, total mortalitet 14,5 %<sup>62</sup>.

Det skal under restriktive tilstande bemærkes, at litteraturen vedrørende NIV til patienter med lungefibrose er meget begrænset. Der findes kun mindre studier uden effekt af NIV samt kasuistikker, hvorfor lungefibrose ikke er specifikt inkluderet i anbefalingerne.

### **Anbefalinger:**

Brugen af NIV til patientpopulationer med både scoliose og neuromuskulære tilstande er vist at give subjektiv bedring og kan anvendes til dette (evidens IIa, styrke B).

Der er svag evidens for, at NIV til patienter med Duchennes muskeldystrofi og motorneuronygdomme giver bedre livskvalitet samt livsforlængelse (evidens IIa, styrke B).

Der er evidens for, at NIV til ALS patienter giver bedre livskvalitet - hos patienter med ingen/mild bulbær påvirkning tillige livsforlængelse (evidens Ib, styrke A).

Ovenstående konklusioner vedrører natlig NIV i hjemmet.

Brugen af NIV til patienter med restriktive tilstande indlagt på intensiv kan ikke anbefales – den smule evidens der findes viser tendens til høj risiko for behandlingssvigt (evidens IIa, styrke B).

## **5.5 Cystisk fibrose**

Erfaringen med brug af NIV ved cystisk fibrose (CF) strækker sig mindst 25 år tilbage, dokumentationen for effekten er desværre præget af få studier med varierende design og få deltagere.

I et Cochrane-review senest opdateret 2013<sup>63</sup>, fandtes 15 studier over dette emne, af disse fandtes kun 7 egnede (n = 106). Der konkluderes, at det fortsat er uvist hvorvidt brugen af NIV hos patienter med cystisk fibrose påvirker sygdommens progression/prognose. Der anføres i konklusionen, at patienter med vanskelighed ved mobilisering af sekret fra luftvejene, muligvis kan have gavn af NIV. Endvidere fandtes tendens til bedring af gasudvekslingen under søvn ved brug af NIV sammenlignet med ren O<sub>2</sub>-terapi.

I en retrospektiv registerundersøgelse dækkende over 33 patienter i perioden 1991-2012<sup>64</sup>, fandt Flight et al. at hos responders kunne faldet i FEV1 stoppes og forceret vitalkapacitet (FVC) øges. Overraskende var PaO<sub>2</sub> uændret og PaCO<sub>2</sub> steg fortsat under behandlingsforløbet. Endvidere kunne ved opstart NIV påvises signifikant dårligere lungefunktion i gruppen der efterfølgende viste sig at være responders.

Der bemærkes at gennemsnitligt er de 33 patienter behandlet med IPAP på 22,5 cm H<sub>2</sub>O, EPAP på 2,7cm H<sub>2</sub>O - marginalt lavere EPAP og IPAP næsten dobbelt så stor som anbefalet startniveau i de aktuelle danske anbefalinger for opstart NIV til KOL-patienter.

### **Anbefaling:**

Effekten af NIV til patienter med cystisk fibrose er usikker, uanset om det drejer sig om enkelte sessioner i forbindelse med træning/mobilisering af luftvejssekret, eller længerevarende natlig intervention - hvorfor dette umiddelbart ikke kan anbefales (evidens Ia, styrke A).

### **5.6 Do-not-intubate**

Patienter, hvor der er besluttet at fravælge intubation, do-not intubate (DNI) – enten som behandlingsløft eller efter patientens eget ønske – bliver, afhængigt af omstændighederne, ikke sjældent behandlet med NIV.

Bülow et al publicerede 2007 en opgørelse over 2 års (2002-2003) brug af NIV på en enkelt dansk ITA<sup>65</sup>. Med fokus på patienter i det studie med DNI (n = 38) publicerede Bülow & Thorsen efterfølgende en opgørelse der viste, at ud af de 38 DNI patienter overlevede 29 % (n = 11) til udskrivelse, med 5-års overlevelse 10,5 % (n = 4)<sup>66</sup>. Overraskende fandt forfatterne at de overlevende patienter kun havde kontakt med hospital 0-2 gange årligt. Endvidere fandtes, at patienter med KOL eller hjertesvigt (og lave APACHE/SAPS scores) havde bedst chance for overlevelse - faktisk havde 9 ud af de 10 patienter der overlevede i mere end 5 dage efter udskrivelse fra ITA diagnosen KOL eller kronisk hjertesvigt. Samme tendens fandtes i et prospektivt kohorte studie publiceret i 2005<sup>67</sup>. Her inkluderedes 131 patienter med DNI, ved opgørelse over mortalitet fandtes lavest mortalitet hos patienter med KOL og lungeødem, 37,5 % hhv. 39 % - mortalitet ved patienter med ikke-KOL-relateret hyperkapnisk respiratorisk svigt var 68 %, hos patienter med post-extubations respiratorisk svigt 77 % og ved patienter med hypoxæmisk respiratorisk svigt 86 %.

### **Anbefaling:**

Der er evidens for at NIV kan have en effekt hos do-not-intubate-patienter med KOL og/eller hjertesvigt. Hos øvrige patienter er effekten tvivlsom (evidens IIa, styrke B).

### **5.7 Palliativt**

Den gavnlige effekt af NIV i palliativt øjemed er relevant ved flere forskellige tilstande. Behovet for respiratorisk støtte kan komme ikke kun som en pludselig exacerbation, men være en del af en tiltagende forværring i et palliativt forløb, hvorfor intubation umiddelbart ikke vil være et hensigtsmæssigt valg.

Et RCT<sup>68</sup> med deltagelse af 200 terminale cancerpatienter, alle med solide tumores og dyspnø som led i sygdomsprogression, viste signifikant hurtigere bedring af subjektiv fornemmelse af dyspnø og lavere forbrug af morfin hos patienter behandlet med NIV sammenlignet med kontrolgruppen, der blev allokeret til ilterapi. Ved subgruppeanalyse fandtes denne effekt tydeligere hos patienter der også havde hyperkapni, denne gruppe havde tillige bedre 3- og 6-måneders-overlevelse.

Ud af 99 patienter allokeret til NIV afbrød 11 terapien af forskellige grunde, ingen frafald fandtes i ilterapi-gruppen.

Det noteres at både kontrol- og interventionsgruppen var indlagt under hele forløbet.

Se i øvrigt ovenstående afsnit, specifikt vedrørende restriktive tilstande (DMD, ALS) samt patienter med do-not-intubate restriktion.

**Anbefalinger:**

Den begrænsede evidens der aktuelt findes, indikerer at NIV er en mulig behandling for terminale patienter med dyspnø - dog udelukkende med henblik på lindring af ubehag, ikke som egentligt livsforlængende tiltag. Endvidere bør det gøres som del af et sammenhængende palliativt forløb på stamafdeling. Umiddelbart findes overflyttelse af disse terminale patienter til intensiv ikke indiceret eller ønskelig. Effekten ses mest eklatant hos patienter med hyperkapni ved terapistart (evidens Ib, styrke A). Man bør dertil erindre, at hos disse patienter er livsforlængende behandling ikke altid ønskelig.

## Kapitel 6. Ventilationsformer og respiratorer til NIV

En forudsætning for vellykket behandling er kendskab til respiratorens funktioner og hvordan den tilpasses patientens behov. Ved NIV-behandling er patienten ved fuld bevidsthed og opleves ventilationen ineffektiv eller ubehagelig vil patienten modarbejde respiratoren med manglende effekt af behandlingen til følge.

### 6.1 Ventilationsformer

Mekanisk ventilation kan enten være volumenstyret, hvor respiratoren giver et fastsat volumen eller trykstyret, hvor respiratorens inspirationstryk er fastsat. Ved NIV vælges ofte det sidste. Derudover kan den mekaniske ventilation være kontrolleret, hvor respiratoren bestemmer respirationsfrekvens, tryk og volumen eller assisteret, hvor respiratoren understøtter patientens egen-respiration. Dette kan kombineres i ventilationsformen: Assist/Control.

#### Hyppigst brugte ventilationsformer:

Forkortelser	
PSV	Pressure Support Ventilation
AC	Assist Control
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
BPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
IPAP	Inspiratory Positive Airway Pressure
EPAP	Expiratory Positive Airway Pressure
PAV	Proportional Assist Ventilation.

#### PSV:

Denne ventilationsform understøtter patientens egenrespiration og har således ikke en fastsat respirationsfrekvens. Dette minimerer asynkroni og er derfor nemmere at tolerere for patienten. Respiratoren understøtter patientens inspiration indtil det inspiratoriske flow falder.

#### AC:

Denne ventilationsform understøtter ligeledes patientens egenrespiration, men har en grænse for minimal minutvolumen fastsat ved respirationsfrekvens og tidalvolumen. Disse respiratorindstillinger gør, at der gives et fastsat tidalvolumen som understøttelse til patientens egenrespiration.

#### CPAP:

Denne ventilationsform giver et konstant positivt luftvejstryk, men understøtter ikke patientens egenrespiration. Ofte brugt ved lungeødem.

#### BPAP:

Dette er en hyppigt brugt ventilationsform til NIV. Her kan både IPAP og EPAP indstilles. Tidalvolumen afhænger af forskellen mellem de 2 tryk. Ligesom PSV understøtter denne ventilationsform patientens egenrespiration.

#### PAV:

Denne ventilationsform understøtter patientens egenrespiration, men det inspiratoriske tryk er proportionalt med styrken af patientens egenrespiration. Ikke alle respiratorer har denne modus.

## 6.2 Asynkroni

Flere patienter tolerer dårligt NIV-behandling. Dette er ofte på grund af patient-respiratorasynkroni. PSV og BPAP tolereres generelt godt og kan minimere asynkroni. Her kan patienten selv trigge respiratoren. Hvis denne modus ikke tolereres kan PAV i nogle tilfælde benyttes. Fordelen er, at flowet og tidalvolumen er proportionelt med patientens eget bidrag. Enkelte studier har sammenlignet PSV og PAV. De viste at PAV tolereres bedre, men der var ingen forskel i mortalitet eller intubation<sup>69-71</sup>.

## 6.3 Respirationscyklus

Regulering af respirationscyklussen er en central parameter i NIV-behandlingen. Ved understøttende ventilation er respiratoren trigget af ændringer i luftflowet eller trykændringer i respirationssystemet. Ved at ændre trigger-følsomheden kan forholdet mellem patientens respirationsarbejde og den understøttende ventilation ofte optimeres. Maskelækage kan især påvirke flow- og trykændringer i respirationssystemet. Respiratorer der er trigget af luftflow er mere følsomme end respiratorer der er trigget af trykændringer<sup>72-74</sup>.

## 6.4 Pressure rise time

På mange maskiner kan pressure rise time justeres. Formålet med denne funktion er at mindske patientens ubehag ved bratte flow-/trykstigninger i starten af inspirationen. En lang pressure rise time kan dog ved høj respirationsfrekvens forhindre respiratoren i at opnå det indstillede inspirationstryk og derved reducere det leverede tidalvolumen.

## 6.5 Luftlækage og inspiratorisk flow

Luftlækage på grund af utætheder følger naturligt med NIV. Lækager opstår ved dårlig tilpasning af masken til ansigtet. Dette kan føre til asynkroni, da luftlækage øger tiden til en eventuel grænseværdi for lufttrykket. Der er stor forskel i respiratorers evne til at kompensere for lækage<sup>75</sup>. Nogle maskiner kan ikke opretholde et tilstrækkeligt højt kompensatorisk luftflow. På andre maskiner interfererer det kompensatorisk høje inspirationsflow med ekspirations-triggen, hvilket medfører kraftigt forlænget inspirationstid og omvendt I:E ratio. Flow-triggerede respiratorer kan have tendens til auto-trigning fordi luftlækagen tolkes af respiratoren som et inspirationsforsøg. Ved at ændre trigger-følsomheden for in- og ekspiration kan det eventuelt forebygge auto-trigning.

## 6.6 Valg af ventilationsform

Valg af ventilationsform kan afhænge af lokale forhold, da der er stor variation af udstyr tilgængeligt til mekanisk ventilation. Meget få studier har sammenlignet forskellige ventilationsformer til NIV. Ved sammenligning af PSV og PAV var der ingen forskel i mortalitet eller intubation<sup>69-71</sup>. AC kan muligvis reducere det respiratoriske arbejde i forhold til PSV, men dette er begrænset undersøgt<sup>76</sup>.

## 6.7 Kravspecifikation til en non-invasiv respirator

På alle moderne intensivrespiratorer er der optioner til NIV-behandling. Enten indbygget eller tilkøbt. Der tages her hensyn til luftspild og iltfraktionen i indblæsningsluften, hvilket kan justeres præcist. Disse maskiner anvender separate slangesystemer til in- og ekspiration og har omfattende monitorerings- og alarmsystemer. De mere simple egentlige NIV-apparater, der har været anvendt i hovedparten af studierne er dog nemmere at anvende og er billigere. Derfor er disse apparater også indkøbt til nogle intensive afdelinger. Udenfor intensivafdeling anvendes udelukkende de simple NIV-apparater. De anvender et en-slangesystem hvor

eksspirationen sker gennem en respiratorstyret ventil eller passivt gennem huller i ventilationssystemet. Den største forskel på respiratorer til brug på intensiv og de maskiner, der udelukkende kan bruges til NIV er, at iltfraktionen i indblæsningsluften ikke kan justeres præcist, da ilt tilføres i konstant mængde i sidestuds og fraktionen i indåndingsluften er afhængig af luft mængde og luftspild.

<b>Absolutte krav</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Trykstyret ventilationsform</li><li>• Mulighed for såvel assisteret som assist/control ventilation.</li><li>• EPAP justerbar i intervallet 5–15 cm H<sub>2</sub>O</li><li>• IPAP justerbar i intervallet 5–25 cm H<sub>2</sub>O</li><li>• Respirationsfrekvens justerbar i området 5–30/min</li><li>• Inspiratorisk flow på minimum 100 liter/min</li><li>• Justerbar in- og ekspiratorisk trigger, eller algoritme der modvirker auto-trigning.</li><li>• Alarm for lavt inspirationstryk / excessiv luftlækage.</li></ul>
<b>Relative krav</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Justerbar I:E ratio eller anden mekanisme der kan begrænse inspirationstiden og modvirke omvendt I:E ratio.</li><li>• Ideelt: FiO<sub>2</sub> justerbar i området 21–100 %.</li><li>• Mulighed for befugtning.</li><li>• Simpelt kontrolpanel med mulighed for aflåsning af indstillinger.</li><li>• Temporær afstilling af alarmer.</li><li>• Dokumentation for funktion.</li></ul>

### Anbefalinger:

Bilevel-trykstøtte-respiratorer er simple at anvende og relativt billige. De har været anvendt i hovedparten af de kontrollerede undersøgelser af NIV og kan anbefales ved opsætning af en NIV service (evidens III, styrke C).

Man bør anvende én type respirator i en afdeling der tilbyder NIV, af hensyn til uddannelse af personalet, og for at sikre personalets kendskab til og fortrolighed med udstyret (evidens IV, styrke D).



## Kapitel 7. Masker, ilttilførsel, fugtere og forstøvere

### 7.1 Masker

Valget af korrekt maske (interface) er essentiel for succesfuld NIV-behandling og der er kommet mange typer på markedet den sidste dekade: nasale plugs, masker der dækker mund og næse, masker der dækker hele ansigtet og hjelme der dækker hele hovedet (*Figur 2*). Maskerne skal fikseres passende stramt for at undgå luftspild, men ikke give ubehag eller tryksår. Tidligere var tryksår på næserykken et større problem, men med udvikling af næsepads og masker der dækker hele ansigtet undgås dette (*Figur 3*). Masketilpasningen kan være svær, nogle patienter kan opleve klaustrofobi ved heldækkende masker og der kan være ansigtsformer der vanskeliggør minimering af luftspild. Ligeledes er der varierende grader af dead space i de forskellige masker. Der findes ikke én optimal maske, men der bør være et lille velafprøvet udvalg i hver afdeling, så man kan sikre minimalt luftspild, maksimal patientkomfort og optimalt patient-maskine-samarbejde<sup>77,78</sup>.

**Figur 2. NIV med full-face maske (venstre), hjelm (midt) og total-face maske (højre)**



**Figur 3. Tryksår efter NIV (venstre), samt eksempel på forebyggelse heraf (højre)**



### 7.2 Luftlækager

Lækager kan opstå ved dårlig tilpasning af masken til ansigtet og/eller ved mundrespiration under brug af nasalmaske. Læk reducerer den alveolære ventilation og hæmmer synkroniseringen mellem patient og respirator.

Alle masker (både nasalmasker og full-face) har en grad af lækage. Respiratorer til NIV kompenserer for dette, og lækager på under 20 liter/min vil normalt ikke påvirke behandlingen, mens lækager på mere end 20 liter/min nedsætter effekten og er en vigtig årsag til behandlingssvigt<sup>79</sup>. I *Tablet 2* er vist hvordan man kan håndtere forskellige grader af luftlækage:

**Tabel 2. Grad af luftlækage og konsekvens for masketilpasning**

Luftlækage	Handling
0 – 5 liter/min	Masken er for stram og bør løsnes
6 – 20 liter/min	Ingen handling påkrævet
20 liter/min	Masken er for løs og bør tilpasses

Hvis man anvender en intensivrespirator, som ikke er beregnet til NIV, vil der ofte være problemer med hyppige alarmer for lækage.

### 7.3 Oxygen

Ved respiratorbehandling må man som regel øge iltkoncentrationen i inspirationsluften for at opnå en acceptabel arteriel oxygenering. Intensive respiratorer med gasblander kan med stor nøjagtighed kontrollere  $FiO_2$  i hele intervallet 21 – 100 %.

Kun få NIV-apparater er designede til at levere præcise ilt-koncentrationer. Der kan dog tilføres ilt til ventilationssystemet eller masken, men den leverede  $FiO_2$  er uforudsigelig og stærkt afhængig af iltflow, IPAP samt hvor i respirationssystemet ilten tilføres. Den højeste  $FiO_2$  opnås hvis ilten tilføres til masken, men dette kan give problemer med masketilpasning, når endnu en slange sluttes til her. Det kræver meget højt iltflow (oftest 15 l/min) at få  $FiO_2$  over 30 – 35 %<sup>80</sup>, hvilket i mange tilfælde gør NIV uegnet ved tilstande med svær hypoxæmi.

### 7.4 Befugtning

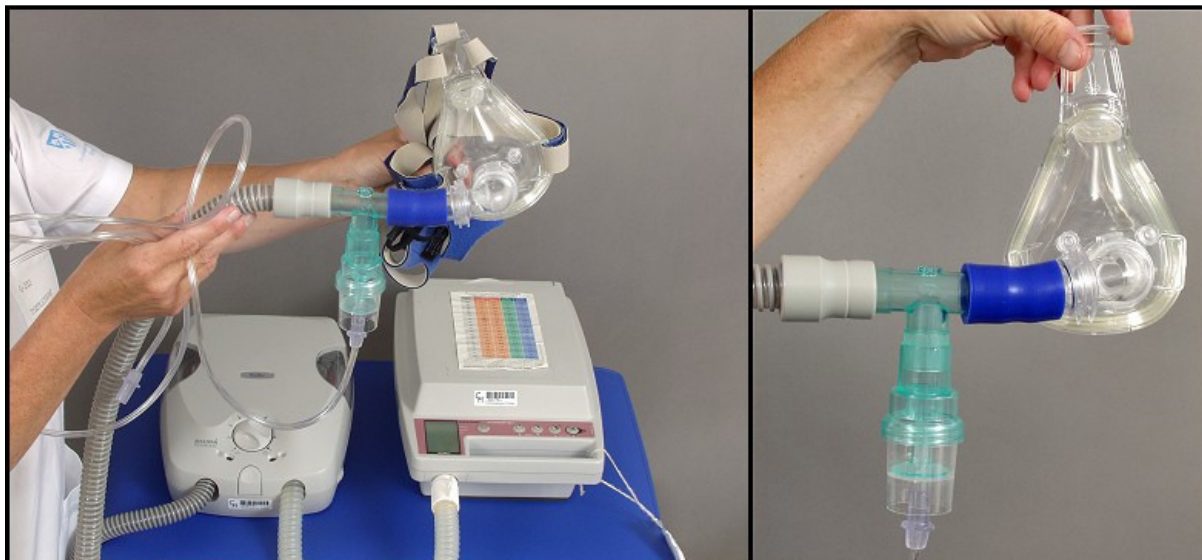
NIV medfører ofte udtørring af hud og slimhinder. Udtørret sejt sekret kan medføre livstruende luftvejsobstruktion<sup>81</sup>. Trods utallige studier er der fortsat ikke evidens for brug af befugtning af indspirationsluften under NIV behandling, men nogle studier vier bedre compliance og gasudveksling ved brug af befugtning<sup>82</sup>. Befugtning af inspirationsluften er vist at forbedre patient-compliance ved CPAP<sup>81</sup>. Der findes forskellige teknikker til befugtning. Heat-and-moisture-exchanger-filtre øger dead space i respirationssystemet og forringer dermed ventilationen sammenlignet med fugtere af fordampningstypen<sup>83</sup>. Der er dog ikke klar forskel i succesrate imellem disse typer fugtere, men systemer med minimalt dead space bør foretrækkes<sup>84,85</sup>.

CAVE: Anvender man fugtere af fordampningstypen, bør disse være direkte beregnet til det NIV-apparat man har, da der ellers kan forekomme u hensigtsmæssige trykfald i systemet.

### 7.5 Forstøvere

Inhalerede bronkodilatorer reducerer luftvejsmodstanden og auto-PEEP. Forstøvere kan anvendes i NIV-maskinerne uden ændringer i trykindstillingerne. Maskinen kompenserer selv for det ekstra tilførte luftflow. Almindeligvis er dette begrænset til 15 l/min. I figur 4 ses et forslag til hvordan et forstøversystem kan indskydes foran en full-face maske). Systemer med ekspirationsventiler tåler dårligt forstøvere idet ventilen vil tilstoppes af medicinen. Der må påregnes et relativt tab af den forstøvede substans, selv om forstøveren sættes så nær patienten som muligt<sup>86</sup>.

**Figur 4. Indskudt forstøver**



### **Anbefalinger:**

Et udvalg af masketyper og -størrelser bør være tilgængelige for at sikre minimum luftspild, maksimal patient komfort og optimal compliance (evidens II, styrke B).

Patienter med behov for stort ilttilskud – f.eks. mere end 15 liter O<sub>2</sub> tilført flowet fra NIV-respiratoren – bør som regel behandles i intensivt regi (evidens III, styrke C).

Befugtning med originale fugtere bør anvendes ved NIV, såfremt udstyret giver mulighed herfor (evidens III, styrke C).

Forstøvning af bronkodilatorer kan anvendes under NIV efter sædvanlige principper, enten under pause i behandlingen, eller ved at indskyde et forstøversystem foran masken (evidens III, styrke C).

## Kapitel 8. Varighed af behandlingen

Anbefalingerne vedrørende varighed af behandlingsintervaller og den totale varighed varierer meget, og er generelt præget af ældre studier.

### 8.1 Behandlingsvarighed

I en britisk rapport fra 2002 har man anbefalet, at man i det første døgn af behandlingen lader patienten være så meget som mulig på NIV, dog med mulighed for pauser til fysioterapi, medicinindgift, måltider og lignende<sup>14</sup>. I en metaanalyse anføres det, at man vil se positiv effekt på respirationsfrekvens, pH og PaCO<sub>2</sub> efter den første times behandling<sup>9</sup>. I et multicenter-RCT, der også er inkluderet i førnævnte metaanalyse, sås den største positive effekt på respirationsfrekvens i løbet af de første fire timer<sup>4</sup>. I et nyere kohortestudie har man fundet, at blandet acidose frem for ren respiratorisk acidose er prognostisk for længere tids behov for NIV, i studiet lå de i gennemsnit i NIV 17,1 time længere<sup>87</sup>. Et review fra 2006 angiver, at man ofte vil opleve bedring i respirationssvigt ved under 12 timers behandling i 3-4 dage<sup>88</sup>.

### 8.2 Udtrapping

Man har forsøgt at opstille flere modeller for et standardiseret behandlings- og udtrappingsforløb, hvilket også har vist sig gavnligt for patienterne. En model har heddet så meget NIV som muligt første døgn, 16 timer anden dag, 12 timer tredje dag og med rutinemæssigt stop for behandlingen på fjerdedagen, medmindre patienten fortsat havde behov for respirationsstøtte<sup>4</sup>. I et andet studie lavet på en blandet gruppe, men overvejende KOL-patienter, har man konsekvent afkoblet patienten fra NIV en gang i døgnet hvis de opfyldte følgende kriterier: pH over 7.30, FIO<sub>2</sub> under 50 %, PaO<sub>2</sub> over 60 mmHg (8 kPa), perifer iltmætning (SpO<sub>2</sub>) over 92 %, respirationsfrekvens mellem 8 og 30 /min, systolisk blodtryk mellem 90 og 180 mmHg uden vasopressorer, temperatur mellem 36 og 38 °C, hjertefrekvens mellem 50 og 120 /min og GCS over 13. Herefter så man om de steg i respirationsfrekvens til over 30 /min i mere end 5 minutter, faldt i SpO<sub>2</sub> til under 90 % i mere end 5 minutter, faldt i pH til under 7.30, steg i PaCO<sub>2</sub> med mere end 10 mmHg (1,33 kPa), fik hjertefrekvens over 120 /min eller under 50 /min, fik systolisk blodtryk under 90 mmHg eller over 180 mmHg, faldt i bevidsthed eller udviste tegn på udtrætning. Gjorde de det, blev de sat tilbage på NIV og afkoblet igen 24 timer senere. Denne strategi afkortede i patienternes tid i NIV med 1,8 døgn i forhold til kontrolgruppen, hvor NIV blev seponeret baseret på klinisk skøn. I interventionsgruppen lå patienterne i gennemsnit i NIV i 2,6 døgn<sup>89</sup>. Et portugisisk studie, hvor 80 procent af de inkluderede patienter havde KOL i exacerbation brugte man følgende model til aftrapping, når patienter havde ligget med pH over 7.35 og respirationsfrekvens under 25 /min i et døgn: På dag 1 lå patienterne skiftevis med NIV i to timer og en times pause i dagtiden, om natten lå de med kontinuerlig NIV. På dag 2 lå de med NIV en time og pause i 2 timer, om natten igen med kontinuerlig NIV. Efter dag 3 lå de uden NIV hele dagtiden og med NIV hele natten. På denne vis udtrappede man alle patienter fra NIV med en gennemsnitstid for behandling på 120,9 timer<sup>90</sup>.

### **Anbefalinger:**

I det første behandlingsdøgn bør patienten være så meget som muligt på NIV, dog med mulighed for pauser til fysioterapi, medicinindgift, måltider og lignende (evidens IIa, styrke B).

Positiv effekt af NIV bør ses i løbet af den første time (evidens Ia, styrke A), i modsat fald er risiko for behandlingssvigt høj - der tilrådes kontakt til intensiv-vagthavende med henblik på konferering af muligt skift af behandlingsstrategi fra non-invasiv til invasiv ventilation (evidens IIb, styrke B).

Samlet varighed af behandling bør ligge mellem 1 og 4 dage med mulighed for individuel variation (evidens IIb, styrke B).

Man bør anvende en standardiseret model for udtrækning af NIV (evidens Ib, styrke A).

## Kapitel 9. Dimensionering af NIV-service og økonomi

### 9.1 Dimensionering af NIV-service

Jævnfør dansk register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdoms seneste nationale årsrapport<sup>91</sup> var der i 2014 21.839 indlæggelser med akut exacerbation i KOL. NIV blev brugt under 2327 (11 %) af indlæggelserne. Behovet for NIV i Danmark må som minimum svare til, hvad der er angivet her. Om det reelle behov er større er svært at vurdere.

Flere undersøgelser viser, at 20-30 % af patienter indlagt med KOL i exacerbation er acidotiske ved indlæggelsen eller bliver det senere<sup>6,92-94</sup>. Af disse vil en del rette sig på den initiale medicinske behandling og resten være mulige kandidater til NIV. I det engelske prævalensstudie<sup>92</sup>, der har været tilgrundlæggende for implementeringen af NIV, fandtes 16,4 % (95% CI 14.1 to 18.7) af patienterne indlagt med KOL i exacerbation at opfylde kriterierne for behandling med NIV. Dette er dog alene baseret på vedvarende acidose efter initial behandling på modtageafsnit. Der er i studiet altså ikke taget højde for eventuelle kontraindikationer (lavt bevidsthedsniveau, sekretstagnation, manglende Kooperation til NIV behandling etc.). Allerede intuberede patienter er selekteret fra. Andelen af patienter, der reelt kan modtage NIV, må altså forventes at være lavere. Dette afspejles også i det seneste nationale britiske audit<sup>94</sup>, der viser at andelen af indlæggelser med KOL i exacerbation, der modtager NIV i Storbritannien, matcher de danske tal med 11,1 %. I undersøgelsen konkluderes, at en del patienter der ikke fik NIV burde være blevet tilbudt det, men også at en del fik NIV uden at indikationen var der (eg. metabolisk acidose eller mistolket respiratorisk acidose grundet manglende habituel metabolisk kompensation). Desuden ses andelen af patienter med KOL i exacerbation, der modtog invasiv mekanisk ventilation, at være markant lavere end i Danmark (1 % vs. 2,9 %) <sup>94,95</sup>. Sammenlagt taler undersøgelsen altså for en grad af fejladministration af NIV fremfor et underforbrug. Alt i alt peger ovenstående på, at de 11 % af indlæggelserne, der på nuværende tidspunkt i Danmark tilbydes NIV, formentligt er et meget godt udtryk for det reelle behov. Dette er desuden i overensstemmelse med regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogramms indikator-standard på 8-12 %<sup>91</sup>. I kontrast hertil tyder helt nye tal fra Odense Universitetshospital på, at andelen af patienter, der bør tilbydes NIV, måske alligevel bør ligge højere. Her fandtes i audits fra 2010 og 2012 hhv. 24 % og 30 % af patienterne acidotiske ved indlæggelsen, dette i tråd med tidligere studier, men andelen af patienter, der blev tilbudt NIV, var markant højere, nemlig 19,3 %<sup>6</sup>. Det skal bemærkes, at Odense Universitetshospital igennem mange år har ligget højest i andelen af NIV-behandlede i Danmark, og det er uvist om forskellen indikerer en reel landsdækkende underbehandling, eller om den er et udtryk for forskelle i visitation og/eller primær behandling.

Et hospital med et befolkningsgrundlag på 250.000 indbyggere vil have ca. 1000 indlæggelser årligt grundet KOL i exacerbation<sup>91,96</sup>, og af disse vil mindst 110 af patienterne have behov for NIV jævnfør ovenstående. Det er vanskeligt at estimere antallet af NIV-pladser bl.a. på baggrund af årstidsvariation i antallet af indlæggelser med KOL i exacerbation (der er en tendens til højere indlæggelsesandel i vinterhalvåret)<sup>92,95</sup>. Hvis vi imidlertid ser bort fra denne variation, og antager en tilfældig distribution i indlæggelsesmønsteret, kan man statistisk beregne sandsynligheden for, at behandlingskapaciteten er tilstrækkelig med et givet antal NIV-pladser til rådighed (Erlang's C formel for et M/M/c køsystem med poissonfordelte ankomster og eksponentialfordelte ekspeditionstider) (Tabel 3). Middelvarighed af NIV er i nyeste metaanalyse angivet til 4,3 dage (med gennemsnitligt 8,5 timers NIV pr. dag)<sup>97</sup>. I praksis er 4 dage lang tid at ligge i NIV-behandling, hvorfor kortere varighed er medtaget i beregningerne, da det formentligt afspejler det reelle forbrug bedre. Der er i

fordelingen ikke taget højde for, om patienterne kan behandles i et sengeafsnit eller behøver NIV i intensivt regi. I det seneste britiske audit<sup>94</sup> ses 1/3 af de acidotiske patienter at have pH < 7,26, for disse synes intensiv behandling næsten obligat. I det tidligere nævnte engelske prævalensstudie<sup>92</sup> fordeler de acidotiske patienter sig i forholdet 1:1:2 for pH: <7,26 : 7,26-7,30 : 7,30-7,35, og behovet for NIV i intensivt regi vil så være afhængig af om skæringspunktet sættes ved pH på 7,25 eller 7,30. Desuden vil tilstedeværelsen af samtidig hypoxi gøre, at yderligere en del patienter kræver NIV på intensiv afdeling på trods af acceptabel pH. Der er i *tabel 3* udarbejdet to separate beregninger afhængig om NIV-behovet afspejler det aktuelle forbrug på landsplan<sup>91</sup> eller de nyeste tal fra Odense<sup>6</sup>.

**Tabel 3. Dimensionering af NIV-service**  
**Ved 110 indlæggelser med NIV-behov pr. år**

Sandsynlighed for tilstrækkelig kapacitet		Antal NIV-pladser (kapacitet)		
		3 pladser	4 pladser	5 pladser
Gennemsnitlig NIV-behandlingsvarighed	2 dage	97,50 %	99,65 %	99,96 %
	3 dage	92,92 %	98,54 %	99,75 %
	4 dage	85,73 %	96,24 %	99,16 %

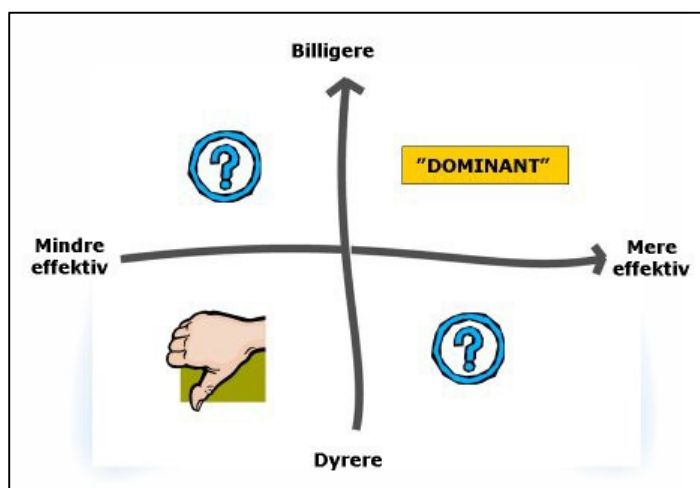
**Ved 190 indlæggelser med NIV-behov pr. år**

Sandsynlighed for tilstrækkelig kapacitet		Antal NIV-pladser (kapacitet)		
		5 pladser	6 pladser	7 pladser
Gennemsnitlig NIV-behandlingsvarighed	2 dage	99,55 %	99,92 %	99,99 %
	3 dage	97,64 %	99,43 %	99,88 %
	4 dage	93,10 %	97,84 %	99,40 %

## 9.2 Økonomi og kost-effektivitet

Der er ingen danske undersøgelser der belyser kost-effektiviteten for NIV ved indlæggelseskrævende KOL i exacerbation. Udenlandske analyser må vurderes med meget store forbehold, idet man ikke umiddelbart kan overføre konklusioner fra ét land til et andet på grund af forskelle i organisation og omkostningsniveau. I en kost-effektivitetsanalyse baseret på et multicenterstudie af NIV på 14 engelske distriktshospitaler fandt man, at NIV var særdeles kost-effektiv sammenlignet med standardbehandlingen, idet både mortaliteten og de totale hospitalsomkostninger blev reduceret<sup>98</sup>. Den væsentligste omkostningsreduktion lå i et mindsket forbrug af intensivressourcer i NIV-gruppen som følge af færre intubationer. Analysen konkluderede at NIV var *dominant* i forhold til standardbehandlingen, dvs. både billigere og mere effektiv (*Figur 5*). Det skal dog bemærkes, at besparelsen i undersøgelsen ikke var signifikant men kun indikativ. Omkostning pr. NIV patient: -£645 (altså penge tjent) (95% CI -£2310 til £386). Signifikans synes dog mindre relevant, idet den mere effektive behandling i sig selv validerer implementeringen af NIV. Undersøgelsen er baseret på NIV-behandling på stamafdeling, og det er klart af potentialet for omkostningsreduktion er størst ved NIV-behandling her frem for i intensivt regi. I en teoretisk kost-effektivitets analyse fra Canada, baseret på en tidligere metaanalyse<sup>99</sup>, har Keenan et al.<sup>100</sup> sammenlignet NIV med konventionel behandling med udgangspunkt i intermedieært afsnit (sygeplejer/patient-ratio 1:4). Også her fandtes markant reducerede omkostninger ved NIV, og behandlingen vurderedes også her *dominant* i forhold til standardbehandling. I dette studie er beregningerne gentaget, hvor initial observation og NIV foregår i intensivt regi. Dette reducerer den økonomiske gevinst, men NIV findes fortsat billigere end standard terapi.

**Figur 5. Mulige udfald i en kost-effektivitetsanalyse**



Når en ny behandling medfører en besparelse frem for en udgift giver det ikke mening at vurdere kost-effektiviteten på normal vis ud fra *incremental cost-effectiveness ratio*, dvs. forholdet mellem totale omkostninger og gevinsten i antal helbredsenheder (i dette tilfælde reddede liv). I stedet kan man anskueliggøre gevinsten ved at modellere sandsynligheden for,

at omkostningerne overskrider bestemte værdier. I aktuelle analyse fra England<sup>98</sup> fandt man en 80 % sandsynlighed for at indførelse af NIV ville medføre en besparelse, og en 95 % sandsynlighed for at omkostningen per sparet liv ville være mindre end 5.000 £.

Når man skal bedømme økonomien i forbindelse med indførelse af NIV, vil der være tre centrale problemstillinger:

- Muligheden for mindre forbrug af intensive ressourcer.
- Behovet for justeret personalenormering.
- Ændringer i sengedagsforbruget.

### 9.3 Muligheden for mindre forbrug af intensive ressourcer

De fleste hospitalsomkostninger er konstante kapacitetsomkostninger som vil være relativt upåvirkelige af mindre forskydninger i forholdet mellem intensivt og ikke-intensivt ressourceforbrug. Baseret på  $NNT = 4$  for at undgå en intubation (jf. den seneste Cochrane-analyse)<sup>5</sup> vil 100 behandlinger med NIV per år medføre 25 færre respirator-behandlinger årligt. Dette er imidlertid under forudsætning af, at ethvert behandlingssvigt udløser intubation. Hvis intubationsraten kun er 50 %, blandt patienter med behandlingssvigt på standardbehandlingen, vil besparelsen ved NIV kun være 12,5 respiratorbehandlinger årligt, med deraf følgende ringere mulighed for at besparelsen kan effektueres. Ofte vil implementering af NIV formentlig ikke medføre en direkte økonomisk gevinst på det intensive område, men snarere en mulighed for at omdirigere intensive ressourcer til andre patientkategorier, herunder til kritisk syge patienter med multi-organsvigt, frem for til KOL-patienter med et isoleret behov for en relativ kortvarig ventilatorisk støtte.

### 9.4 Behovet for øget personalenormering

I den engelske kost-effektivitetsanalyse<sup>98</sup> udløste NIV ikke ekstranormering i plejegruppen, og det forøgede plejeforbrug blev blot indregnet til timepris. En sådan beregningsmetode kan naturligvis ikke anvendes, hvis NIV medfører en belastning på plejesiden i tidsrum, hvor der



ikke er nogen plejemæssig bufferkapacitet. Implementering af NIV uden nynormering i aften- og natteskiftet vil næppe være realistisk på de fleste lungemedicinske sengeafdelinger. Omkostningerne til f.eks. to netto-normeringer på plejeområdet vil radikalt forskyde balancen i en kost-effektivitetsanalyse.

### **9.5 Ændring i sengedagsforbruget**

Den engelske analyse beregner ikke en gevinst som følge af reduceret liggetid hos patienter behandlet med NIV, idet den randomiserede undersøgelse som ligger til grund for analysen fandt samme liggetid i de to grupper<sup>4</sup>. Flere senere metaanalyser har dog fundet liggetidsreduktioner i størrelsesordenen 2 til 4 dage<sup>5,8,9,97</sup>, og hvis sådanne gevinster kan realiseres, hvilket formentlig vil være tilfældet for de mest syge patienter, vil det bidrage til at forbedre kost-effektiviteten for NIV sammenlignet med standardbehandlingen.

#### **Anbefalinger:**

Et hospital med et befolkningsgrundlag på 250.000 personer og 1000 indlæggelser med KOL i exacerbation årligt, vil typisk skulle gennemføre ca. 110 behandlinger med NIV på årsbasis jævnfør de nuværende retningslinjer (evidens III, styrke C).

Ovenstående behandlingsbehov vil kunne honoreres i over 99 % af tiden med 5 NIV pladser, forudsat en gennemsnitlig behandlingsvarighed på maksimalt 4 døgn (evidens III, styrke C).

Udenlandske analyser af kost-effektiviteten ved NIV må vurderes med betydelige forbehold, og lokale analyser må lægges til grund for vurdering af økonomien i forbindelse med implementering af NIV (evidens IV, styrke D).

## Kapitel 10. Etik og NIV

Vi ved generelt for lidt om vore patienters forventninger og holdning til genoplivning, respiratorbehandling og anden livsforlængende terapi. I et europæisk multicenterstudie - hvor der indgår danske data - kendte man kun patienternes holdning til disse spørgsmål hos 20 - 33 %, på det tidspunkt hvor man stod over for beslutninger om sådanne forhold på de intensive afdelinger<sup>101</sup>. Et amerikansk studie har vist, at kun 47 % af lægerne vidste om deres patienter ønskede genoplivning<sup>102</sup>.

Danske patienter med hospitalskrævende KOL-exacerbationer har en mortalitet under indlæggelse på 9 % og en 1-års mortalitet på 36 %<sup>3</sup> så en diskussion om de fremtidige behandlingsønsker og muligheder er meget relevant. Man må derfor kraftigt anbefale og opfordre til, at patienternes ønsker klarlægges allerede på indlæggelsestidspunktet. I Danmark er det lægen, der har ansvaret for tage initiativ til at klarlægge patientens behandlingsbehov og -ønske i henhold til Sundhedsloven samt informere og handle herefter. Nogle vil hævde at disse spørgsmål kun bør rejses, hvis patienten udtrykker ønske om dette. Det er imidlertid forkert – KOL-patienter ønsker at diskutere og blive oplyst om alle aspekter af deres sygdom, herunder vurdering af prognosen<sup>103</sup>.

For meget gamle eller terminale KOL-patienter er indikationen for intubation og respiratorbehandling ofte ikke til stede eller tvivlsom. Hos denne gruppe kan behandling med NIV være en mulighed. I kontrast til intubation og respiratorbehandling muliggør NIV-behandling, at patienten selv kan deltage i beslutningsprocessen om videre behandling. I optimale forløb kan man hos en patient med manifest CO<sub>2</sub> narkose påbegynde NIV-behandling og vågner patienten op, kan patientens eget ønske om behandling afklares og der vindes tid til at afklare patientens forhold mht. tidligere afgivne ønsker, fysisk formåen hjemme etc. Denne mulighed rummer dog etiske problemstillinger der skal overvejes, og informeret samtykke fra patienten er et vigtigt element i disse overvejelser. Inden opstart af NIV bør det endvidere afklares om NIV udgør behandlingsloftet, eller om man ved behandlingssvigt skal tilbyde invasiv ventilation. Høj alder udgør i sig selv ikke en kontraindikation for NIV, men hos KOL-patienter er komorbiditet en væsentlig, negativ prognostisk faktor for behandlingssucces og KOL-patienter med hjemmeilt har ikke højere mortalitet under intensiv behandling end øvrige KOL-patienter<sup>104</sup>.

Et dansk studie<sup>66</sup> fulgte 38 patienter, der havde fået NIV, da der ikke var indikation for intubation. Af de 38 overlevede 11 til udskrivelse, gennemsnitslevetiden for de, der kom hjem var mere end 32 måneder (ikke alle var døde ved follow up) og 3 var i live efter 5 år. Genindlæggelse på intensiv afdeling var mindre end 1 i gennemsnit i patienternes restlevetid. Det samme gør sig gældende i et amerikansk studie, hvor 114 patienter blev fulgt efter DNI og NIV behandling. 49 patienter (43 %) overlevede til udskrivelse<sup>105</sup>. De, der klarede sig bedst var patienter med god hostekraft og som var vågne. Patienter med kronisk hjertesvigt havde en overlevelse til udskrivelse på 75 % og KOL en overlevelse på 53 %. Af de patienter, der overlevede til udskrivelse, kom 17 hjem og de 32 resterende på plejehjem. Der er således belæg for, at prøves NIV til patienter, hvor der ikke er indikation for intubation er der en del, der overlever endog ganske længe. Om overlevelse er et etisk sufficient endemål, eller om kvaliteten i den vundne ekstra levetid er et bedre mål kan diskuteres – dette er dog

nærmest umuligt af forudsige i den akutte situation<sup>106</sup>.

Generelt kan følgende anbefales ved NIV-behandling af terminale KOL-patienter:

If in doubt - try it out.

Behandlingen er relativt skånsom og non-invasiv, og patienterne kan undervejs fravælge behandlingen hvis de finder den for belastende. Er patienten bevidsthedssækket eller på anden måde ude af stand til at kommunikere sin holdning, kan man samtidig med behandlingsstart sætte en grænse for, hvor længe man vil lade behandlingen fortsætte hvis patientens totalsituation ikke forbedres. Sådanne beslutninger dokumenteres i journalen, patienten skal informeres hvis muligt og pårørende ligeså.

Patienter der har gennemført et forløb med NIV bør spørges om det er et tilbud som de ønsker igen ved nye forværringer i deres sygdom og dette dokumenteres i journalen. Denne tilkendegivelse kan være god information ved genindlæggelse, men tilkendegivelsen er ved senere sygdomstilfælde ikke juridisk gældende (Sundhedsloven, afsnit III: Patienter retsstilling).

### **Anbefalinger:**

Patientens ønske og forventning til behandling bør kendes så godt som muligt, inden man tilbyder NIV til terminale KOL-patienter (evidens IV, styrke D).

Alder per se er ikke en kontraindikation eller limiterende faktor for hvem der kan tilbydes NIV (evidens IV, styrke D).

Der bør lægges stor vægt på komorbiditet - specielt hvis der er flere - snarere end på KOL-sværhedsgrad, når man overvejer at tilbyde NIV (evidens II, styrke B).

Når og hvis en patient har overlevet en behandling med NIV, bør der ved udskrivning fra sygehuset tages stilling til om patienten på ny ønsker denne behandling ved eventuel genindlæggelse af KOL-relaterede årsager (evidens IV, styrke D).

Er der tvivl om man skal starte NIV hos en patient, hvor der ikke er indikation for intubation, bør behandlingen startes og evalueres løbende, da der er en del patienter, der overlever langvarigt udenfor hospitalet (evidens III, styrke C).

## Kapitel 11. Hjemmehandling med NIV til stabil KOL

Som gennemgået tidligere, støtter kliniske data hospitalsanvendelse af NIV ved akut forværring af kronisk hyperkapnisk respirationssvigt forårsaget af en forværring af KOL.

Evidensen for anvendelse af hjemmebehandling med NIV ved stabil KOL er mindre stærk.

Resultaterne fra flere små, kortsigtede, randomiserede forsøg viste ikke nogen gevinster i form af reduceret mortalitet eller morbiditet. I en enkelt undersøgelse vistes små forbedringer i dagtids arterie blodgastensioner og livskvalitet, når transkutan CO<sub>2</sub> (tcCO<sub>2</sub>) blev reduceret med natlig NIV<sup>107</sup>.

Resultater fra to større prospektive, randomiserede studier viste ikke forbedringer i overlevelse<sup>108,109</sup>. En undersøgelse afslørede en lille forbedring i overlevelse, men på bekostning af forværring i livskvalitet<sup>110</sup>.

I disse undersøgelser blev effektiviteten af NIV på den alveolære ventilation ikke dokumenteret og utilstrækkelig dosering af ventilationsstøtten kan have været årsagen til de manglende fordele snarere end selve behandlingsprincippet.

I et nyligt publiceret studie vurderes anvendelse af hjemme-NIV-behandling af stabil hyperkapnisk respirationssvigt sekundært til KOL. Deres resultater viste en væsentlig forbedring i overlevelse (1-års-dødelighed i NIV-gruppen var 11,8 % vs. 33,3 % i kontrolgruppen; hazard ratio 0,24 (95 % CI: 0,11-0,49; p = 0,0004) og livskvalitets score (St. Georges Respiratory Questionnaire score) forbedredes (6,2 points, 95 % CI 0,7-11,8 i interventionsgruppen i forhold til kontrolgruppen (p = 0,0289))<sup>111</sup>.

Den væsentligste forskel mellem denne undersøgelse og andre studier (*tabel 4*) er, at protokollen, har krævet en væsentlig CO<sub>2</sub>-reduktion (20 % fra værdien under spontan ventilation i vågen tilstand inden behandlingsstart). Denne reduktion blev opnået ved en kombination af stigende inflationstryk og backup respirationsfrekvens.

I alle undersøgelser, hvor en effekt af NIV på CO<sub>2</sub> blev påvist, sås også en klinisk gavnlig effekt, herunder forbedret overlevelse.

Der er for nyligt publiceret et RCT<sup>112</sup> af hjemmebehandling med NIV hos patienter med KOL, omend under andre omstændigheder end i Köhneins studie, nemlig under en indlæggelse, hvor patienterne havde modtaget NIV i forbindelse med akut exacerbation af KOL.

Patientkarakteristika, respiratorindstillinger og behandlings-compliance svarede til Köhneins undersøgelse, og de viste efter 1 år en reduktion i natlig tcCO<sub>2</sub> (0,6 kPa lavere) hos dem, der modtog NIV i forhold til kontrolgruppen.

1 års overlevelsen i de to grupper var imidlertid ens. Dette kan formentlig forklares af en negativ effekt af akut exacerbation på outcome og dermed på overlevelsen.

Data fra eksisterende kliniske forsøg (*tabel 4*) antyder, at NIV sandsynligvis ikke har signifikante effekter hvis baseline PaCO<sub>2</sub> er lavere end 7 kPa.

Opnåelse af en reduktion i PaCO<sub>2</sub> tager tid; I Köhneins studie var patienterne indlagt elektivt i gennemsnitligt 5,6 dage (SD 1,1) til initiering af NIV og i et andet studie 13,0 dage (SD 6,9)<sup>113</sup>. Dette tidsforbrug anses ikke for kost-effektivt eller praktisk gennemførligt i klinisk praksis. Kortere initialforløb med hyppig opfølgning og justering vil være nødvendigt og har vist sig gennemførligt<sup>114</sup>.

Hvis reduktionen i PaCO<sub>2</sub> ikke opnås, kan polysomnografi under søvn bidrage til at optimere apparaturindstillinger<sup>115</sup>. Hvis NIV stadig ikke tolereres, bør den ophøre.

**Tabel 4. Nøgletal fra lang-tids-studier af hjemmebehandling med NIV ved KOL**

Studie	Patientantal		Alder (år)		FEV1 (% af forventet)		PaCO <sub>2</sub> (kPa)		Mortalitet (1års)	
	NIV	Kontrol	NIV	Kontrol	NIV	Kontrol	NIV	Kontrol	NIV	Kontrol
Clini et al, 2002 <sup>109</sup>	43	47	64	66	27	31	6,7	6,6	18%	17%
Windisch et al, 2005 <sup>113</sup>	34	-	63	-	1,03(l.)	26	7,1	-	14%	-
McEvoy et al, 2009 <sup>110</sup>	72	72	68	67	23	25	7,25	7,0	17%	22%
Struik et al, 2014 <sup>112</sup>	101	100	69	68	26	26	7,9	7,7	30%	29%
Köhnlein et al, 2014 <sup>111</sup>	102	93	62	64	26	27	7,8	7,7	11,8%	33%

Der er nyligt fra Dansk Lungemedicinsk Selskab udkommet en national retningslinje for hjemmebehandling med NIV hos KOL-patienter. (<http://www.lungemedicin.dk/fagligt/182-hjemme-niv-til-kol-1.html>).

Praktisk erfaring tilsiger, at patienterne bør være motiveret for maskebehandling og være i optimal bronkodilaterende behandling. Klaustrofobi for fullface-masker er en relativ kontraindikation og bør drøftes nøje mellem behandler og patient, også gerne forud for behandlingsstart påtænkes. Nasalmasker kan generelt være vanskelige at tilpasse hos denne patientgruppe pga. behovet for højt inspiratorisk tryk.

NIV-behandling optimerer CO<sub>2</sub>-udskillelse. Ilt tilføres via sidestuds til NIV-apparatet ved behandling i hjemmet. Der kan anvendes langt højere ilt-doser, end man traditionelt anvender ved nasal iltbehandling. Sædvanligvis tilstræbes SaO<sub>2</sub> > 90 % under pågående NIV-behandling uden væsentligt frygt for CO<sub>2</sub> retention hos den stabile KOL patient.

#### Anbefalinger:

Permanent hjemmebehandling med NIV bør ikke påbegyndes umiddelbart efter en akut exacerbation af KOL, og patienter skal revurderes for vedvarende hyperkapni 2-6 uger efter udskrivelsen (evidens Ib, styrke A).

NIV bør overvejes hvis PaCO<sub>2</sub> er større end 7 kPa, eller når der er fundet indikation for hjemmeilt behandling (evidens Ib, styrke A).

Effektiv NIV bør dokumenteres ved natlig monitorering med kardiorespiratorisk monitorering inkl. transkutan CO<sub>2</sub> og ventilatoren bør justeres med henblik på at opnå en reduktion i PaCO<sub>2</sub> på 20 % fra værdien under spontan ventilation i vågen tilstand inden behandlingstart (evidens Ib, styrke A).

Sammenfattende kan anføres at effektiv hjemmebehandling med NIV forbedrer overlevelse og livskvalitet, hvis arteriel CO<sub>2</sub> reduceres.

## Kapitel 12. Medicinsk behandling af KOL i exacerbation

I dette afsnit gennemgås medicinsk behandling af patienter med akut respirationsinsufficiens på baggrund af KOL i exacerbation.

En exacerbation i KOL defineres som en akut hændelse som er karakteriseret af forværring i patientens respiratoriske symptomer (åndenød/hoste) som er udover den normale daglige variation og som giver anledning til ændring i medicinering.

Ved primær vurdering af patienter med *indlæggelseskrævende* KOL i exacerbation, forudsættes det, at relevante differentialdiagnoser som pneumoni, arytmier, lungeemboli, hjerteinsufficiens og pneumothorax eller anden betydende organsvigt er vurderet og taget højde for.

I internationale guidelines beskrives følgende indikationer i forhold til indlæggelsesvurdering:

- Markant øgning i symptomintensitet som hviledyspnø
- Svær underliggende KOL
- Nye objektive tegn som cyanose og perifere ødemer
- Manglende effekt af initieret medicinsk behandling
- Tilstedeværelse af svære komorbiditeter (hjertesvigt eller arytmier)
- Hyppige exacerbationer
- Alder
- Konfusion
- Manglende støtte i hjemmet (hjemmehjælp som ikke kan etableres akut)

Korttidsvirkende bronkodilatorer: behandling med korttidsvirkende beta-2-agonist gives alene eller i kombination med korttidsvirkende antikolinergikum ved behov (ofte opstart med 2-3 maskeinalationer indenfor den første time)<sup>116</sup>. En systematisk litteraturgennemgang af medicin administration har ikke vist signifikant forskel i FEV<sub>1</sub> mellem forstøverapparat eller inhalationsspray med eller uden spacer, mens administration af forstøvet medicin anses som mere hensigtsmæssigt for sygere patienter (evidens III, styrke C).

Systemisk steroid: Studier foretaget hos indlagte patienter har vist at systemisk steroid hos patienter med KOL i exacerbation nedsætter forværringstiden, forbedrer FEV<sub>1</sub> samt graden af hypoxæmi (PaO<sub>2</sub>), (evidens Ib, styrke A) samt nedsætter risiko for tidligt tilbagefald, klinisk forværring og behandlingssvigt samt nedsætter indlæggelsestiden<sup>117,118</sup>. Behandlingslængde på fem dage er tilrådet, og gav i et randomiseret studium lige så god effekt som 14 dages behandling (evidens II, styrke B)<sup>119</sup>.

Antibiotika: Behandling med antibiotika hos patienter med KOL i exacerbation er kontroversiel<sup>116</sup>. Der er evidens for effekt, når der er kliniske tegn på bakteriel infektion i form af øget dyspnø, øget ekspektorat-volumen og -purulens. Endvidere har man i et studie påvist, at patienter som får ventilatorisk støtte (invasiv eller noninvasiv) uden samtidige antibiotika, har større dødelighed og større risiko for nosokomial infektion end patienter, der får samtidige antibiotika (evidens II, styrke B)<sup>120</sup>. Empirisk antibiotikabehandling er penicillin ved mild KOL og/eller amoxicillin + clavulansyre eller piperacillin og tazobactam eller cefuroxim ved moderat

og svær KOL. Behandling justeres afhængigt af dyrknings svar. Behandlingslængden er 7-10 dage (evidens IV, styrke D)<sup>121</sup>.

Supplerende behandling: Må baseres på patientens kliniske præsentation og indbefatter: korrektion af væskebalance med fokus på vanddrivende behandling, antikoagulantia, behandling af komorbiditeter og ernæringsterapi, samt tidlig mobilisering<sup>116</sup>.

Theofyllin: billig medicin med relativ stor bivirkningsprofil i de doser som tidligere blev anvendt. (300 mg x 3). I internationale KOL guidelines er theofyllin stadig anført som alternativ medicin hvor langtidsvirkende bronkodilatorbehandling ikke er tilgængelig. I et randomiseret placebo kontrolleret studie nedsætter lavdosis theofyllin exacerbationsraten (200 mg x 2)<sup>122</sup>.

Iltbehandling ved KOL i exacerbation: Det tilstræbes at mindske risikoen for hypoxi-udløste skader uden samtidig hyperkapni hos iltfølsomme patienter. På baggrund af et stort randomiseret australsk studie<sup>123</sup> anbefales titreret ilttilskud til SpO<sub>2</sub>: 88-92 %<sup>124,125</sup>.

### **Behandlingskomponenter ved indlæggelseskrævende exacerbationer:**

Medicinsk behandling:

- Bronkodilaterende medicin (beta-2-agonist og anti-kolinergika), systemisk steroid, antibiotika.
- Supplerende behandling som f.eks.: vanddrivende, lavmolekylær heparin.

Respiratorisk støtte:

- Iltbehandling (titreret ilttilskud til perifer ilt saturation på 88-92 % hos KOL patienter)
- Ventilationsstøtte:
  - Non-invasiv ventilation
  - Invasiv ventilation

## Kapitel 13. Forslag til patientinformation

### Non-invasiv ventilation (NIV) ved akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Som patient med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) vil du fra tid til anden opleve, at der opstår en akut forværring af de lungesyntomer, du kender fra hverdagen. Dette kan f.eks. være tilfældet i forbindelse med infektioner i luftvejene, hvor betændelsestilstanden gør vejrtrækningen mere besværlig og anstrengt.

Hvis en akut forværring kræver indlæggelse på hospital, vil behandlingen primært bestå af luftvejsudvidende medicin, betændelsehæmmende medicin og ilttilskud. Denne behandling vil ofte være effektiv, men i meget svære tilfælde vil arbejdet med vejrtrækningen være så stort, at vejrtræknings-musklerne udmattes og efterhånden ikke længere kan klare opgaven. Sker dette, bliver tilstanden meget alvorlig, og der vil være behov for respiratorbehandling. Respiratorbehandling er imidlertid belastende, og medfører også en risiko for komplikationer, hvorfor den forbeholdes de sværeste tilfælde.

Ved hjælp af en mindre belastende behandling, såkaldt non-invasiv ventilation (NIV), vil det i mange tilfælde være muligt, at forebygge udvikling af en livstruende tilstand, og dermed også undgå respiratorbehandling. Herudover vil det akutte sygdomsforløb ofte kunne afkortes.

Til non-invasiv ventilation anvendes en maske som placeres foran næse og mund. Masken er via en slange forbundet med et apparat, som tilfører luft til masken med et varierende overtryk. Dette aflaster dine muskler fra en del af vejrtrækningsarbejdet og du vil føle at din vejrtrækning bliver nemmere. Under behandlingen holdes masken på plads af nogle remme henover hovedet og bagom nakken. En vis stramning af disse remme er nødvendig, for at masken kan slutte tilstrækkeligt tæt.

Behandlingens varighed vil typisk være fra ét til flere døgn, men det vil være muligt at holde pauser undervejs, f.eks. når man skal spise eller drikke. Man kan snakke selv om man har masken på.



## Appendix. Forkortelser og begreber

**ABG:** Arteriel blodgasanalyse

**ALI:** Acute Lung Injury (tidligere brugt betegnelse, svarer til mild ARDS)

**ALS:** Amyotrofisk Lateral Sklerose

**APACHE score:** Acute Physiology And Chronic Health Evaluation. Algoritme til kvantificering af helbredstilstand ud fra akutte og kroniske forhold

**ARI:** Akut respirationsinsufficiens

**Assist mode:** Synonym med *Spontaneous mode*. Understøttet, spontan respiration. Patienten styrer selv respirationscyklus og respirationsfrekvens

**Assist/control (AC) mode:** Synonym med *Spontaneous/Timed mode*. Understøttet, spontan respiration (assist), men respiratoren over styringen (control) hvis respirationsfrekvensen falder under en fastsat, nedre grænse

**ARDS:** Acute Respiratory Distress Syndrome

**BPAP:** Bilevel Positive Airway Pressure. Dækker generelt understøttet, spontan respiration med vekslende overtryk under inspiration og eksspiration. BPAP er endvidere et registreret varemærke hos et firma der fremstiller udstyr til NIV

**CF:** Cystisk fibrose

**CI:** Confidence interval

**CNS:** Centralnervesystemet

**CPAP:** Continuous Positive Airway Pressure. Spontan ventilation gennem system med konstant overtryk gennem hele respirationscyklus. Leverer kun ventilatorisk støtte i det omfang patienten har intrinsic PEEP (hvilket dog oftest er tilfældet ved KOL)

**DMD:** Duchennes muskeldystrofi

**DNI:** Do-not-intubate, betegnelsen dækker over patienter hos hvem der er truffet beslutning om at invasiv respiratorbehandling ikke skal påbegyndes, enten grundet fagligt begrundet behandlingsloft eller efter patientens eget ønske

**EKG:** Elektrokardiografi

**Ekspiratorisk trigger:** En føler der får respiratoren til at skifte fra det høje inspiratoriske tryk til det lavere ekspiratoriske tryk, når patienten påbegynder en udånding. Følsomheden af den ekspiratoriske trigger kan på visse respiratorer justeres

**EPAP:** Expiratory Positive Airway Pressure. Trykket som leveres af respiratoren i patientens eksspirationsfase (oftest 4-10 cm H<sub>2</sub>O)

**FEV<sub>1</sub>:** Forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (under lungefunktionsundersøgelse)

**FVC:** Forceret vitalkapacitet (under lungefunktionsundersøgelse)

**Flow-styring:** De fleste respiratorer til NIV er flow-styrede, dvs. at maskinens tryk styres af de ændringer i luftstrømmene der opstår i maske og forbindelsesslanger, når patienten skifter mellem ud- og indånding

**GCS:** Glasgow Coma Scale score. Kvantificering af sværhedsgraden af coma ud fra motorisk respons, verbalt respons og øjenrespons (15 = bedst, 3 = værst)

**I:E ratio:** Forholdet mellem varigheden af patientens inspiration og eksspiration. Ved KOL er forholdet typisk 1:2,5 – 1:3. Forholdet skal indstilles på respiratoren hvis den kører i control-mode, altså styrer respirationscyklus

**Inspiratorisk trigger:** En føler der får respiratoren til at skifte fra det lave ekspiratoriske tryk til det højere inspiratoriske tryk, når patienten påbegynder en indånding. Følsomheden af den inspiratoriske trigger kan ofte justeres

**Intrinsic PEEP (PEEPi):** Udtryk for dynamisk hyperinflation, der optræder især hos KOL-patienter. Intrinsic PEEP er et mål for den modstand som vejtrækningsmusklerne skal overvinde før en inspiration kan påbegyndes. Benævnes også auto PEEP

**Invasiv ventilation:** Ventilatorisk støtte hvor luften leveres via en endotrakeal tube eller en trakeostomi

**IPAP:** Inspiratory Positive Airway Pressure. Trykket som leveres af respiratoren i patientens inspirationsfase (oftest 10 – 30 cm H<sub>2</sub>O)

**IPAP varighed/Max IPAP:** På nogle respiratorer kan varigheden af inspirationen eller den maksimale varighed indstilles. Erstatte i et vist omfang behovet for en ekspiratorisk trigger

**ITA:** Intensiv afdeling/afsnit

**KOL:** Kronisk Obstruktiv Lungesygdom

**MMRC:** Modified Medical Research Council's dyspnø score (1 = bedst, 5 = værst)

**NIV:** Non-invasiv ventilation. I princippet enhver form for ventilatorisk støtte der leveres til patientens øvre luftveje, typisk via en maske. CPAP medregnes normalt ikke til NIV, da denne metode ikke aktivt støtter ventilationen

**NNT:** Number Needed to Treat

**NPPV:** Noninvasive Positive Pressure Ventilation. Den dominerende ventilationsform indenfor NIV. Er baseret på ventilation via øvre luftveje (maske) med et positivt tryk, som er højere i inspirationsfasen end i eksspirationsfasen

**OHS:** Obesity-hypoventilations-syndromet

**PaCO<sub>2</sub>:** Partialtrykket af kuldioxid i arterielt blod (målt i kPa)

**PaO<sub>2</sub>:** Partialtrykket af ilt i arterielt blod (målt i kPa)

**PAV:** Proportional Assist Ventilation

**PEEP:** Positive End Expiratory Pressure, respiratorisk overtryk, appliceret alene i expirationen

**Pressure-rise time:** Tiden som går i hver respirationscyklus fra respiratoren påbegynder IPAP, til den indstillede IPAP er nået (oftest 100 – 200 ms ved KOL)

**Pressure Support (PS):** Har flere betydninger, men anvendes bl.a. synonymt med trykstøtte eller *boost pressure*, som er differencen mellem IPAP og EPAP, dvs. den effektive ventilatoriske støtte til patienten

**PSV:** Pressure Support Ventilation

**RCT:** Randomised Controlled Trial, randomiseret kontrolleret studie

**RR:** Risk ratio

**SD:** Standard deviation

**SpO<sub>2</sub>:** Perifer arteriel iltmætning af hæmoglobin som målt noninvasivt ved pulsoximetri

**Spontaneous mode:** Se Assist-mode

**Spontaneous/timed mode:** Se Assist/Control mode

**tcCO<sub>2</sub>:** Transkutan CO<sub>2</sub> måling. Noninvasiv måling af partialtrykket af kuldioxid i hudens overflade

**VAP:** Ventilator Associated Pneumonia. Respiratorassocieret lungebetændelse

## Referencer

1. Husted MG, Kriegbaum M, Kirkegaard N, Lange P. The use of healthcare resources in the last 3 years of life in patients with COPD and lung cancer in denmark. A retrospective nationwide study. *BMJ Support Palliat Care*. 2014.
2. Dansk lungemedicinsk selskab. [www.lungemedicin.dk](http://www.lungemedicin.dk).
3. Eriksen N, Hansen EF, Munch EP, Rasmussen FV, Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease. admission, course and prognosis. *Ugeskr Laeger*. 2003;165(37):3499-3502.
4. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355(9219):1931-1935.
5. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3)(3):CD004104.
6. Titlestad IL, Bryde J, Oberg-Hansen B, Lassen AT, Vestbo J. Reorganisation of acute referral to an emergency department resulted in fewer admissions for chronic obstructive pulmonary disease but in higher rates of non-invasive ventilation. *Dan Med J*. 2014;61(11):A4958.
7. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*. 1993;341(8860):1555-1557.
8. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure--a meta-analysis update. *Crit Care Med*. 2002;30(3):555-562.
9. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7382):185.
10. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med*. 2003;138(11):861-870.
11. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA*. 2000;284(18):2361-2367.
12. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (awakening and breathing controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9607):126-134.
13. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: A randomized trial. *Intensive Care Med*. 2002;28(12):1701-1707.
14. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax*. 2002;57(3):192-211.
15. Dave C, Turner A, Thomas A, et al. Utility of respiratory ward-based NIV in acidotic hypercapnic respiratory failure. *Respirology*. 2014;19(8):1241-1247.
16. Schallom M, Cracchiolo L, Falker A, et al. Pressure ulcer incidence in patients wearing nasal-oral versus full-face noninvasive ventilation masks. *Am J Crit Care*. 2015;24(4):349-56; quiz 357.

17. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):1799-1806.
18. Bardi G, Pierotello R, Desideri M, Valdisserri L, Bottai M, Palla A. Nasal ventilation in COPD exacerbations: Early and late results of a prospective, controlled study. *Eur Respir J*. 2000;15(1):98-104.
19. De Keulenaer BL, De Backer A, Schepens DR, Daelemans R, Wilmer A, Malbrain ML. Abdominal compartment syndrome related to noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2003;29(7):1177-1181.
20. Fondenes O, Gabrielsen A. Noninvasiv overtrykksventilasjon ved akutt respirasjonssvikt. *Lungeforum*. 2003;2:6-15.
21. Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: A multi-center study. *Intensive Care Med*. 2001;27(11):1718-1728.
22. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest*. 1996;110(3):767-774.
23. Pallin M, Naughton MT. Noninvasive ventilation in acute asthma. *J Crit Care*. 2014;29(4):586-593.
24. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004360.
25. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD005351.
26. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2012;38(3):458-466.
27. Hill NS, Brennan J, Garpestad E, Nava S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2402-2407.
28. Ferrer M, Cosentini R, Nava S. The use of non-invasive ventilation during acute respiratory failure due to pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2012;23(5):420-428.
29. Masclans JR, Perez M, Almirall J, et al. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(3):249-256.
30. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2185-2196.
31. Nava S, Schreiber A, Domenighetti G. Noninvasive ventilation for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2011;56(10):1583-1588.
32. Antonelli M, Conti G, Bui M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: A randomized trial. *JAMA*. 2000;283(2):235-241.
33. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;344(7):481-487.
34. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(16):1711-1719.

35. Frat JP, Ragot S, Girault C, et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: A post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):646-652.
36. Razlaf P, Pabst D, Mohr M, et al. Non-invasive ventilation in immunosuppressed patients with pneumonia and extrapulmonary sepsis. *Respir Med*. 2012;106(11):1509-1516.
37. Chiumello D, Chevillard G, Gregoretti C. Non-invasive ventilation in postoperative patients: A systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37(6):918-929.
38. Conti G, Cavaliere F, Costa R, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation with different interfaces in patients with respiratory failure after abdominal surgery: A matched-control study. *Respir Care*. 2007;52(11):1463-1471.
39. Auriant I, Jallot A, Herve P, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1231-1235.
40. Michelet P, D'Journo XB, Seinaye F, Forel JM, Papazian L, Thomas P. Non-invasive ventilation for treatment of postoperative respiratory failure after oesophagectomy. *Br J Surg*. 2009;96(1):54-60.
41. Aguilo R, Togores B, Pons S, Rubi M, Barbe F, Agusti AG. Noninvasive ventilatory support after lung resectional surgery. *Chest*. 1997;112(1):117-121.
42. Perrin C, Jullien V, Venissac N, et al. Prophylactic use of noninvasive ventilation in patients undergoing lung resectional surgery. *Respir Med*. 2007;101(7):1572-1578.
43. Lorut C, Lefebvre A, Planquette B, et al. Early postoperative prophylactic noninvasive ventilation after major lung resection in COPD patients: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2014;40(2):220-227.
44. Burns Karen EA, Meade Maureen O, Premji A, Adhikari Neill KJ. Noninvasive positive-pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(12).
45. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A. Efficacy of noninvasive ventilation after planned extubation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Lung*. 2015;44(2):150-157.
46. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2465-2470.
47. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(2):164-170.
48. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9695):1082-1088.
49. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(24):3238-3244.
50. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2452-2460.
51. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax*. 2008;63(5):395-401.
52. Borel JC, Tamisier R, Gonzalez-Bermejo J, et al. Noninvasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome: A randomized controlled trial. *Chest*. 2012;141(3):692-702.

53. Priou P, Hamel JF, Person C, et al. Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. *Chest*. 2010;138(1):84-90.
54. Budweiser S, Riedl SG, Jorres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med*. 2007;261(4):375-383.
55. Contal O, Janssens JP, Dury M, Delguste P, Aubert G, Rodenstein D. Sleep in ventilatory failure in restrictive thoracic disorders. effects of treatment with non invasive ventilation. *Sleep Med*. 2011;12(4):373-377.
56. Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS, Moxham J, Simonds A, Polkey MI. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic disease treated with non-invasive ventilation. *Thorax*. 2005;60(9):754-760.
57. Toussaint M, Chatwin M, Soudon P. Mechanical ventilation in duchenne patients with chronic respiratory insufficiency: Clinical implications of 20 years published experience. *Chron Respir Dis*. 2007;4(3):167-177.
58. Annane D, Orlikowski D, Chevret S. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD001941. doi(12):CD001941.
59. Piepers S, van den Berg JP, Kalmijn S, et al. Effect of non-invasive ventilation on survival, quality of life, respiratory function and cognition: A review of the literature. *Amyotroph Lateral Scler*. 2006;7(4):195-200.
60. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006;5(2):140-147.
61. Sancho J, Servera E, Morelot-Panzini C, Salachas F, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J. Non-invasive ventilation effectiveness and the effect of ventilatory mode on survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15(1-2):55-61.
62. Adiguzel N, Karakurt Z, Gungor G, et al. Management of kyphoscoliosis patients with respiratory failure in the intensive care unit and during long term follow up. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):30-6958-7-30.
63. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD002769. doi(4):CD002769.
64. Flight WG, Shaw J, Johnson S, et al. Long-term non-invasive ventilation in cystic fibrosis -- experience over two decades. *J Cyst Fibros*. 2012;11(3):187-192.
65. Bulow HH, Thorsager B, Hoejberg JM. Experiences from introducing non-invasive ventilation in the intensive care unit: A 2-year prospective consecutive cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(2):165-170.
66. Bulow HH, Thorsager B. Non-invasive ventilation in do-not-intubate patients: Five-year follow-up on a two-year prospective, consecutive cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(9):1153-1157.
67. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select "do-not-intubate" patients. *Crit Care Med*. 2005;33(9):1976-1982.
68. Nava S, Ferrer M, Esquinas A, et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: A randomised feasibility trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):219-227.
69. Gay PC, Hess DR, Hill NS. Noninvasive proportional assist ventilation for acute respiratory insufficiency. comparison with pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1606-1611.

70. Wysocki M, Richard JC, Meshaka P. Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2002;30(2):323-329.
71. Fernandez-Vivas M, Caturla-Such J, Gonzalez de la Rosa J, Acosta-Escribano J, Alvarez-Sanchez B, Canovas-Robles J. Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2003;29(7):1126-1133.
72. Giuliani R, Mascia L, Recchia F, Caracciolo A, Fiore T, Ranieri VM. Patient-ventilator interaction during synchronized intermittent mandatory ventilation. effects of flow triggering. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(1):1-9.
73. Nava S, Ambrosino N, Bruschi C, Confalonieri M, Rampulla C. Physiological effects of flow and pressure triggering during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1997;52(3):249-254.
74. Aslanian P, El Atrous S, Isabey D, et al. Effects of flow triggering on breathing effort during partial ventilatory support. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):135-143.
75. Mehta S, McCool FD, Hill NS. Leak compensation in positive pressure ventilators: A lung model study. *Eur Respir J.* 2001;17(2):259-267.
76. Girault C, Richard JC, Chevron V, et al. Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest.* 1997;111(6):1639-1648.
77. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care.* 2009;54(1):71-84.
78. Bello G, De Pascale G, Antonelli M. Noninvasive ventilation: Practical advice. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(1):1-8.
79. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretti C, Nava S. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med.* 2000;28(6):1785-1790.
80. Thys F, Liistro G, Dozin O, Marion E, Rodenstein DO. Determinants of  $f_iO_2$  with oxygen supplementation during noninvasive two-level positive pressure ventilation. *Eur Respir J.* 2002;19(4):653-657.
81. Wood KE, Flaten AL, Backes WJ. Inspissated secretions: A life-threatening complication of prolonged noninvasive ventilation. *Respir Care.* 2000;45(5):491-493.
82. Cerpa F, Caceres D, Romero-Dapuerto C, et al. Humidification on ventilated patients: Heated humidifications or heat and moisture exchangers? *Open Respir Med J.* 2015;9:104-111.
83. Lellouche F, Maggiore SM, Deye N, et al. Effect of the humidification device on the work of breathing during noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2002;28(11):1582-1589.
84. Esquinas AM, BaHammam AS. Humidification during noninvasive ventilation in the critically ill. *Respir Care.* 2013;58(3):e35-6.
85. Lellouche F, L'Her E, Abroug F, et al. Impact of the humidification device on intubation rate during noninvasive ventilation with ICU ventilators: Results of a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40(2):211-219.
86. Michotte JB, Jossen E, Roeseler J, Liistro G, Reychler G. In vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation: Analysis of inhaled and lost doses. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014;27(6):430-440.



87. Terzano C, Di Stefano F, Conti V, et al. Mixed acid-base disorders, hydroelectrolyte imbalance and lactate production in hypercapnic respiratory failure: The role of noninvasive ventilation. *PLoS One*. 2012;7(4):e35245.
88. Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32(3):361-370.
89. Duan J, Tang X, Huang S, Jia J, Guo S. Protocol-directed versus physician-directed weaning from noninvasive ventilation: The impact in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(5):1271-1275.
90. Damas C, Andrade C, Araujo JP, Almeida J, Bettencourt P. Weaning from non-invasive positive pressure ventilation: Experience with progressive periods of withdraw. *Rev Port Pneumol*. 2008;14(1):49-53.
91. DrKOL. DrKOL<br />Dansk register for kronisk obstruktiv lungesygdom<br />National årsrapport 2014. *Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram*. 2015;3(Maj).
92. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: Implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax*. 2000;55(7):550-554.
93. Kaul S, Pearson M, Coutts I, Lowe D, Roberts M. Non-invasive ventilation (NIV) in the clinical management of acute COPD in 233 UK hospitals: Results from the RCP/BTS 2003 national COPD audit. *Copd: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2009;6(3):171-176.
94. Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey NA, Lowe D, National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Resources and Outcomes Project implementation group. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax*. 2011;66(1):43-48.
95. Johannesdottir SA, Christiansen CF, Johansen MB, et al. Hospitalization with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and associated health resource utilization: A population-based danish cohort study. *Journal of Medical Economics*. 2013;16(7):897-906.
96. Danmarks Statistik. Danmarks statistik. <http://www.dst.dk/da/2015>.
97. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: A systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2008;133(3):756-766.
98. Plant PK, Owen JL, Parrott S, Elliott MW. Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Economic analysis of randomised controlled trial. *BMJ*. 2003;326(7396):956.
99. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, Martin CM, McCormack D, Sibbald WJ. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: A meta-analysis. *Crit Care Med*. 1997;25(10):1685-1692.
100. Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, Cook D, Gafni A. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: More effective and less expensive. *Crit Care Med*. 2000;28(6):2094-2102.
101. Cohen S, Sprung C, Sjokvist P, et al. Communication of end-of-life decisions in european intensive care units. *Intensive Care Med*. 2005;31(9):1215-1221.
102. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. the study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments (SUPPORT). the SUPPORT principal investigators. *JAMA*. 1995;274(20):1591-1598.

103. Curtis JR, Wenrich MD, Carline JD, Shannon SE, Ambrozy DM, Ramsey PG. Patients' perspectives on physician skill in end-of-life care: Differences between patients with COPD, cancer, and AIDS. *Chest*. 2002;122(1):356-362.
104. Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest*. 2001;119(6):1840-1849.
105. Levy M, Tanios MA, Nelson D, et al. Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32(10):2002-2007.
106. Kacmarek RM. Should noninvasive ventilation be used with the do-not-intubate patient? *Respir Care*. 2009;54(2):223-9; discussion 229-31.
107. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):538-544.
108. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest*. 2000;118(6):1582-1590.
109. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 2002;20(3):529-538.
110. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: A randomised controlled trial. *Thorax*. 2009;64(7):561-566.
111. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):698-705.
112. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: A randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax*. 2014;69(9):826-834.
113. Windisch W, Kostic S, Dreher M, Virchow JC, Jr, Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of pa(CO<sub>2</sub>). *Chest*. 2005;128(2):657-662.
114. Chatwin M, Nickol AH, Morrell MJ, Polkey MI, Simonds AK. Randomised trial of inpatient versus outpatient initiation of home mechanical ventilation in patients with nocturnal hypoventilation. *Respir Med*. 2008;102(11):1528-1535.
115. Adler D, Perrig S, Takahashi H, et al. Polysomnography in stable COPD under non-invasive ventilation to reduce patient-ventilator asynchrony and morning breathlessness. *Sleep Breath*. 2012;16(4):1081-1090.
116. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, 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(4):347-365.
117. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354(9177):456-460.
118. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. department of veterans affairs cooperative study group. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1941-1947.
119. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(21):2223-2231.

120. Nouria S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9298):2020-2025.
121. Vestbo J, Titlestad IL. Medical treatment of COPD. *Ugeskr Laeger*. 2013;175(18):1261-1264.
122. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology*. 2006;11(5):603-610.
123. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5462.
124. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG, British Thoracic Society. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax*. 2008;63 Suppl 6:vi1-68.
125. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1241-1252.