

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL) i exacerbation og noninvasiv ventilation (NIV) behandling	Dato: Oktober 2008 Revision: oktober 2010	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Ejvind Frausing Hansen, Peder Fabricius, Ingrid L. Titlestad og Jost Wessels		Sider: 4

1.1. DEFINITION OG FOREKOMST

Akut forværring i patientens tilstand af længere varighed, som oftest mere end 24 timer. Forværringen ligger ud over den normale dag-til-dag variation. Symptomerne omfatter primært øget dyspnø, øget ekspektorat volumen, øget ekspektorat purulens og hoste. Forværringen nødvendiggør en ændring i patientens faste behandling og kan medføre akut indlæggelse.

KOL er defineret ved luftvejsobstruktion, som ikke er fuldt reversibel målt ved forceret spirometri $FEV_1/FVC < 70\%$. Sværhedsgraden inddeles afhængig af FEV_1 i procent af forventet.

- Grad 1 (mild): $FEV_1 \geq 80\%$,
- Grad 2 (moderat): $50\% < mFEV_1 < 80\%$,
- Grad 3 (svær): $30\% < mFEV_1 < 50\%$,
- Grad 4 (meget svær): $FEV_1 < 30\%$ eller $< 50\%$ og kronisk respirationsinsufficiens.

Ifølge nye prævalensundersøgelser er der omkring 400.000 individer med KOL i Danmark. Heraf skønnes 270.000 at have klinisk betydende KOL og 40 - 60.000 at have svær eller meget svær KOL. Der er ca. 23.000 akutte indlæggelser årligt med KOL i exacerbation. Et ukendt antal patienter behandles for KOL exacerbation i primærsektoren.

1.2. ÆTIOLOGI

KOL exacerbation er ofte betinget af bakteriel eller viral infektion, men herudover kan partikelforurening, tobaksrøg (aktiv og passiv rygning) samt klimatiske forhold bidrage til at udløse en exacerbation. Hos ca. en tredjedel af patienterne er der ingen påviselige udefrakommende faktorer. De inflammatoriske processer er endnu ikke kortlagt.

1.3. UDREDNING

Anamnese og objektiv undersøgelse bør rutinemæssigt suppleres med nedenstående undersøgelser initialt i forløbet. Herved er det ofte muligt at stille diagnosen og udelukke differentialdiagnoser, samt at vurdere sværhedsgrad og udløsende årsag til forværringen.

- Blodgasanalyse og saturationsmåling
- Blodprøver (hæmoglobin, leukocytter med differentialtælling, trombocytter, elektrolytter, nyretal, levertal, CRP)
- Ekspektorat til mikroskopi og dyrkning
- EKG
- Rtg. af thorax

Værdien af peakflow-målinger som led i monitorering af behandlingseffekten er tvivlsom. En vurdering af lungefunktionen med FEV_1 og FVC bør finde sted mindst én gang under indlæggelsesfor-

løbet.

1.3.1 Differentialdiagnoser

Symptomerne ved KOL i exacerbation er ikke specifikke, og en række andre sygdomme kan manifestere sig på tilsvarende vis, se tabel 1. Mange KOL-patienter har desuden betydende komorbiditet, som kan sløre billedet. Ved bestående hjertesygdom bør man være opmærksom på tegn på inkomensation, iskæmi og arrytmier, og kardiologisk vurdering vil i en del tilfælde være indiceret. Lungeemboli frembyder et særligt vanskeligt differentialdiagnostisk problem, idet symptomatologien i vid udstrækning er overlappende, og den reelle incidens af lungeemboli blandt patienter indlagt med KOL i exacerbation er ukendt. Ved stor klinisk mistanke om lungeemboli hos en patient med KOL skal der påbegyndes behandling med lavmolekylært heparin efter gældende retningslinjer (<http://www.cardio.dk/sw2615.asp>) og foretages spiral CT-scanning, som har højere sensitivitet og specificitet end lungeskintigrafi hos denne patientgruppe. Ved hæmodynamisk påvirkning laves akut ekkokardiografi. Er mistanken om lungeemboli let til moderat tages D-dimer, og kun såfremt denne er forhøjet, påbegyndes behandling og foretages videre udredning. Rutinemæssig screening med D-dimer af KOL patienter indlagt med exacerbation er ikke indiceret.

Tabel 1

Differentialdiagnoser til KOL i exacerbation:

Hjerteinsufficiens
Akut koronar syndrom
Hjertearrytmi
Lungeemboli
Pneumothorax
Neoplasi i lunger/lungehinde/mediastinum
Astma
Pneumoni
Empyem
Bronkieektasi
Metabolisk acidose
Fremmedlegeme
Pickwick syndrom

1.4. BEHANDLING

1.4.1 Iltbehandling

Ilttilskud er hjørnesten i den akutte behandling. Målet er en iltmætning på $\geq 90\%$ og/eller $p_aO_2 \geq 8,0$ kPa, hvorved risikoen for arrytmier og vævshypoksi minimeres, og trykket i pulmonalkredsløbet reduceres.

Da nogle KOL-patienter er iltfølsomme og opho-

ber CO₂, når de suppleres med ilt, bør de have kontrolleret A-punktur 30. 60 minutter efter påbegyndt iltbehandling. Tilsvarende bør der tages A-punktur ved opjustering af igangværende iltbehandling. I tilfælde af CO₂ ophobning bør iltentitreres, så saturationen kun akkurat er 90 % og/eller p_aO₂ = 8,0 kPa. Ilttilskud på op til 5 l/min kan gives over dobbeltløbet nasalkateter, mens ansigtsmaske, evt. med reservoir, anvendes ved behov for større ilttilskud. Ved stort iltbehov over en vis periode vil der ofte være behov for fugtning af iltent for at imødegå udtørring af slimhinder.

Højere iltfraktion kan gives via masker med reservoir system (venturimasker) eller, som ofte anvendt i Danmark, med Lomholt fugtet ilttilskud (LHF) hvor der gives et kontinuerlig luftflow på 15 l/min hvor forholdet mellem ilt og atmosfærisk luft (trykluft) kan varieres. Der foreligger ikke evidens for at det ene system virker bedre end det andet. Niels Lomholt publicerede i 1968 et highflow-fugtet luft system (deraf navnet) som initielt blev anvendt til patienter opereret i ØNH region, hvor det var vigtigt at luftvejene ikke tørrede ud. Systemet er så videreudviklet til anvendelse med ilttilskud, og anvendes hovedsageligt i Danmark.

1.4.2 Bronkodilaterende behandling

Der foreligger omfattende evidens for anvendelsen af korttidsvirkende beta-2-agonister som førstevalgs behandling for at lette åndenøden ved KOL-exacerbation. Der er evidens for at korttidsvirkende anticholinergicum kan sidestilles med beta-2-agonister, men der er endnu ikke evidens for bedret behandling ved anvendelse af både beta-2-agonister og anticholinergicum. Dette gøres dog udbredt, hvor f.eks. berodual/duovent (blandingspræparater) anvendes nærmest rutinemæssigt i langt de fleste medicinske afdelinger. Inhalation er den foretrukne administrationsvej, som også kan anvendes via nebulator ved patienter i respirator. Pulverinhalatorer, dosisærosolinhalatorer med spacer og nebulatorer anses for ligeværdige, hvis patienten kan samarbejde. Ilt- eller trykluftdrevne nebulatorer foretrækkes i hospitalsafdelinger af praktiske grunde, da mindre Kooperation og patientinformation er påkrævet. Behandling med korttidsvirkende bronkodilatorer kan gentages flere gange pr. time, indtil effekten indtræder. Bivirkninger i form af hjertebanken, indre uro, tremor, let hypokaliæmi og mundtørhed (hvis der anvendes anticholinergikum) er hyppige, men som regel ubetydelige.

Dosering:

- Terbutalin inhalationspulver 0,5 mg/dosis
- Terbutalin inh.-væske 5(-10) mg/dosis
- Salbutamol inh.-pulver 0,2 mg/dosis
- Salbutamol inh.-væske 2,5(-5) mg/dosis
- Ipratropium inhalationspulver 40 µg/dosis
- Ipratropium inhalationsvæske 0,5 mg/dosis

Methylxanthiner kan ikke anbefales til behandling af KOL-exacerbation, og generelt er der ikke indi-

kation for at anvende intravenøse bronkodilatorer.

1.4.3 Behandling med systemisk kortikosteroid

Effekten af antiinflammatorisk behandling med systemisk kortikosteroid er veldokumenteret ved såvel indlæggelseskrævende som ambulantly behandlede exacerbationer. Den seneste metaanalyse af de randomiserede studier konkluderer, at behandlingen med systemisk steroid reducerer risikoen for behandlingssvigt indenfor de første 30 dage (NNT:9), og medfører en signifikant hurtigere forbedring i FEV₁ og blodgasværdier, samt signifikant reduceret åndenød i de første 3 dage af behandlingen. Der er ikke konstateret effekt af prednisolon på mortaliteten under en exacerbation. Tre kontrollerede studier har vist effekt af prednisolon på indlæggelsesvarigheden, som afkorttes med ca. 2 dage. Prednisolonbehandling er associeret med signifikant flere bivirkninger i forhold til placebo, og især er risikoen for hyperglykæmiske episoder kraftigt forøget.

Der er ikke god evidens for valg af dosering og for behandlingsvarighed, men det er dokumenteret, at der ikke er effekt af at udstrække behandlingen ud over 14 dage. I hovedparten af studierne, som indgik i metaanalysen, anvendtes akkumulerede prednisolondoser ≥ 360 mg.

Patienter med såvel indlæggelseskrævende som ikke-indlæggelseskrævende exacerbationer bør behandles med prednisolon i en dosering på 37,5 mg dagligt i 10 dage. Hvor specielle forhold taler for det, kan en kortere kur eller en lavere dosering anvendes. Ved kure af mindre end 14 dages varighed kan behandlingen seponeres uden udtrækning.

Der er ikke evidens for at intravenøs behandling frembyder fordele frem for peroral behandling, men initial intravenøs behandling kan være en praktisk løsning, især hos den svært akut medtagne patient.

1.4.4 Antibiotika behandling

Der foreligger ikke evidens for effekt af antibiotikabehandling, medmindre der samtidig er pneumoni eller kliniske tegn på infektion. Øget purulens af ekspektorat i kombination med øget mængde af ekspektorat og/eller øget dyspnø indikerer antibiotikabehandling. Markant forhøjede infektionsparametre, forenelig med bakteriel infektion, bør i praksis afgive indikation for antibiotisk behandling, men der er ikke studier der belyser effekten af antibiotika på denne indikation. Patienter, som behandles med respirationsstøtte (NIV eller respirator), bør også behandles med bredspektret antibiotikum, da det er vist at reducere mortaliteten under indlæggelse. Indlagte patienter med KOL i exacerbation har ofte vækst af *Haemophilus influenzae* og *Moraxella catarrhalis* i deres ekspektorat, som ikke er følsomme for penicillin, og der bør anvendes antibiotika som rammer disse bakterier. Er patienten alment medtaget bør intravenøs behandling foretrækkes med Cefuroxim som første valg i en dosering på 1500 mg x 3 (ved nyrepåvirkning reduceres dosis). Er patienten ikke alment

medtaget bør peroral behandling foretrækkes med amoxicillin med clavulansyre som første valg i en dosering på 500/125 mg x 3. Ved penicillinallergi kan makrolidpræparat anvendes. Såfremt der samtidig er pneumoni med infiltrat på rgt. af thorax er penicillin fortsat første valg, men med justering efter dyrknings svar.

1.4.5. Noninvasiv ventilation

NIV er en relativt ny behandlingsmodalitet med overtryksventilation via tætsluttende ansigtsmaske, hvor det inspiratoriske tryk overstiger det ekspiratoriske. Der er solid dokumentation for, at NIV-behandling ved KOL i exacerbation med respiratorisk acidose reducerer mortaliteten (NNT:10), nedsætter behovet for intubation (NNT:4) og reducerer antallet af sengedage. Sammenlignet med konventionel respiratorbehandling er NIV skånsom og kun behæftet med lette bivirkninger, og alle hospitaler med akut funktion bør kunne tilbyde behandlingen. Behandlingen kan enten foregå på intensivt afsnit eller på lungemedicinsk sengeafsnit med særlig kompetence på området.

Under danske forhold vil skønsmæssigt 10-15% af patienterne indlagt med KOL i exacerbation have behov for NIV af en varighed på 1-4 dage. Bivirkningerne består i hudlæsioner i maskeområdet (20-50%), konjunktivitis og sjældnere luft i ventriklen, som kan afhjælpes ved nasogastrisk sonde. Omkring 15% af patienterne kan ikke tolerere masken.

Indikation:

Patienter indlagt med KOL i exacerbation og akut respirationsinsufficiens, som efter ca. 1 times standardbehandling ikke er bedret, og som opfylder punkt 1 og 2 samt et af punkterne 3-5 (se nedenfor) bør tilbydes NIV-behandling. Det er vigtigt, at have fastlagt behandlingsniveauet inden behandlingen påbegyndes, således at der er taget stilling til, om patienten skal intuberes ved behandlingssvigt.

1. pH < 7,35
2. PaCO₂ > 6 kPa
3. Forværring i dyspnø
4. Respirationsfrekvens > 25
5. PaO₂ < 7 kPa uden ilttilskud

Kontraindikationer:

Disse er få og relative og afhænger bl.a. af, om NIV er behandlingsloft eller, om konventionel respiratorbehandling er en mulighed.

- Luftveje: Ansigtsdeformiteter/frakturer, forbrændinger i ansigt, øvre luftvejsobstruktion, store sekretmængder, opkastninger.
- Respiration: Vejtrækningsstop, respirationsfrekvens < 12/min, behov for intubation, pneumothorax.
- Kredsløb: Kardiogent shock, svær kredsløbs-mæssig påvirkning, svære arrytmier.
- Bevidsthed: Nedsat bevidsthedsniveau (Glasgow Coma Scale (GCS) m8).
- Øvrige: Manglende Kooperation, fravalg af livsforlængende behandling.

Vågne, koopererende, kredsløbsstabile patienter med lettere grader af respiratorisk acidose (pH > 7,25) kan behandles i lungemedicinsk regi, mens øvrige patienter, hvor risikoen for behandlingssvigt er større, bør behandles på intensivafsnit under tæt observation med mulighed for hurtig intubation. Patienter med stort iltbehov, f.eks. ved samtidig svær pneumoni, vil ofte skulle behandles i intensivt regi uanset pH, idet simple NIV-apparater som bruges i lungemedicinsk regi som regel kun kan tilblende ilt til en maks. FiO₂ på 30 . 35%.

Apparatur og masker:

Forståelse for apparaturets virkemåde er nødvendig for korrekt anvendelse, og såfremt man har ansvar for patienter i NIV-behandling, bør man kende og kunne betjene det anvendte apparats funktioner og indstillinger. Den hyppigst anvendte maske er en full-face maske som dækker næse og mund. Denne type maske skal vælges i en størrelse, der passer til patienten. En total-face maske, der dækker hele ansigtet er kendetegnet ved, at den kræver mindre masketilpasning og kan anvendes til de fleste patienter. Masken skal slutte så tæt, at luftlækagen begrænses til et minimum, men må ikke strammes for hårdt, da det kan resultere i ubehag, dårlig compliance og tryksår.

Effekt og varighed af behandling:

Effekten bør løbende vurderes klinisk såvel som ved A-punkturer, og behandlingen justeres ved manglende bedring. Varigheden af behandlingen varierer, men strækker sig typisk over et par dage. Første døgn bør patienten NIV-behandles mest muligt. Når tilstanden er stabil kan behandlingen aftrappes med reduktion af IPAP og gradvis længere pauser fra NIV.

Nedenstående algoritme er fra de danske guidelines for NIV og anbefales ved påbegyndelse af behandling og kontrol af effekt.

1.4.6 Diuretika

Diuretika anvendes ofte i den initiale fase, hvor diagnosen er uafklaret. Der er ikke holdepunkt for gavnlig effekt af diuretika ved KOL i exacerbation medmindre, der samtidig er tegn på hjertesvigt og anvendelse bør begrænses til disse tilfælde.

1.4.7 Opioider, sedativa, anxiolytica m.m.

Den ofte udtalte åndenød, som ledsager exacerbation i KOL, kan være meget angstprovokerende og medføre agitation. Opioid, sedativa, anxiolytica, psykofarmaka og sederende anti-histamin anvendes hyppigt for at lindre dyspnø. Fælles for alle ovennævnte præparater gælder, at effekten ikke er undersøgt ved KOL i exacerbation. Opioider og benzodiazepiner har dokumenteret lindrende effekt ved dyspnø hos terminalt kræftsyge, mens effekten af øvrige præparater er udokumenteret. Forstøvet opioid eller psykofarmaka frembyder ingen fordele frem for andre administrationsveje og peroral administration er generelt at foretrække. Alle de ovennævnte præparater har i større eller mindre grad respirationsdeprimerende effekt. Anvendelse

bør kun ske undtagelsesvist i tilfælde, hvor angst og agitation er fremtrædende, og hvor andre tiltag (ilt, bronkodilatation m.m.) ikke har haft effekt, samt i pallierende øjemed i terminalfase.

1.4.8 Lungefysioterapi

Den positive effekt af fysioterapi (fysisk træning) i lungerehabilitering ved stabil KOL er veldokumenteret.

Effekten af fysioterapi ved KOL-exacerbation bygger på terapeuternes positive kliniske erfaringer. Evidensen for at anbefale terapiformerne er begrænset. For at lindre dyspnøen kan PLB (pursed lip breathing), PEP (positiv expiratory pressure), og CPAP (continuous positiv airway pressure) anvendes. Patienter med sekretproblemer kan behandles med PEP eller CPAP efter individuel vurdering.

1.4.9 Forebyggende lavmolekylær heparin

Det er vist at immobiliserede patienter indlagt i bred internmedicinsk regi kan få nedsat tromboemboliske events ved forebyggende behandling med s.c. lavdosis lavmolekylær heparin (s.c. klexane 40 mg x 1 dgl.) såfremt immobiliseringen forventes at være mere end tre dage. Hvorvidt KOL patienter har større risici for lungeemboli eller DVT er ikke klarlagt, og mobilisering af patienten bør foregå så snart patientens tilstand tillader det.

1.4.10 Anden behandling

Fremskyndet udskrivelse via udgående hospital, synes at være et sikkert alternativ for omkring 20% af de indlagte patienter med de letteste exacerbationer, men udbredelsen heraf vil bero på lokale forhold.

1.5 EFTERBEHANDLING OG KONTROL

Den optimale opfølgning efter en KOL exacerbation er ikke undersøgt i kontrollerede undersøgelser. I henhold til GOLD retningslinierne anbefales opfølgning 4 - 6 uger efter indlæggelse, med vurdering af patientens evne til at fungere i sit sædvanlige miljø, måling af FEV₁, kontrol af inhalationsteknik, kontrol af medicinsk behandling, og vurdering af behov for hjemmeilt og/eller forstøverapparat i hjemmet. Hvis der er påbegyndt iltbehandling under indlæggelse bør denne kontrolleres efter 1 - 3 måneder jf. de danske retningslinier. Exacerbationer har en langvarig og negativ effekt på helbredsrelateret livskvalitet, og det er påvist at tidlig pulmonal rehabilitering indenfor 10 dage efter en indlæggelse har en markant, positiv effekt på arbejdskapacitet og helbredsrelateret livskvalitet. En metaanalyse af 6 randomiserede studier med i alt 230 patienter har endvidere vist reduceret mortalitet og genindlæggelsesfrekvens ved instituering af rehabilitering efter indlæggelse med KOL exacerbation. Tidlig pulmonal rehabilitering bør således tilbydes til alle egnede patienter efter indlæggelseskrævende exacerbation.

ER DER INDIKATION FOR NIV?

Følgende 2 kriterier skal **begge** være opfyldt efter initial behandling:

- pH < 7,35
- PaCO₂ > 6,0 kPa

Mindst 1 af følgende 3 kriterier skal være opfyldt:

- Forværring i dyspnø
- Respirationsfrekvens > 25
- PaO₂ < 7 kPa uden O₂-tilskud

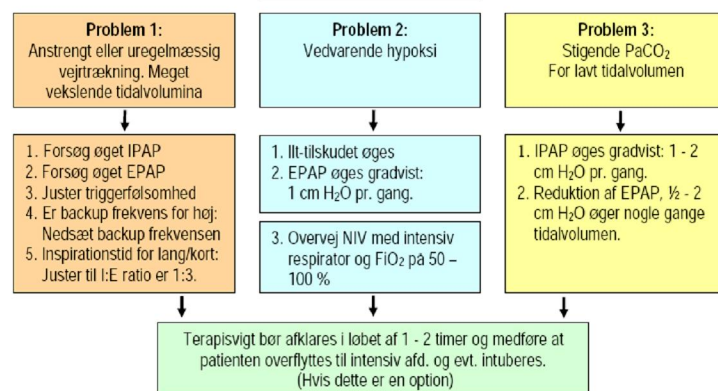
START NIV

Boks 1: Forslag til start-indstillinger:	
IPAP	= 12 cm H ₂ O (max. 20 cm H ₂ O)
EPAP/PEEP	= 4 cm H ₂ O (max. 7 - 8 cm H ₂ O)
Backup frekvens	= 15 (mindst 5 under patientens egenfrekvens)
I:E Ratio	= 1:3 (hvis apparatet kan stilles til det)
Ilt-tilførsel	= Til saturationen er 88 - 93 %

MONITORER EFFEKT

- Er der synkroni mellem NIV-apparat og patient?
- Er patienten mindre dyspnøisk?
- Falder respirationsfrekvensen?
- Normaliseres/falder pulsfrekvensen?
- Er patienten mere vågen?
- Mål ilt-saturation kontinuerligt.
- Tag A-punktur senest efter en time.
- Planlæg og informer om hvad der skal ske, hvis NIV ikke virker.

JUSTER BEHANDLINGEN



1.6. REFERENCER

1. A. Løkke et al., 2007
2. RR Wood-Baker et al, 2005
3. N Anthonisen et al., 1987
4. FSF Ram et al., 2004
5. DK NIV-klaringsrapport, 2006
6. T. Ringbæk, 2008