

Emne: Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL) i exacerbation og Non invasiv ventilation (NIV)	Dato: 01.05.2017 Næste revision: Maj 2019	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Ejvind Frausing Hansen, Peder Fabricius, Ingrid L. Titlestad og Jost Wessels	Sider:5	

1.1 DEFINITION OG FOREKOMST

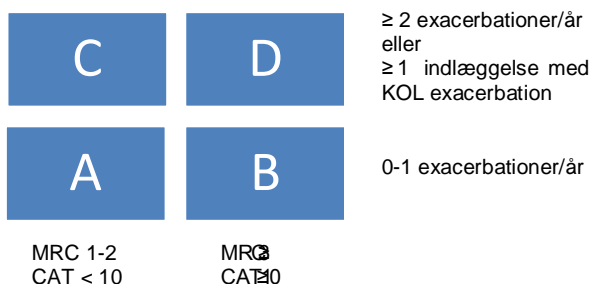
En exacerbation defineres som en akut forværring af de respiratoriske symptomer ved KOL, som medfører en supplerende behandling. Symptomerne omfatter øget dyspnø, øget sputum volumen, øget sputum purulens og hoste. Forværringerne inddeles efter sværhedsgrad i:

- **Milde.** Medfører kun øget behandling med korttidsvirkende bronkodilatorer,
- **Moderate.** Medfører behandling med antibiotika og/eller systemisk steroid.
- **Svære.** Medfører hospitalsindlæggelse eller skadestuebesøg.

KOL er defineret ved luftvejsobstruktion, konstateret ved spirometri, som ikke er fuldt reversibel med postbronkodilatorisk $FEV_1/FVC < 0,70$. Sværhedsgraden af luftvejsobstruktionen inddeles efter FEV_1 i procent af forventet.

- Grad 1 (mild): $FEV_1 \geq 80 \%$,
- Grad 2: $50\% \leq FEV_1 < 80 \%$,
- Grad 3: $30\% \leq FEV_1 < 50 \%$,
- Grad 4 (meget svær): $FEV_1 < 30 \%$.

Som guide til valg af behandling anbefales vurdering af symptombyrde med CAT-score eller MRC-score og vurdering af exacerbationsrisiko ud fra tidligere exacerbationshistorik. KOL kan herved inddeles i GOLD klasserne A, B, C og D på følgende måde (figur 1):



Figur 1. Kombineret vurdering af stabil KOL. Modificeret fra GOLD.

Ifølge nye prævalensundersøgelser er der omkring 400.000 personer 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. 20.000 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,
- Røntgen af thorax.

Værdien af peakflow-målinger og lungefunktionsmålinger som led i monitorering af behandlingseffekten er tvivlsom.

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 arytmier, 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 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 koronart syndrom
Hjertearytmi
Lungeemboli
Pneumothorax
Neoplasi i lunger/lungehinde/mediastinum
Astma
Pneumoni
Empyem
Bronkiektasi
Metabolisk acidose
Fremmedlegeme
Pickwick syndrom

1.4 BEHANDLING

1.4.1 Iltbehandling

Ilttilskud er hjørnesten i den akutte behandling. Målet er en iltmætning på 88 - 92 % og/eller $p_aO_2 \geq 80$ kPa, hvorved risikoen for arytmier og gævhypoksi minimeres, og trykket i pulmonalkredsløbet reduceres.

Da nogle KOL-patienter er iltfølsomme og ophober CO_2 , 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 CO_2 ophobning bør ilten titreres, så saturationen ikke overstiger 90 % og/eller p_aO_2 ikke overstiger 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 ilten for at imødegå udtørring af slimhinder.

1.4.2 Bronkodilaterende behandling

Der foreligger omfattende evidens for anvendelsen af korttidsvirkende beta-2-agonister (SABA) som førstevalgs behandling for at lindre åndenøden ved KOL-exacerbation. Ved manglende effekt kan et korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA) tillægges, dog er evidensen af denne kombination kontroversiel. Trods manglende evidens er kombinationen af SABA/SAMA via nebulisator den mest anvendte bronkodilaterende behandling ved akutte exacerbationer i hospitalsregi. Pulverinhalatorer, dosis-aerosol-inhalatorer evt. med spacer, og

nebulisatorer anses for ligeværdige, hvis patienten kan samarbejde. Ilt- eller trykluftdrevne nebulisatorer foretrækkes i hospitalsafdelinger af praktiske grunde, da mindre Kooperation og patientinformation er påkrævet. Behandling med korttidsvirkende bronkodilatatorer kan gentages flere gange pr. time, indtil effekten indtræder. Bivirkninger i form af hjertebanken, indre uro, tremor, let hypokaliæmi og mundtørhed (hvis der anvendes antikolinergikum) er hyppige, men som regel ubetydelige.

Dosering:

- Terbutalin inhalationspulver 0,5 mg/dosis
- Salbutamol inh. pulver 0,2 mg/dosis
- Salbutamol spray 0,1 mg/dosis
- Salbutamol inh. væske 2,5mg/dosis
- Ipratropium spray 20 ug/dosis
- Ipratropium inhalationsvæske 0,5 mg/dosis
- Salbutamol 2,5 mg + Ipratropium 0,5 mg inh.væske
- Fenoterol 1,25 mg + Ipratropium 0,5 mg inh.væske

Intravenøs behandling med methylxanthiner kan undtagelsesvist anvendes hos udvalgte, klinisk medtagne patienter, som ikke responderer på ovennævnte behandling. Behandlingen er forbundet med betydelige bivirkninger og risiko for interaktioner og den må ikke forsinke velindiceret NIV eller respiratorbehandling.

Små studier har indikeret en potenserende effekt af magnesiuminfusion i kombination med inhaleret beta2-agonist på bronkospasme ved astma og KOL. Effekten er tvivlsom og i bedste fald marginal og magnesiuminfusion har ikke aktuelt nogen plads i behandlingen af KOL exacerbation.

1.4.3 Behandling med systemisk kortikosteroid

Effekten af antiinflammatorisk behandling med systemisk kortikosteroid er veldokumenteret ved såvel indlæggelseskrævende som ambulante behandlere 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 FEV_1 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 foreligger et randomiseret studie hvor patienter med KOL i exacerbation blev allokeret til 40 mg prednisolon i enten 5 eller 14 dage. Der blev ikke fundet øget re-exacerbationsrisiko ved 5 dages behandling sammenholdt med 14 dage, men

bivirkningsprofilen var klart bedre ved kort behandling.

Patienter med såvel indlæggelseskrævende som ikke-indlæggelseskrævende exacerbationer bør behandles med prednisolon i en dosering på 37,5 mg dagligt i 5 dage. Hvor specielle forhold taler for det, kan en kortere kur eller en lavere dosering anvendes, og kuren kan også forlænges ved langvarige exacerbationer, men der er dog ingen evidens på dette område. Der er ikke behov for udtræning.

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. I et Cochrane-review fra 2012 findes størst effekt af antibiotika hos indlagte patienter frem for ambulante patienter, dvs. ved sværere exacerbationer. I særdeleshed har de intensive patienter mindre risiko for behandlingssvigt og reduceret mortalitet såfremt de behandles med antibiotika. Der er indikation for antibiotisk behandling hos:

- Alle patienter med såvel øget purulent opspyt som øget dyspnø
- Patienter med væsentligt forhøjede infektionsparametre (CRP > 50)
- Alle patienter som modtager NIV eller invasiv ventilation.

Indlagte patienter med KOL i exacerbation har ofte vækst af *Haemophilus influenzae* og *Moraxella catarrhalis* i deres ekspektorat, som ikke er følsomme for smalspektret penicillin, og der bør anvendes antibiotika som rammer disse bakterier. Er patienten svært medtaget bør intravenøs behandling foretrækkes med Piperacillin/Tazobactam 4/0,5 g x 3. Ved penicillinallergi kan Moxifloxacin anvendes. Er patienten ikke alment medtaget bør peroral behandling foretrækkes med amoxicillin 750 mg x 3. Ved exacerbation hos patienter med svær eller meget svær KOL (FEV1 < 50 % af forventet) kan alternativt behandles med amoxicilin med clavulansyre i en dosering på 500/125 mg x 3. Ved penicillinallergi kan doxycyklin (200 mg første dag, herefter 100 mg dgl) eller Moxifloxacin (400 mg dgl) anvendes. Behandlingsvarighed vil oftest være 5 dage men kan forlænges ved langsomt klinisk respons på behandlingen. Makrolid-antibiotika er ikke indiceret til empirisk behandling pga. resistens hos *Haemophilus Influenzae*. Pneumoni hos patienter med KOL behandles med samme antibiotika som anvendes ved bakterielt betinget exacerbation i KOL.

1.4.5. Noninvasiv ventilation

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 respirator-behandling 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, konjunktivitis og sjældnere luft i ventriklen, som kan afhjælpes ved nasogastrisk sonde. Omkring 15 % af patienterne kan ikke tolerere masken.

1.4.5.1. 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

1.4.5.2. Kontraindikationer

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

- Luftveje: Ansigtsdeformiteter/frakturer, forbrændinger i ansigt, øvre luftvejsobstruktion, store sekretmængder, opkastninger.
- Respiration: Vejrtrækningsstop, respirationsfrekvens < 12/min, behov for intubation, pneumothorax.
- Kredsløb: Kardiogent shock, svær kredsløbsmæssig påvirkning, svære arrytmier.
- Bevidsthed: Nedsat bevidsthedsniveau (Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 8).
- Øvrige: Manglende Kooperation, fravalg af livsforlængende behandling.

Vågne, koopererende, kredsløbsstabile patienter med lettere grader af respiratorisk acidose (pH>7,25) kan evt. starte NIV i den akutte modtageafdeling og behandles/fortsætte i lungemedicinsk regi, mens øvrige patienter, hvor risikoen for behandlingssvigt er større, bør behandles på intensivt afsnit 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 under 50 %.

1.5.4.3. 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.

1.5.4.4. 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. Det er vigtigt at øge respirationsstøtten indtil hypoventilation, hyperkapni og acidose er elimineret. Ofte kræver dette trykindstillinger med EPAP på 4-6 cm H₂O og IPAP på 18-20 (25) cm H₂O. Specielt IPAP bør øges indenfor de første timer af behandlingen til behandlingsmålet er opnået, med hensyntagen til at der kan være dårligere compliance ved høje trykindstillinger.

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, sedativae, anxiolyticae m.m.

Den ofte udtalte åndenød, som ledsager exacerbation i KOL, kan være meget angstprovokerende og medføre agitation. Opioid, sedativa, anxiolytica, psykofarmaka og sederende antihistamin 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 Fysioterapi og respirationsfysioterapi

Den positive effekt af fysioterapi (fysisk træning) i lungerehabilitering ved stabil KOL er veldokumenteret. Der er endvidere evidens for at tidlig rehabilitering indenfor 4 uger efter hospitalsindlæggelse med KOL exacerbation reducerer dødelighed og risiko for genindlæggelse. Mobilisering under indlæggelse er vigtig for at undgå tab af muskelmasse og funktionsevne, og har endvidere en positiv effekt på ventilationen. Under indlæggelse kan patienterne tilbydes respirationsfysioterapi for at lindre dyspnø med f.eks. PLB (pursed lip breathing) og PEP (positive expiratory pressure). Patienter med sekretproblemer kan behandles med PEP eller CPAP efter individuel vurdering.

1.4.9 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 retningslinjerne anbefales opfølgning 1-3 måneder 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 ligeledes kontrolleres efter 1-3 måneder jf. de danske retningslinjer. Tidlig pulmonal rehabilitering bør tilbydes til alle egnede patienter efter indlæggelseskrævende exacerbation.

Referencer:

1. GOLD guidelines 2017.
<http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
2. Cochrane Database of systematic reviews: Antibiotics for exacerbations of COPD, 2012.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010257/full>
3. Dansk NIV-klaringsrapport 2006.
<https://www.lungemedicin.dk/fagligt/klaringsrapporter/8-niv-guidelines-2006-dk-final/file.html>
4. Dansk Iltklaringsrapport 2010.
<https://www.lungemedicin.dk/fagligt/klaringsrapporter/4-iltklaringsrapport/file.html>
5. National klinisk retningslinje for KOL rehabilitering 2014.
<https://www.sst.dk/da/nyheder/2014/national-klinisk-retningslinje-rehabilitering-af-kol-patienter>

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)
		Forskel mellem IPAP og EPAP typisk 7 cm H ₂ O eller større
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 kontinuert.
- Tag A-punktur senest efter en time.
- Planlæg og informer om hvad der skal ske, hvis NIV ikke virker.

JUSTER BEHANDLINGEN

