

Emne: Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL) i exacerbation og Non invasiv ventilation (NIV)	Dato: 20.3.2013	Retningslinje nummer:
	Revision: 27.09.2020	
Udarbejdet af: Ejvind Frausing Hansen, Ingrid L. Titlestad, Svend Gundestrup, Caroline Hedsund, Claire Præst Holm 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 og kan være ledsaget af akut respirationssvigt.

Ifølge 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. Angst kan medføre hyperinflation og øge risiko for exacerbation.

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, herunder evt. også luftvejsvirus
- 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 CT-scanning med kontrast, 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
Pneumoni
Angst og hyperinflation

1.4 BEHANDLING

1.4.1 Iltbehandling

Ilttilskud er hjørnестenen i den akutte behandling. Målet er en iltmætning på 88 - 92 % og/eller $p_aO_2 \geq 8,0$ kPa, hvorved risikoen for arytmier og vævshypoksi 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 CO₂ ophobning bør ilten titreres, så saturationen ikke overstiger 90 % og/eller p_aO₂ ikke overstiger 8,0 kPa. Ilttilskud på op til 5 l/min kan gives over dobbeltløbet nasalkateter, mens ansigtsmaske eller high-flow nasalkateter 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.

High-flow nasal oxygen (HFNO) er et alternativ til konventionel fugtet iltbehandling, hvor der gives en blanding af ilt og atmosfærisk luft med flow på 30-60 l/min. HFNO har en række positive fysiologiske effekter, men er ikke førstevalget ved hyperkapnisk respirationssvigt, og der er modsat NIV ikke demonstreret effekt på overlevelsen af HFNO.

1.4.2 Bronkodilaterende behandling

Der foreligger omfattende evidens for anvendelsen af korttidsvirkende beta-2-agonister (SABA) som førstevalgs behandling for at lette 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, dosisaerosol-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 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 antikolinergikum) er hyppige, men som regel ubetydelige. Laktacidose kan ses ved hyppige inhalationer med SABA over nebulisator.

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 anbefales ikke på grund ringe effekt og betydelige bivirkninger.

Magnesiuminfusion har generelt ikke 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 behandlede exacerbationer. Behandling med systemisk steroid reducerer risikoen for behandlingssvigt indenfor de første 30 dage, medfører en signifikant hurtigere forbedring i FEV₁ og blodgasværdier. Der er ikke konstateret effekt af prednisolon på mortaliteten under en exacerbation. 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 udtrapning.

Et nyt dansk studie påviser at prednisolonbehandling kan guides af hvorvidt der er eosinofili i blodet, og dermed ofte afkortes uden tab af behandlingseffekt. Studiets resultater er dog endnu ikke omsat til ny praksis i internationale retningslinjer.

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. Der er ikke grund til at anvende højere dosis end 40 mg methylprednisolon.

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 man alternativt behandle med amoxicilin med clavulansyre i en dosering på 500/125 mg x 3. Ved penicillinallergi kan man anvende doxycyklin (200 mg første dag, herefter 100 mg dgl). 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

NIV er en form for respirationsstøtte hvor en simpel respirator via en maske over næse og mund applicerer et inspiratorisk positivt tryk (IPAP) og et mindre ekspiratorisk positivt tryk (EPAP). IPAP øger tidalvolumen og reducerer dermed CO₂ i blodet. EPAP øger trykket i alveolerne og kan øge saturationen lidt pga. rekruttering af alveoler. Når differencen mellem IPAP og EPAP (pressure support, PS) øges, forøges tidalvolumen og der udluftes mere CO₂. CPAP-behandling består af et kontinuerligt tryk under in- og eksspiration. Det øger ikke tidalvolumen, og afhjælper dermed ikke hypoventilation. CPAP-behandling bør ikke forsinke opstart af NIV-behandling.

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 5-15 % 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 respiratorbehandling er en mulighed.

- Luftveje: Ansigtsdeformiteter/frakturer, forbrændinger i ansigt, øvre luftvejsobstruktion, store sekretmængder, opkastninger.
- Respiration: Vejrtrækningsstop, respirationsfrekvens < 12/min, behov for intubation, udræneret 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: 7,25-7,35) kan evt. starte NIV i den akutte modtageafdeling og 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, forudsat at der er fuldt behandlingsniveau. Patienter med stort iltbehov, f.eks. ved samtidig svær pneumoni, vil ofte skulle behandles i intensivt regi uanset pH.

1.4.5.3. 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.

Der bør anvendes apparatur, der muliggør, at der kan gives bronkodilaterende behandling under pågående NIV-behandling.

1.4.5.4. Effekt og varighed af behandling

Effekten bør løbende vurderes klinisk såvel som ved A-punkturer, og behandlingen justeres ved manglende bedring (se tabel). Der kan holdes korte pauser til måltider, når pt er klinisk stabil og har været ude af acidosen i nogle timer. Varigheden af behandlingen varierer, men strækker sig typisk over 2-3 dage. Det er således ikke kun patientens acidose (der ofte vil rette sig indenfor timer) der behandles, men også årsagen hertil, nemlig udtrætningen af respirationsmusklerne og deraf følgende hypoventilation/respirationsinsufficiens, som det typisk tager flere dage at behandle. Når tilstanden er stabil kan behandlingen aftrappes med reduktion af IPAP og gradvis længere pauser fra NIV i dagtid. Som det

sidste ophører natlig NIV.

Oversigt over forslag til gradvis aftrapning af NIV-behandling:

1.døgn: mest muligt.

2.døgn: ca 16 timer med længerevarende pauser i dagtid.

3.døgn: NIV til natten.

Nedenstående algoritme 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 20-30 cm H₂O. Specielt IPAP bør øges indenfor de første timer af behandlingen til behandlingsmålet er opnået, med hensyntagen til at der hos nogle patienter kan være dårligere compliance ved høje trykindstillinger.

START INDSTILLINGER PÅ NIV APPARAT:

- S/T mode
- IPAP = 12 cm H₂O, som øges med 2 ad gangen til 20cm H₂O indenfor 30 min
- EPAP = 5 cm H₂O
- BPM = Backup-frekvens = 10
- Ti = 1,5
- Ilttilførsel = til SAT er 88-92 %

Man kan indlede NIV-behandling med indstillingerne IPAP 12/EPAP 5 og øge IPAP gradvist til 20 i løbet af en halv time. Herefter kontrolleres a-pkt. Så længe pt er acidotisk øges IPAP fortsat med 2 cm ad gangen. Det er ikke ualmindeligt, at der er behov for IPAP på 26-30. Behandlingssvigt kan ofte skyldes anvendelsen af for lavt IPAP.

Patienter med svær overvægt og patienter med svær acidose kan have behov for hhv. højere start IPAP og hurtigere optrapning af IPAP.

EPAP bør kun øges i tilfælde af at der observeres/måles søvnapnø, eller såfremt pt har stort iltbehov fx over 10 l/min. EPAP kan da øges op til omkring 8,

MANGLENDE PCO₂-FALD (OG DERMED HELLER IKKE STIGNING (BEDRING) I PH):	PT. KAN IKKE ACCEPERE NIV:
Øg forskel mellem IPAP og EPAP ved at øge IPAP gradvist 2 cm med 15-30 MIN. mellemrum indtil pCO ₂ falder (tag a-pkt) – øg f.eks. IPAP til 20, 22, 24 etc.	Ofte pga. for lav IPAP → øg IPAP.
IPAP kan oftest øges til 30 uden problemer	Maske passer ikke og der er måske stort leak
LAV SAT:	Maske sidder for stramt eller for løst
Ilttilskud øges	Angst evt. pga. for hurtigt øget tryk
	Angst kan ofte bedres med morfin f.eks. 2,5 mg iv el. røde dr.
	SAT >92% (ELLER ACCEPTABEL VÆRDI):
	Reducér ilttilskud trinvist

Ved manglende effekt af NIV-behandling efter 120 min, sufficient øgede indstillinger og afklaring af ovenstående punkter, overvej anden diagnose eller nyttilkommen komplikation.

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 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. 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. Kombination af morfika og benzodiazepiner øger risikoen for hæmning af respirationen, og bør derfor så vidt muligt undgås.

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 indlæggelsen bør patienter med sekret altid opfordres til at støde og hoste for at sikre frie luftveje. Ved sekret og insufficient hostekraft kan respirationsfysioterapi tilbydes mhp sekretmobilisering. Patienterne kan desuden instrueres i dyspnø håndtering, hvor PLB (Pursed Lip Breathing) er den mest effektive respirationsteknik.

1.4.9 Anden behandling

Frømskyndet 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 OPFØLGNING

Den optimale opfølgning efter en KOL exacerbation er ikke undersøgt. 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.

Patienter, der har haft en NIV-krævende eksacerbation og udskrives med $pCO_2 \geq 7$, bør ambulantly have foretaget fornyet måling af blodgas efter 3-4 uger mhp. henvisning til hjemme-NIV-behandling ved kronisk hyperkapni. Ligeledes bør patienter med ≥ 3 NIV-krævende eksacerbationer henvises til hjemme-NIV-behandling.

Tidlig pulmonal rehabilitering bør tilbydes til alle egnede patienter efter indlæggelseskrævende exacerbation.

Referencer:

1. GOLD 2020 report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
2. Cochrane Database of systematic reviews: Antibiotics for exacerbations of COPD, 2018. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010257.pub2/full>
3. Retningslinjer for behandling med noninvasiv ventilation. DLS og DASAIM 2016. <http://www.dasaim.dk/wp-content/uploads/2017/03/Retningslinjer-for-behandling-med-Non-Invasiv-Ventilation-2016.pdf>
4. Retningslinje for hjemme-NIV til KOL. DLS 2020. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/300-ilt-niv.html>
5. Retningslinje for behandling af pneumoni. DLS 2017. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/71-pneumoni.html>
6. Dansk Iltkklaringsrapport 2010. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/klaringsrapporter/4-iltklaringsrapport/file.html>
7. National klinisk retningslinje for KOL rehabilitering, 2014. <https://www.sst.dk/da/nyheder/2014/national-klinisk-retningslinje-rehabilitering-af-kol-patienter>
8. Regional Klinisk Retningslinje – Respirationsfysioterapi til patienter med sekretproblemer, 2018. https://www.fysio.dk/globalassets/documents/fafo/kliniske-retningslinjer/hjerte-lunge/klinisk-retningslinje-respirationsfysioterapi_2018.pdf