

| | | |
|--|---|-------------------------|
| Emne: Obesity Hypoventilation Syndrome | Dato: 15/5-2022 Dato for revision: | Retningslinje nummer: 1 |
| Udarbejdet af: Marianne Skalborg Jepsen, Rasmus Rude Laub, Marianne Eriksen Røe, Helene Møller Frost, Eline Kirstine Gantzhorn | | Sider: |

1. DEFINITION OG FOREKOMST

1.1. DEFINITION:

- Alveolær hypoventilation i vågen tilstand med $\text{paCO}_2 > 6,0$ kPa
- $\text{BMI} \geq 30$ kg/m^2
- Sleep Disordered Breathing (SDB) (ca. 90 % obstruktiv søvnapnø (OSA), ca. 10 % natlig hypoventilation)
- Fravær af anden påviselig årsag til hypoventilation som kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL), interstitielle lungesygdomme, neuromuskulære sygdomme, hypothyroidisme, elektrolytforstyrrelser, thoraxdeformiteter eller (mis)brug af sederende medicin.

1.2. FOREKOMST:

Prævalensen af Obesity Hypoventilation Syndrome (OHS) er estimeret til 0,4% i USA¹, men afhænger af prævalensen af adipositas i befolkningen. Op til 20 % med $\text{BMI} \geq 30$ kg/m^2 har OHS². Et studie fra 2004 fandt OHS hos næsten 50 % med $\text{BMI} > 50$ kg/m^2 ³. Forekomsten af svær overvægt er steget ganske betydeligt de sidste 50 år, og ca. 17 % af den voksne danske befolkning opfylder WHO's kriterier for svær overvægt ($\text{BMI} \geq 30$ kg/m^2) (kilde SST).

OHS forekommer lige hyppigt hos mænd og kvinder⁴.

En del patienter diagnosticeres under/efter indlæggelse med akut-i-kronisk respirationssvigt, hvor der ofte er behov for behandling i intensivt regi. Fejldiagnosticering som obstruktiv lungelidelse sker desværre ofte^{5,6}.

Ca. 90 % af patienter med OHS har konkomitant OSA med apnø hypoapnø index (AHI) > 5 . (70%

AHI > 30 ⁷. Se instruks: Obstruktiv Søvnnapnø (<https://lungemedicin.dk/soevnapnoe/>).

2. RELEVANTE DIAGNOSER

DE662 Ekstrem fedme med hypoventilation

DJ961 Kronisk respirationsinsufficiens

DG4732 Obstruktiv søvnapnø

3. PATOFYSIOLOGI

Mekanismen bag fedmerelateret hypoventilation er multifaktoriel med fedmerelaterede forandringer i det respiratoriske system, ændringer i det respiratoriske center og vejrtrækningsforstyrrelser under søvn. Fedtvæv omkring brystkasse og abdomen reducerer lungevolumen og hæmmer bevægelsen af diaphragma i kombination med atelektasedannelse og svækkede respirationsmuskler resulterer i øget respiratoriske arbejde. Eukapni sikres ved kompensatorisk øget respiratorisk drive. Hypoventilation opstår ved manglende øgning af kompensatorisk drive. Initialt under søvn, og kan progrediere til hypoventilation med ledsagende hyperkapni i dagtiden. Leptinresistens hæmmer det centrale respons yderligere.

4. SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

4.1 SYMPTOMER:

Symptomerne hos patienter med OHS adskiller sig ikke væsentligt fra patienter med OSA. Hyppigst er dagtidstræthed, kraftig snorken og apnøer samt koncentrations- og hukommelsesbesvær⁸. OHS-patienter klager, sammenlignet med eukapniske OSA patienter, hyppigere overdyspnø samt har betydelig sværere natlig desaturation, højere AHI og lavere total lungekapacitet^{2,8,9}. Ofte findes en grad af hypoksæmi, både i

vågen tilstand og under søvn, og der er højere risiko for kardiopulmonal morbiditet, inklusiv pulmonal hypertension og højresidigt hjertesvigt¹⁰. Indlæggelsestiden er også væsentligt øget sammenlignet med normokapniske svært adipøse¹¹. Patienterne har oftere behov for intensiv behandling med mekanisk ventilation og deres post-hospitals mortalitet 18 måneder efter udskrivelse er signifikant højere sammenlignet med normokapniske adipøse (23 % vs 9 %) ¹². Patienter med OHS har svært øget mortalitet – 25-40% over to år¹³.

4.2 KLINISKE FUND:

European Respiratory Society har klassificeret fedmerelateret hypoventilation efter nedenstående tabel¹⁴.

| | | | |
|------------|--|----------------------------|---|
| Stadie 0 | Risiko | BMI ≥ 30 kg/m ² | Ingen hyperkapni |
| Stadie I | Obesity-associated sleep hypoventilation | BMI ≥ 30 kg/m ² | Intermitterende hyperkapni under søvn, dog med fuld remission under søvn (pCO ₂ aften = pCO ₂ morgen) |
| Stadie II | Obesity-associated sleep hypoventilation | BMI ≥ 30 kg/m ² | Intermitterende hyperkapni under søvn, ej fuld remission under søvn (pCO ₂ aften < pCO ₂ morgen) |
| Stadie III | Obesity Hypoventilation | BMI ≥ 30 kg/m ² | Vedvarende hyperkapni i dagtid (pCO ₂ ≥ 6 kPa) |
| Stadie IV | Obesity Hypoventilation Syndrom | BMI ≥ 30 kg/m ² | Vedvarende hyperkapni i dagtid i kombination med kardiometaboliske komorbiditeter |

5. UDREDNING

Arteriel blodgas analyse (a-gas) med hyperkapni (paCO₂ > 6kPa) hos stabil patient med BMI ≥ 30kg/m². er diagnostisk for OHS, når anden genese til hypoventilation er udelukket. A-gas skal foretages hos siddende, vågen patient uden tilførsel af supplerende ilt, gerne efter 30 min. hvile.

Venøs standard bikarbonat (HCO₃⁻, std.) kan anvendes som screening ved lav til moderat a priori sandsynlighed for OHS (< 20 %), idet kronisk hyperkapni medfører forhøjet serum bikarbonat på grund af renal kompensation.

Værdier < 27 mmol/L: meget lav sandsynlighed for OHS. Værdier ≥ 27 mmol/L: kronisk respirationsinsufficiens og bør medføre videre udredning med a-gas. Patienter med høj a priori sandsynlighed for OHS bør primært udredes med a-gas.

Svær fedme, dyspnø, deklive ødemer, mild dagstid hypoxæmi og signifikant natlig hypoksæmi er forenelig med højere a priori risiko¹⁵.

Polysomnografi (PSG) med kontinuerlig monitoring af kuldioxid (enten sluttid eller transkutan kapnografi) er gold standard for diagnosticering af OHS, og foretages oftest i neurofysiologisk regi eller på et af landets 3 respirationscentre. Alternativt ambulant CRM. PSG/CRM anbefales gennemført uanset værdi af HCO₃⁻, std. på grund af den høje risiko for OSA hos denne patientgruppe.

Spirometri. Der findes typisk let restriktiv nedsat lungefunktion grundet adipositas. Det er relevant med spirometri for at udelukke anden pulmonal genese til hypoventilation.

Blodprøver med elektrolytter, hæmatologi, HbA1c og TSH. Hos nogle ses øget hæmatokrit som følge af kronisk hypoksæmi.

Røntgen af thorax

Alkohol- og medicinanamnese mhp. brug af sederende stoffer.

EKG og evt. ekkokardiografi mhp. pumpefunktion, når klinik til pulmonal hypertension og

højresidigt hjertesvigt.

Epworth Sleep Scale (ESS)

Blodtryk

6. BEHANDLING

Målet med behandling er helt overordnet reduktion af mortalitet, morbiditet samt at reducere indlæggelsesbyrden. Behandlingsmålet er normalisering af blodgasser og effektiv behandling af underliggende SDB (apnø hypopnø index (AHI) < 5).

Positive airway pressure (PAP), enten i form af continuous positive airway pressure (CPAP) eller noninvasiv ventilation (NIV) medfører bedre effekt på pCO₂ og pO₂, natlig hypoksæmi og søvnkvalitet sammenlignet med livstilsinterventioner alene⁷. Opstart af PAP medfører reduktion i hospitalindlæggelser¹³, samt bedrer dagtidstræthed, dyspnø, deklive ødemer og morgenhovedpine¹⁶.

Der findes ingen evidens for startindstillinger og fremgangsmåde, men forfatterne anbefaler nedenstående baseret på erfaring.

Behandlingsmodalitet afhænger af fænotype:

6.1 STABIL OHS MED SAMTIDIG SVÆR OSA (AHI > 30):

CPAP som ved eukapnisk OSA. Se *DLS instruks: Obstruktiv Søvnapnø*

(<https://lungemedicin.dk/soevnapnoe/>). Der foreligger ikke evidens for at NIV skulle være bedre ift. behandling af hypoksæmi og hyperkapni end CPAP hos denne patientgruppe¹⁷. Stentning af luftvejene med positivt luftvejstryk hos patienter med OHS kan være komplekst, for sammenlignet med eukapnisk OSA, ses oftere behov for højere minimumstryk for at forhindre kollaps af svælget.

6.1.1 Forslag til OHS specifikke indstillinger:

CPAP: Minimumstryk på 8-10 cm vand tilstræbes, men dette skal ALTID afprøves med patienten. Stil efter højest muligt tolerable EPAP, hvor patienten fortsat føler det muligt at komme af

med luften.

Helst ingen rampefunktion – alternativt meget kort (5-10 minutter).

Bilevel: Fixeret PS indstilles på minimum 4 cm vand, gerne 6-8 cm vand.

Skift til NIV hvis: ingen bedring af ventilation (høj pCO₂ og lav pO₂) trods tilstrækkelig stentning af luftvejene (AHI < 5) med CPAP/bilevel CPAP.

Manglende samarbejde til CPAP-behandling. Ofte skyldes det ubehag ved CPAP-behandling pga. restriktivt thorax.

6.2 OHS UDEN SVÆR OSA (5 > AHI < 30).

NIV mhp. stentning af luftvejene og ventilation. Man bør tilstræbe et tidalvolumen (Vt) på ca. 6 ml pr. kg ideal body weight (IBW).

En tommelfingerregel for IBW: patientens højde minus 100 cm.

*Ex. Patient med BMI på 48 kg/m². Vægt 130 kg og højde 165 cm. IBW estimeret til 65 kg. Tidalvolumen bør så være (6*65 = ca. 390 ml.)*

Der er sjældent behov for meget høje tidalvolumina, som det f.eks. ses hos KOL-patienter med kronisk respirationsinsufficiens.

Der findes mange forskellige ventilation-modi, men forfatterne anbefaler enten "spontan timed" (ST) eller "volume assured pressure support" (VAPS). Der er ikke evidens for bedre effekt af VAPS sammenlignet med ST¹⁸.

ST-modus (spontan, timed)

Trykstyret ventilation. Ekspiratorisk positive airway pressure (EPAP) varetager stentning af luftvejene og inspiratorisk positive airway pressure (IPAP) sikrer sufficient ventilation.

Volume assured pressure support

Volumenstyret ventilation. Der indstilles mål for tidalvolumen, behandlingsvindue for EPAP og PS. Vælg en NIV som kan levere et tilstrækkeligt tryk til både stentning og ventilation.

6.2.1 Forslag til OHS-specifikke indstillinger:

ST-modus:

IPAP: 16-25 cmH₂O

EPAP: 6-8 cmH₂O

VAPS-modus:

Vt: sv.t. 6ml/kg IBW

EPAP: Vælg gerne auto-EPAP om muligt, ellers EPAP: 6-8 cmH₂O.

EPAP, min: 6 cmH₂O

EPAP, max: 15-20 cmH₂O

PS, min: 8-10 cmH₂O

PS, max: 20-25cm H₂O

Generelt for begge modi:

Back up frekvens: 10-12/min. Sættes lidt under patientens respirationsfrekvens i hvile.

Stigningstid: 300-600ms (hos nogle op til 800ms) Stigningstiden er den tid NIV bruger på at levere IPAP til patienten. Skal afspejle det restriktive thorax. Korrekt indstillet stigningstid er vigtig for god compliance.

Inspirationstid (Ti): Varigheden af inspirationen mhp. optimal gasudveksling. Indstilles enten som interval (min. 0,8-1,2s, max. 3,0-3,5s) eller som fast værdi (1-3s).

6.3 AKUT BEHANDLING

Eksacerbation i OHS medfører ofte indlæggelse med akut-i-kronisk respirationsinsufficiens. Hyppige udløsende årsager er pneumoni og kardiell inkompensation.

NIV behandling efter samme kriterier som ved KOL eksacerbation med pH < 7,35 og hyperkapni. Studier har vist samme kort- og langtidsvirkninger af NIV i akut setting, som hos KOL-patienter¹⁹. Stil mod kontinuerlig NIV det første døgn, og derefter langsom aftrapning til natlig behandling. NIV på intensiv afdeling anbefales i tilfælde med dårlig adhærence til vanlig CPAP, BMI > 50 kg/m² og/eller tegn til multiorgansvigt. Generelt anbefales indstillinger som beskrevet ovenfor, dog med opmærksomhed på, at den deconditionerede OHS-patient ofte har højere respirationsfrekvens end habituel og derfor har behov for kortere stigningstid. Et forslag kan være 300 ms. Det er vigtigt, man observerer patientens brystkasse under behandlingen. Hvis thorax ikke løftes tilstrækkeligt, kan det være udtryk for insufficient ventilation og dermed behandlingssvigt.

Lejring af patienten: Siddende stilling, enten i stol eller med højt eleveret hovedgærde.

Iltbehandling ved SpO₂ < 88 %. Der stiles mod SpO₂ ≥ 88 %.

Der anbefales efterfølgende udredning for OHS, hvis patienten ikke er kendt med dette. Ved kendt OHS, anbefales revurdering af behandling og skift til NIV, hvis patienten er i CPAP-behandling.

6.4 GENERELT

Behandling kan startes ambulantly eller under indlæggelse.

Det er vigtigt, at der sættes god tid af til gennemgang af maskinen og masketilpasning. Det anbefales at patienter med OHS afprøver maskinen liggende og gerne med mulighed for hvil med masken på.

6.5 BIVIRKNINGER OG KONTRAINDIKATIONER

Se bivirkninger og kontraindikationer i *DLS-*

instruks: Obstruktiv Søvnapnø

(<https://lungemedicin.dk/soevnapnoe/>) og *DLS-*

instruks: KOL – LTNIV

(<https://lungemedicin.dk/kol-ilt-niv-hjemme-niv/>).

6.5 SUPPLERENDE BEHANDLING

Diætist mhp. væggtab. Betydelig reduktion i hypoventilation hos OHS-patienter, ved væggtab alene, kræver en vedvarende reduktion af vægten på 25-30 %. Man bør overveje bariatrisk kirurgi hos denne patientgruppe¹⁵. Der henvises til Dansk Endokrinologisk Selskabs vejledning *Kirurgisk behandling af svær overvægt* (<https://endocrinology.dk/nbv/andre-endokrinologiske-sygdomme/fedmekirurgi/>).

Natlig iltbehandling sammen med PAP kan være indiceret ved vedvarende natlig desaturation til SpO₂ < 88 % eller P_aO₂ > 8,0 kPa. Ilttilskud er kontraindiceret uden samtidig PAP grundet risiko for forværret hypoventilation og hyperkapni²⁰. Natlig saturation bør vurderes under pågående PAP behandling.

7. KONTROL

Behandlingseffekten bør evalueres efter 1-3 måneder. Ved stabil behandling, da kan overgås til kontrol hver 6.-12. måned. Der anbefales a-gas og gennemgang mhp. adhærence, leak, AHI og bivirkninger.

8. KØREKORT

Der henvises til:

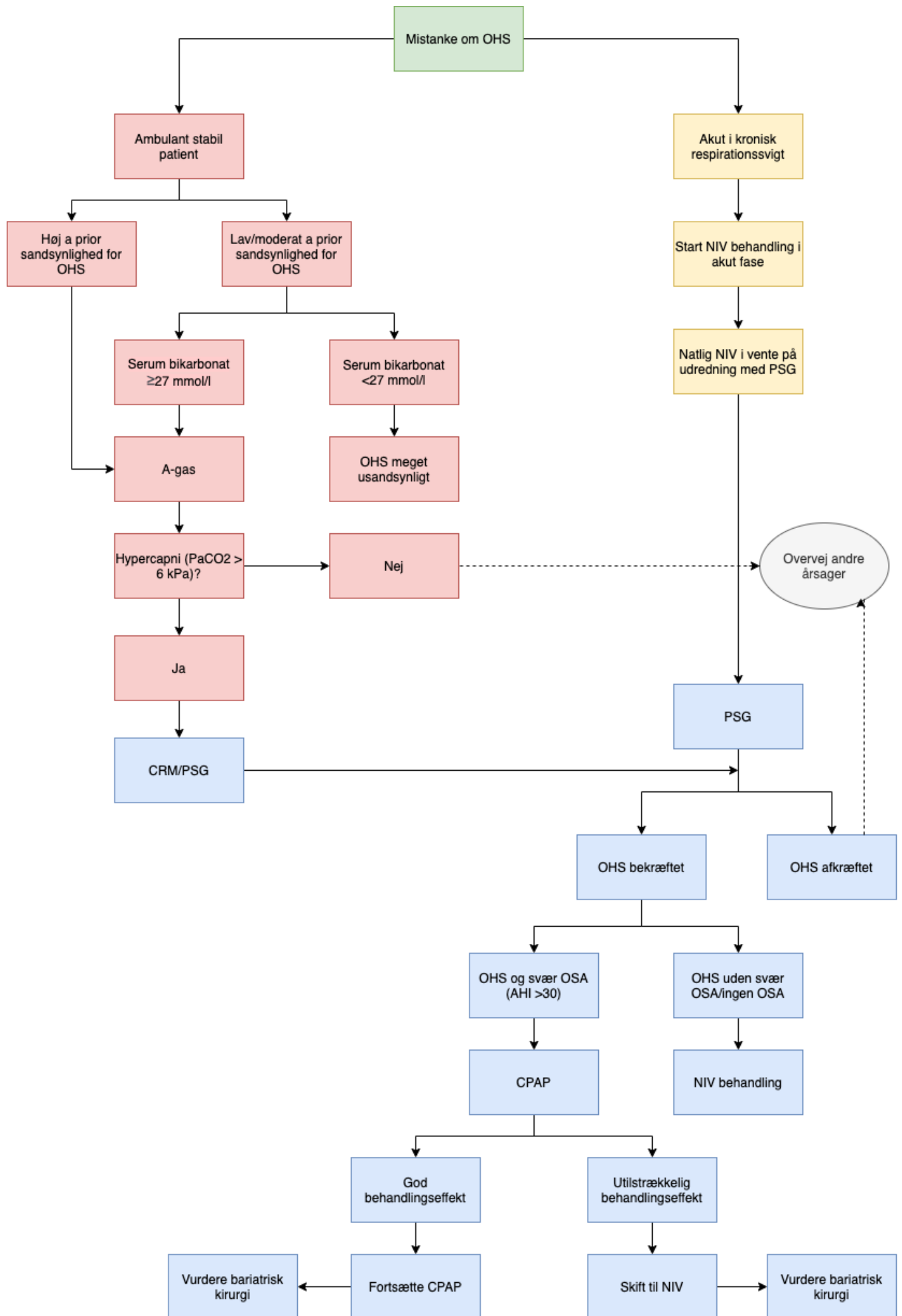
Vejledning om helbredskrav til kørekort -
<https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2017/9693>

DLS instruks: Iltbehandling i hjemmet
(<https://lungemedicin.dk/iltbehandling-i-hjemmet/>)

DLS instruks: Obstruktiv Søvnåpne
(<https://lungemedicin.dk/soevnapnoe/>).

Der findes ikke lovmæssige krav ift. hyperkapni.

FLOWCHART



9. REFERENCER

1. Balachandran JS, Masa JF, Mokhlesi B. Obesity Hypoventilation Syndrome Epidemiology and Diagnosis Manuscript, Author Hypoventilation. *Sleep Med Clin*. 2014;9(3):341-347. doi:10.1016/j.jsmc.2014.05.007.Obesity
2. Masa JF, Pépin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga MÁ. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151). doi:10.1183/16000617.0097-2018
3. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al. Hospitalized Patients : Prevalence , Effects , and Outcome. 2003:1-7. doi:10.1016/j.amjmed.2003.08.022
4. Palm A, Midgren B, Janson C, Lindberg E. Gender differences in patients starting long-term home mechanical ventilation due to obesity hypoventilation syndrome. *Respir Med*. 2016;110:73-78. doi:10.1016/j.rmed.2015.11.010
5. Fortis S, Kittah J, De Aguirre M, et al. Perseverant, non-indicated treatment of obese patients for obstructive lung disease. *BMC Pulm Med*. 2013;13(1):2-7. doi:10.1186/1471-2466-13-68
6. Marik PE, Desai H. Characteristics of Patients With the “Malignant Obesity Hypoventilation Syndrome” Admitted to an ICU. *J Intensive Care Med*. 2013;28(2):124-130. doi:10.1177/0885066612444261
7. Masa JF, Corral J, Alonso ML, et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome: Pickwick study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(1):86-95. doi:10.1164/rccm.201410-1900OC
8. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: A state-of-the-art review. *Respir Care*. 2010;55(10):1347-1362.
9. Kaw R, Hernandez A V., Walker E, Aboussouan L, Mokhlesi B. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: A systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Chest*. 2009;136(3):787-796. doi:10.1378/chest.09-0615
10. Castro-Áñón O, De Llano LAP, De La Fuente Sánchez S, et al. Obesity-hypoventilation syndrome: Increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PLoS One*. 2015;10(2):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0117808
11. Piper A. Obesity hypoventilation syndrome weighing in on therapy options. *Chest*. 2016;149(3):856-868. doi:10.1378/chest.15-0681
12. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: Mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):292-298. doi:10.1164/rccm.201008-1280CI
13. Jennum P, Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: A controlled national study. *Thorax*. 2011;66(7):560-566. doi:10.1136/thx.2010.143958
14. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J*. 2017;49(1). doi:10.1183/13993003.00959-2016
15. Mokhlesi B, Masa JF, Afshar M, et al. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):E6-E24. doi:10.1164/rccm.201905-1071ST

16. Masa JF, B.R C, Riesco J., Hernaéndez M, Saénchez de Cos J, Disdier C. The Obesity Hypoventilation Syndrome Can Be Treated With Noninvasive Mechanical Ventilation. *Chest*. 2001;119(4):1102-1107. doi:10.1378/chest.119.4.1102
17. Patout M, Gagnadoux F, Rabec C, et al. AVAPS-AE versus ST mode: A randomized controlled trial in patients with obesity hypoventilation syndrome. *Respirology*. 2020;25(10):1073-1081. doi:10.1111/resp.13784
18. Royer CP, Schweiger C, Manica D, Rabaioli L, Guerra V, Sbruzzi G. Efficacy of bilevel ventilatory support in the treatment of stable patients with obesity hypoventilation syndrome: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2019;53:153-164. doi:10.1016/j.sleep.2018.09.016
19. Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(12):1279-1285. doi:10.1164/rccm.201206-1101OC
20. Hollier CA, Harmer AR, Maxwell LJ, et al. Moderate concentrations of supplemental oxygen worsen hypercapnia in obesity hypoventilation syndrome: A randomised crossover study. *Thorax*. 2014;69(4):346-353. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204389