

Prehospital versus intrahospital behandling av KOLS-eksaserbasjon – en retrospektiv kvalitetssikringsstudie

Erik Nymo

MED-3950 Masteroppgave/Kull 13

Profesjonsstudiet i medisin

Veileder: Monica Linea Vold



Forord

Oppgaven ble startet på grunn av nysgjerrighet for håndteringen av KOLS pasienter prehospitalt. Jeg har selv jobbet som vikar i både ambulansen og akuttmottaket i Harstad. I forbindelse med dette har jeg fått møte mange pasienter med både milde og alvorlige KOLS forverringer. Dette er en meget interessant pasientgruppe men også svært utfordrende gruppe der kroppens fysiologiske prosesser blir presset til det ytterste. Jeg jobbet først i ambulansen prehospitalt, og har deretter jobbet som sykepleievikar/medisinstudent i akuttmottak. I denne overgangen oppdaget jeg at behandlingen man hadde muligheten til å gi i ambulansen var stort sett lik behandlingen man ga på sykehuset. Muligheten for å påbegynne hovedbehandlingen hos en meget utfordrende pasientgruppe i ambulansen, samt enn tidligere 5.års oppgave (1) som antydte mulig underbehandling, var det som inspirerte meg til å undersøke om behandlingen prehospitalt var tilfredsstillende og etter retningslinjene.

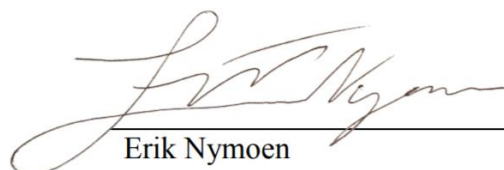
Ønsker å rette en stor takk til veileder Monica Vold for god hjelp og veiledning gjennom hele oppgaven. Takk for at du tok deg tid i en travel hverdag til å gi nyttige tilbakemeldinger, innspill og oppmuntringer, og ikke minst takk for all praktisk hjelp rundt oppgaven.

Takk til min samboer, Kristin, for all støtten, samholdet og de gode diskusjonene i løpet av oppgaven.

Videre ønsker jeg også å takke Oddgeir Mo, klinikkrådgiver ved HLK UNN for uthenting av pasientliste til bruk i oppgaven.

04.06.18 Tromsø

Dato og Sted



Erik Nymo

Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
Sammendrag.....	III
Begrepsavklaringer og forkortelser.....	IV
1 Innledning.....	1
1.1 Bakgrunn.....	1
1.1.1 KOLS-eksaserbasjoner.....	2
1.1.2 Behandling ved eksaserbasjoner.....	2
1.1.3 Ventilasjonsstøtte.....	5
1.1.4 Prehospital setting.....	6
1.1.5 Prehospital versus intrahospital setting.....	8
1.2 Problemstilling og formål.....	8
1.3 Avgrensning.....	9
2 Materiale og metode.....	10
2.1 Studiesetting og design.....	10
2.2 Studiepopulasjon.....	10
2.3 Datainnsamling.....	11
2.4 Variabler.....	11
2.5 Statistisk analyse.....	13
3 Resultat.....	14
3.1 Populasjonen.....	14
3.2 Prehospital behandling og tiltak.....	15
3.3 Intrahospital behandling.....	18
3.4 Ventilasjonsstøttende behandling.....	20
4 Diskusjon.....	22
4.1 Prehospitalt håndtering.....	22
4.2 Oksygenbehandling.....	25
4.3 NIV-behandling.....	26
4.4 Styrker og svakheter ved studien.....	27
4.5 Implikasjoner og GRADE-vurdering.....	28
5 Konklusjon.....	29
6 Referanseliste.....	30
7 Tabeller.....	33
8 Figurer.....	33
9 Kunnskapsevaluering/GRADE av artikler.....	34

Sammendrag

Bakgrunn: KOLS-eksaserbasjoner er en alvorlig tilstand med høy mortalitet, og ambulansetjenesten ved UNN har hjørnesteinene i behandlingen tilgjengelig. Studiens hovedformål var å undersøke hvor stor andel av pasienter med KOLS-eksaserbasjoner som mottar optimal behandling prehospitalt ved UNN Tromsø. Et delmål i studien var å undersøke hvor stor andel av KOLS-forverringar som mottar intrahospital NIV-behandling, og om NIV blir gitt i henhold til gjeldende retningslinjer.

Metode: Studien var en kvalitetssikringsstudie med en retrospektiv pasientserie. Alle innlagte pasienter med KOLS-forverringsdiagnoser (J44.0 og J44.1) ved UNN Tromsø i perioden 2015-2016 ble undersøkt via journalgjennomgang. Totalt ble 421 hendelser, fordelt på 284 pasienter, inkludert i statistisk analyse.

Resultat: 154 (50.5%) av pasientene mottok medikamentell behandling prehospitalt. Gruppen som mottok prehospital medikamentell behandling (n=154) hadde signifikant ($p=.01$) høyere fall i respirasjonsfrekvens fra ankomst til avlevering, sammenlignet med gruppen som ikke mottok behandling. Det var ingen forskjell i SpO_2 , initiale blodgassverdier, liggedøgn, reinnleggelser eller mortalitet. Studien viste gjennomgående feilbehandling med oksygen ved høye SpO_2 -verdier ($>95\%$), både prehospitalt og i akuttmottak. NIV-behandling ved UNN Tromsø ble gitt til 18.8% av pasientene, dog ble det kun gitt til 49% av pasientene med indikasjon for behandlingen.

Konklusjon: Andelen som mottok prehospital medikamentell behandling var høyere enn tidligere antatt, men behandlingen kunne trolig vært mer optimalisert. Resultatet viste at en høy andel av pasientene ikke mottok prehospital behandling, selv om disse behandlingene likevel ble gitt til de fleste intrahospitalt. Mer spesifikke retningslinjer for oppstart av bronkodilatorer, kortikosteroider og CPAP ved ambulansetjenesten UNN anses som nyttige for å øke andelen som mottar prehospital behandling. Andelen som mottar NIV-behandling intrahospitalt ved UNN Tromsø er for lavt i forhold til retningslinjene, men andelen er på linje med landsgjennomsnittet.

Begrepsavklaringer og forkortelser

Begrepsavklaringer			
Begrep	Forklaring	Begrep	Forklaring
Alveoler	Lungeblærer	Komorbiditet	Samtidige sykdommer (samsykelighet). forekomst av flere ulike sykdommer eller lidelser samtidig hos samme person. ¹
Blodgass	Undersøkelse for blodet syre-basestatus	Liggedøgn	Sykehusdøgn. Antall døgn som pasienten er innlagt på sykehus.
Bronkie	Luftveiene fra stedet der luftrøret deler seg, og til de minste endeførgreningene i lungene. ¹	Mortalitet	Mortalitet, dødelighet, antall døde i en avgrenset befolkning i en gitt tidsperiode. ¹
Dysfoni	Smerter eller vanskeligheter ved stemmedannelsen ¹	Pakkeår (pack years)	Kvantifiseringsmetode for mengde røykte sigaretter. Ett pakkeår er definert til 20 sigaretter per dag i ett år.
Dyspné	Pustebesvær eller tung pust ¹	Parenkym	Organs spesielle vev, dvs. de cellene som skaper dets spesifikke funksjon (f.eks. nyrevev, levervev) ¹
Eksaserbasjon	Forverring av plager eller symptomer ¹	Peroral	Peroral, gjennom munnen, brukes bl.a. om dosering av legemidler. ¹
Ekspektorat	Oppspytt fra de nedre luftveiene ¹	Prevalens	Tallet på personer som har en viss sykdom, funksjonshemming eller risikofaktor i en viss befolkning på et visst tidspunkt eller innenfor en gitt tidsperiode. ¹
Ekspirasjon	Utånding / utpust. I motsetning til inspirasjon (innpust) ¹	Purulent	Purulent, som inneholder, produserer eller består av puss. ¹
ETCO₂	Endetidal CO ₂ Mengde CO ₂ som blir sluppet ut på slutten av ekspirasjon	Resistens	Motstandsdyktighet, materialers og organismers motstandsdyktighet mot ytre agens. ¹ Benyttet som motstandsdyktigheten til bakterier ovenfor antibiotika i denne oppgaven.
FEV₁	Forsert ekspiratorisk volum første sekund	Spirometri	Undersøkelse av lungefunksjon.
FEV₁/FVC	Forholdet mellom forsert ekspiratorisk volum første sekund og funksjonell vitalkapasitet	SPO₂	Arteriell oksygensaturasjon målt med puls oksymetri. SpO ₂ er i denne oppgaven også betegnet som saturasjonsverdier og oksygenmetning.
Hyperglykemi	Unormalt høy sukkerkonsentrasjon i blodet ¹	Sputum	Oppspytt ¹
Hyperkapni	For høy konsentrasjon av karbondioksid i organismen (CO ₂) ¹	Tachypnoe	Unormal rask respirasjonsfrekvens.
Hypokalemi	Unormalt lav kaliumkonsentrasjon i blodet ¹	Takykardi	Rask hjerteaktivitet ¹
Hypoksi	Tilstand hvor organismen, eller deler av den, får for lite oksygen. ¹	Trakeostomi	Operativ åpning av luftrøret på halsen med anleggelse av en midlertidig eller (sjeldnere) permanent åpning fra overflaten inn til luftrøret. I åpningen plasseres et plastrør (trakealkanye) fra luftrøret og ut på halsen. ¹
Inspirasjon	Innånding, betegnelse på at luft trekkes ned i lungene. ¹	Tremor	Skjelving; en ufrivillig, sporadisk, ofte vedvarende aktivering av ulike motoriske enheter i muskulaturen. ¹
Intravenøs tilgang	Tilgang til inn i venøst blodkar. Ofte via perifert venekateter.	Viskositet	Seigheten. Hvor tyktflytende en væske er.
Kapnograf	Måling av karbondioksid (CO ₂)-konsentrasjonen i ekspirasjonsluft ved hjelp av en gassanalysator. ¹	Kilder: ¹ Store Norske Leksikon / Store Medisinske Leksikon	

Forkortelser

AMK	Akuttmedisinsk kommunikasjonsentral	KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
BIPAP	Bi level positive airways pressure	LTOT	Langtidsbehandling med oksygen
BMI	Body mass index (kroppsmasseindeks)	MONA	Morfin, oksygen, glyserolnitrat og acetylsalisylsyre
BT	Blodtrykk	NIV	Non-invasiv ventilasjon (Ikke-invasiv ventilasjon)
CCI	Charlson komorbidityindeks	RCT	Randomisert kontrollert undersøkelse
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	RR	Respirasjonsrate
DIPS	Journalprogrammet ved UNN.	SABA	Short acting beta agonists (Kortidsvirkende beta-agonist)
EKG	Elektrokardiogram	SAMA	Short acting muscarinic antagonists (Kortidsvirkende antikolinergikum)
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	SD	Standardavvik
GSC	Glasgow Coma Scale (skala for bevissthetsnivå)	UNN	Universitetssykehuset Nord-Norge
IV	Intravenøs		



Bilde 1 Illustrasjonsbilde. Fotograf Tom Benjaminsen. Benyttet med tillatelse fra iTromsø.

1 Innledning

1.1 Bakgrunn

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er en sykdom som er karakterisert av *respiratoriske symptomer og luftveisobstruksjon, forårsaket av luftveis eller alveolære abnormaliteter som vanligvis kommer av en signifikant eksponering for skadelige partikler eller gasser.* (2)

Sentralt i sykdommen står obstruksjon av de små luftveiene (kronisk bronkitt og bronkiolitt) og destruksjon av lungeparenkymet (emfysem) (2). Nasjonale retningslinjer baserer seg på Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2). GOLD er et globalt samarbeid for utvikling av retningslinjer for diagnostikk, behandling og forebygging av KOLS i regi av World Health Organization (WHO) (2).

Befolkningsstudier antyder at minst 200 000 personer i Norge har KOLS (3;4) der kun 1 av 4 har en klinisk diagnose (3). Prevalensen av sykdommen øker med alderen, og prevalensen er dermed forventet å øke i samsvar med stadig høyere levealder (5). Økende prevalens er også blitt funnet i norske studier med en økning fra 7% til 14% (3;6;7) over en ni års periode. Data fra Dødsårsaksregisteret viser at det i 2016 døde 2158 personer på grunn av KOLS i Norge (8). Ifølge GOLD er antallet som dør av KOLS trolig høyere enn dataene tilsier, da KOLS ofte blir feilregistrert som medvirkende dødsårsak istedenfor primær dødsårsak (2). Sykdom i åndedrettsorganene var den tredje største dødsårsaken i Norge i 2016, hvorav KOLS og lungebetennelse utgjorde hovedandelen av denne gruppen (8). Den mest studerte og viktigste årsaken til sykdommen er røyking (2), der man ofte benytter pack years som et mål på røykemengde. Ett pack year (pakkeår) er definert som 20 sigaretter per dag i ett år. I en populasjonsstudie fra Kina (n=50.000) hadde pasienter med pack years ≥ 20 en odds ratio på 1.95 (CI 1.53-2.47) for utvikling av KOLS (4).

KOLS-diagnosen stilles ut fra sykehistorie med dyspné, kronisk hoste og/eller økt slimproduksjon (2). Spirometri er diagnostisk for tilstanden, og spirometri etter inhalasjon av bronkodilaterende medikamenter med FEV_1/FVC -verdier <0.70 bekrefter diagnosen (2). Sykdommen luftveisbegrensning inndeles i stadier som baserer seg på FEV_1 -verdien (Figur 4-1).

Table 2.4. Classification of airflow limitation severity in COPD (Based on post-bronchodilator FEV_1)		
In patients with $FEV_1/FVC < 0.70$:		
GOLD 1:	Mild	$FEV_1 \geq 80\%$ predicted
GOLD 2:	Moderate	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predicted
GOLD 3:	Severe	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predicted
GOLD 4:	Very Severe	$FEV_1 < 30\%$ predicted

Figur 1-1 Klassifisering av KOLS-stadium basert på FEV_1 -verdi. Hentet fra GOLD.com (Engelsk)

1.1.1 KOLS-eksaserbasjoner

KOLS-eksaserbasjon er definert som *en akutt forverring av respiratoriske symptomer som resulterer i tilleggs-behandling* (2). Eksaserbasjoner inndeles i milde (behandles kun med bronkodilatorer), moderate (behandles med bronkodilatorer, antibiotika og/eller kortikosteroider) eller alvorlige (behøver sykehusinnleggelse eller opphold i akuttmottak). Tilstanden stilles på klinisk grunnlag, og suppleres med vitale målinger som blodgass, blodprøver og bildediagnostikk. Den vanligste årsaken til eksaserbasjoner er virale luftveisinfeksjoner (2). Ved alvorlig eksaserbasjoner finner man årsaken kun i 2/3 av tilfellene (9). Eksaserbasjoner er en stor påkjenning for pasienten og for samfunnet. Nylig publiserte data i Helseatlas for KOLS viser at gjennomsnittlig liggedøgn ved akuttinnleggelse for KOLS er 9.9 døgn på landsbasis, der UNN ligger litt under gjennomsnittet med 9.4 døgn (4). På nasjonalt nivå var risiko for reinnleggelse innen 30 dager på 29%, mens dødeligheten innen ett år var på hele 28%, hvorav 5.1% døde under innleggelsen (4). Ved UNN var risiko for reinnleggelse innen 30 dager på 26%, dødelighet innen ett år på 30% og det var 5.4% av pasientene som døde under innleggelse (4). God håndtering av eksaserbasjoner er meget viktig, da eksaserbasjoner påvirker sykdommens progresjon, pasientens generelle helsetilstand og antall sykehusinnleggelser (2).

1.1.2 Behandling ved eksaserbasjoner

Hjørnesteinene i behandling av eksaserbasjoner er oksygen, bronkodilatorer, systemiske kortikosteroider, antibiotika, og ventilasjonsstøtte.

Oksygenbehandling er ofte nødvendig ved KOLS-eksaserbasjoner. Pasientene er ofte hypoksiske, og oksygenterapi er dermed en viktig del av behandlingen (2). En randomisert kontrollert studie fra Australia som undersøkte oksygenbehandling ved KOLS-eksaserbasjoner fant redusert risiko for død dersom arterielle saturasjonsverdier lå mellom 88-92%, sammenlignet med verdier som er høyere eller lavere (10). Det er derfor anbefalt å titrere O₂ slik at SpO₂ ligger innenfor dette intervallet. Arteriell blodgass bør tas 30-60 minutter etter oppstart av oksygenbehandling for å bedømme grad av hypoksi, og eventuell opphopning av CO₂ (CO₂-retensjon) (2).

Korttidsvirkende beta-2-agonist (SABA) er førstelinjebehandling for eksaserbasjoner (2), selv om det mangler gode randomiserte kontrollerte studier som ser på effekten. SABA gir økt relaksasjon av glatt respiratorisk muskulatur i luftveiene (11), med sekundære effekter i form av økt mukociliær transport, redusert karpermeabilitet, samt nedsatt mediatorfrigjøring fra både mastceller og basofile granulocytter (12).

Effekten inntreffer etter 5 minutter, når et maksimum etter ca. 30 minutter og varer ca. 4-6 timer (13). Bivirkninger er blant annet tremor, perifer vasodilatasjon, takykardi (pga. vasodilatasjon eller direkte effekt) og mulig hypokalemi (12). Forsiktighet bør utøves med tyreotoksikose, hypertensjon og koronar hjertesykdom (12), dog har SABA liten effekt på hjertet i terapeutiske doser (12).

Optimal dose av SABA er ikke fullstendig kartlagt. En randomisert studie (n=86) fra 2005 (14) fant ingen forskjell mellom en dose på 2.5 mg versus 5 mg. Studien inkluderte ikke lavere doser. Enderesultater i studien var gjenvinning av lungefunksjon og liggedøgn.

Korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA) er en ikke-selektiv muskarin-antagonist der hovedeffekten er reduksjon av bronkokonstriksjon og nedsatt slimproduksjon (15). Effekten inntreffer etter 10-15 minutter, når et maksimum etter ca. 30-60 minutter og varer ca. 4-6 timer (13). De vanligste bivirkninger er hodepine og munntørrehet, mens mindre vanlige bivirkninger er urinretensjon, synsforstyrrelser, dysfoni og karies (15).

I klinikken gis SAMA ofte sammen med SABA, men det er stridende evidens på denne praksisen. En Cochrane metaanalyse fra 2002 (16) så på effekten av antikolinergikum versus beta-2-agonister for KOLS-eksaserbasjoner. Fire studier ble inkludert (n=199). Det var ingen signifikant forskjell mellom SABA og SAMA behandling i FEV₁ og PaO₂ på kort sikt. Analysen fant også at kombinasjonen av SABA og SAMA ikke ga noen økt effekt på FEV₁ sammenlignet med medikamentene hver for seg.

Kortikosteroider forkorter sykehusoppholdet, øker lungefunksjonen og reduserer hypoksi, samt reduserer risikoen for tilbakefall og behandlingssvikt ved eksaserbasjoner (2;17).

Effekten til kortikosteroider skjer via transkripsjon av spesifikke gener, og har i tillegg en raskt effekt via reseptorpåvirkning (18). Effekten er kompleks, men det som trolig påvirker eksaserbasjoner er nedsatt inflammatorisk respons, minket antall eosinofile celler, nedsatt ødemtendens og nedsatt viskositet av bronkialt slim (19).

I en randomisert kontrollert studie publisert i 2007 ble det ikke funnet forskjell mellom oral og intravenøs steroidbehandling, og på grunn av mindre komplikasjoner anbefales derfor oral administrering (20). Intravenøs behandling er dermed aktuell på pasienter som ikke kan ta peroral medisiner eller har forsøkt med manglende effekt. Optimal dose er ikke kjent, men GOLD anbefaler 40 mg prednisolon én gang daglig per oralt (2).

Bivirkningene er mange, men viktigst er vevskatabole effekter, hyperglykemi, immunsuppressiv virkning og hemmende effekt på samspillet mellom hypofyse og binyrebark (18). Selv om bivirkningene med kortikosteroider er mange, er korttidsbruk generelt forbundet med milde bivirkninger (21).

Antibiotika ved KOLS-eksaserbasjoner er omstridt i litteraturen. GOLD anbefaler at man gir antibiotika dersom pasienten har tre kardinalsymptomer: økt dyspne, økt mengde sputum og purulent ekspektorat. Antibiotika burde også gis om pasienten har to av tre kardinalsymptomer der et av dem er økt purulent ekspektorat, samt om pasienten behøver mekanisk ventilasjon (både invasiv og non-invasiv) (2). Nasjonale anbefalinger fra helsedirektoratet skiller seg noe fra GOLD, da de norske anbefalingene oppgir at det alltid er indikasjon for antibiotika ved KOLS-eksaserbasjon hos pasienter med alvorlig KOLS (22). CRP er vist å være elevert i både virale og bakterielle infeksjoner, og ifølge GOLD er det derfor ikke anbefalt at CRP brukes for å bedømme om pasienten skal ha antibiotika ved KOLS-eksaserbasjon (2). Nasjonale anbefalinger anbefaler benzylpenicillin intravenøst, deretter overgang til peroral behandling, fenoksymetylpenicillin, etter 2-3 dager som standardregime (22). Samlet behandlingstid er 5 dager ved moderat KOLS (22). Før oppstart av antibiotika bør mikrobiologisk materiale sikres for resistensbestemmelse.

Xantinderivater er et eldre medikament som tidligere var hyppig i bruk. Mekanismen til xantinderviat (vanligste er teofyllin/aminofyllin) er ikke fullstendig klarlagt (23). Medikamentet gir mulig bronkodilatasjon, økt mukocililær klarering og har en antiinflammatorisk effekt (23).

Per dags dato anbefaler GOLD at xantinderviat ikke skal benyttes på grunn av manglende dokumentert effekt og høy bivirkningsprofil (2). En randomisert studie (n=80) fant ingen økt effekt med aminofyllin på spirometriverdier, symptomscore eller sykehusdøgn (24). En Cochrane report (n=169) fra 2003 fant lignende resultater, og konkluderte med at xantinderivater ikke skal brukes ved KOLS-eksaserbasjoner (25).

1.1.3 Ventilasjonsstøtte

Ventilasjonsstøtte kan være nødvendig for alvorlige tilfeller av KOLS- eksaserbasjoner, og deles hovedsakelig i invasiv og ikke-invasiv (noninvasive) ventilasjon.

Noninvasiv ventilasjon (NIV) er ventilasjonsstøtte som foregår via ulike former for masker. De to hovedtypene er BiPAP og CPAP. BiPAP (bilevel Positive Airway Pressure) er et ventilasjonsapparat som fungerer med å variere luftveistrykket mellom inspirasjon og ekspirasjon (26), mens CPAP (continuous positive airway pressure) fungerer ved å tilføre et kontinuerlig positivt lufttrykk ved både inspirasjon og ekspirasjon (26). BiPAP er foretrukket ved KOLS-eksaserbasjoner (26). NIV-behandling krever hyppig monitorering, og derfor kreves det som oftest at pasienten er innlagt på intensivavdeling.

En metaanalyse fra Cochrane fra 2017 (27) som inkluderte 17 RCT-er (n=1264) konkluderte med at NIV-behandling reduserte risikoen for mortalitet med 46% (CI 0.38-0.76), reduserte nødvendigheten for intubasjon med 65% (CI 0.25-0.46), reduserte antall liggedøgn (-3.39 dager) og forbedret både pH og PaCO₂.

Indikasjoner for NIV ved UNN ved undersøkelsestidspunktet var:

- Økt dyspné – moderat til alvorlig
- Tachypnoe (>24/min for obstruktive, >30/min for restriktive)
- Tegn til økt muskellarbeid for å puste, bruk av respiratorisk hjelpemusklatur, og / eller abdominal paradoks bevegelighet
- Akutt eller akutt på kronisk respirasjonssvikt, PaCO₂ >6 kPa, pH <7.35
- Hypoksi, PaO₂/FiO₂ ratio <200 mmHg/26,7 kPa

High flow oksygen terapi (f.eks Optiflow) er en behandlingsform med oksygen som gis via en nasal høyluftstrømskanyle. High flow oksygenterapi er et alternativ til NIV hos enkelte pasientgrupper. Dokumentasjonen på denne behandlingen er noe motstridende. Det mangler større RCT-studier som er designet for å se på effekten av high flow oksygen terapi ved KOLS-eksaserbasjoner, men det finnes studier som har sett på pasienter med respirasjonssvikt. En multisenter RCT fra Frankrike (28) undersøkte high flow oksygen terapi sammenlignet med standard oksygen terapi og bifasisk NIV hos pasienter med type 1 respirasjonssvikt. Studien fant ingen forskjell i intubasjonsrate, men en forskjell i 90 dagers overlevelse med en relativ risiko på 2.10 ved high flow versus vanlig oksygenterapi, dog var konfidensintervallet 1.01-3.99. En RCT (29) som undersøkte high flow oksygenterapi hos pasienter med akutt hypoksisk respirasjonssvikt viste redusert mortalitet og intubasjonsrate,

men en tidligere metaanalyse (30) viste en ikke-signifikant forskjell i intubasjonsrate og ingen forskjell i mortalitet.

Invasiv ventilasjon er ventilasjon som foregår via endotrakeal tube eller trakeostomi tilkoblet til respirator. Dette er ofte siste utvei, og i de fleste tilfeller bør man først ha forsøkt NIV-behandling (2). Invasiv ventilasjon på en KOLS-pasient er forbundet med høy mortalitet 24% (31), og avvenning fra respirator kan være et problem i 45% av tilfellene (32).

1.1.4 Prehospital setting

Det norske prehospitalt systemet utgjøres hovedsakelig av fastleger, legevakter og ambulanser. Ved alvorlig sykdom kan pasienten selv, pårørende eller fastlege/legevakt ta kontakt med AMK (akuttmedisinsk kommunikasjonsentral) som beslutter om det skal sendes ambulanse til pasientens lokalisasjon. AMK bruker et vurderingssystem for å bedømme hastegrad til ambulanse som er inndelt i akutt, haster og vanlig. Akuttrespons innebærer minst mulig transporttid ut til pasienten, og om mulig kalles legevaktslegen ut for å være med ambulansen. Om pasienten skal fraktes til legevakt eller direkte til akuttmottak avhenger av pasientens tilstand. Bilambulanser ved UNN er bemannet med ambulansesarbeidere som har 4-årig yrkesfaglig utdanning, paramedic som har bachelor i prehospitalt arbeid, eller eventuelt ambulanselæringer, sykepleiere med vikarkurs eller lignende.

Behandlingsmuligheter for KOLS-eksaserbasjoner i ambulansetjenesten ved UNN er gode. Ambulanser er utstyrt med oksygen, bronkodilatorer (salbutamol og ipratropiumbromid), aminophyllin, hydrokortison (IV kortikosteroid) og CPAP, som kan benyttes ved KOLS forverring. Det ble nylig gjennomført en endring i delegering til ambulanspersonell ved UNN som innebærer at ambulanspersonellet, avhengig av erfaring, har blant annet stående delegering på oksygen og bronkodilatorer (salbutamol og ipratropiumbromid). Lege må derimot kontaktes ved bruk av hydrokortison, aminophyllin, eller CPAP. På tidspunktet der data ble samlet inn hadde ambulanspersonell kun stående delegering på oksygen for alle pasienter, samt MONA (morfin, oksygen, glyserolnitrat og acetylsalisylsyre) hos pasienter med brystmerter. Dette innebar at lege måtte kontaktes for delegering av bronkodilaterende medikamenter, samt hydrokortison, aminophyllin eller CPAP.

Ambulansene ved UNN har retningslinjer (33) for behandling ved KOLS-eksaserbasjoner. Disse inkluderer oksygenbehandling med mål om saturasjonsmetning mellom 85-90%, inhalasjon av salbutamol (beta-2-agonist) 5 mg og ipratropiumbromid (antikolinergikum) 0.5 mg via oksygendrevet forstøver, vurdere oppstart av CPAP etter inhalasjonbehandling, hydrokortison 200 mg iv, og vurdere aminophyllin ved manglende effekt på tidligere tiltak. Ved respirasjonsrate (RR) <10/min eller >40/min bør det vurderes å assistere pasientens egenventilasjon med maske-bag. Ambulanser ved UNN benytter Cor-Puls 3 som en monitor for måling av vitalia, og denne brukes også som hjertestarter. Monitoren har også kapnograf for måling av endetidal CO₂ (ETCO₂) tilgjengelig, som kan kobles på brillekateter eller ventilasjons-tube.

CPAP er den eneste tilgjengelige NIV-metoden ved bilambulanser ved UNN. Indikasjonene for bruk av CPAP i ambulansetjenesten er alvorlig respirasjonssvikt, samt mistanke om lungeødem, KOLS eller astma (33). Ved KOLS og astma skal det være forsøkt inhalasjonsbehandling før oppstart av CPAP (33). Da ambulansen har begrenset oksygenmengde bør det foreligge en tidsvurdering på behandlingstid før oppstart av CPAP-behandling. Kontraindikasjoner for CPAP ved ambulansetjenesten UNN er satt til å være aspirasjonsrisiko, redusert bevissthet, økt intrakranielt trykk, pneumothorax, hypotensjon (systolisk BT <95mmHg), stor blødning og epiglotitt (33).

En prospektiv studie fra Danmark undersøkte prehospital CPAP-behandling ved akutt respirasjonssvikt (KOLS-eksaserbasjoner, astma eller akutt kardiopulmonalt ødem) (34). Studien inkluderte 161 pasienter som fikk CPAP-behandling prehospitalt. Pasientene som fikk behandling hadde en signifikant høyere økning i SpO₂ og reduksjon i respirasjonsfrekvens, fra første kontakt til ankomst sykehus (34). Studien viste ingen effekt på mortalitet og sykehusdøgn ved prehospital CPAP-behandling, men studien var trolig for liten for å bedømme en slik effekt. Studien konkluderte med at CPAP var signifikant bedre behandling på pasienter som initialt hadde SpO₂ ≤ 90%, sammenlignet med pasienter som ikke mottok CPAP (34).

1.1.5 Prehospital versus intrahospital setting

Intrahospitalt har man bedre kompetanse, samt større behandlings- og undersøkelsesmuligheter.

Behandlingen som kan gis prehospitalt er dekkende, men har noen mangler sammenlignet med behandlingen intrahospitalt. På sykehus er det blant annet muligheter til å gi antibiotika, samt ta prøver for resistensbestemmelse, noe det sjeldent er muligheter for prehospitalt. Dog er innføringen av antibiotika hos sepsis-pasienter påbegynt ved ambulansetjenesten ved UNN, og enkelte legevakter i distriktet har antibiotika og prøvemedium tilgjengelig.

Medikamentutvalget prehospitalt er begrenset, f.eks benyttes ikke per orale kortikosteroider i ambulansen. Avanserte ventilasjonsformer slik som BIPAP, high flow oksygen terapi og invasiv ventilasjon kan som oftest kun påbegynnes i sykehus.

Hvis riktig behandling blir gitt tidlig kan en tenke seg at dette har påvirkning på pasientens forløp og utkomme. København har et prehospitalt system der anestesilege behandler blant annet KOLS-pasienter med eksaserbasjoner hjemme hos pasienten (35). En kohortstudie (35) publisert i 2006 omhandlet KOLS-eksaserbasjoner innenfor dette systemet. Resultatet fra studien viste at 25% av pasientene med eksaserbasjoner ble tolket til å være i så god tilstand etter prehospital behandling, at sykehusinnleggelse ikke var ansett som nødvendig (35).

Resultatet fra kohortstudien kan ikke direkte sammenlignes med helsevesenets oppbygning i Norge, men den prehospitalt behandlingen (bronkodilaterende, kortikosteroider og oksygenbehandling) er lik de norske retningslinjene. Dette belyser at korrekt prehospital behandling har god og rask effekt på pasientens tilstand, og kan hjelpe å unngå en ytterligere forverring.

1.2 Problemstilling og formål.

Prehospital behandling: Studiens hovedformål er å undersøke om KOLS-eksaserbasjoner mottar optimal behandling prehospitalt. Det skal også undersøkes om behandlingen prehospitalt har innvirkning på forløpet til eksaserbasjoner. Hypotesen er at det skjer en underbehandling. Hovedproblemstillingen til oppgaven er «*Hvor stor andel av pasienter med KOLS-eksaserbasjon mottar optimal medikamentell behandling prehospitalt, og har dette noen innvirkning på videre forløp?*»

NIV-behandling: Et delformål med studien er å undersøke bruken av NIV ved UNN Tromsø. Det skal undersøkes om NIV-behandling blir tilstrekkelig benyttet, og om indikasjonene som er satt blir fulgt.

Årsaken til problemstillingen er at det i 2016 ble det gjennomført en 5.års oppgave (1) av Per-Kristian Jensen, som undersøkte oksygenbehandling i ambulansetjenesten ved UNN. Som et bifunn i denne studien ble det avdekket at kun av 2 av 47 pasienter mottok bronkodilaterende medikamenter. Selv om antallet inkluderte i studien var lavt, var resultatet overraskende og stridende mot egen erfaring i tjenesten. Denne masteroppgaven skal forsøke å besvare om det faktisk er en underbehandling av KOLS-forverring i ambulansen.

Nye data utgitt av Helseatlas for KOLS viser at kun 14.6% av akuttinnlagte pasienter med KOLS-eksaserbasjoner mottar ventilasjonsstøtte ved UNN. Bruken av ventilasjonsstøtte ligger på 18.4% på landsbasis, der Vestfold har høyest bruk med 26.4%. For å vurdere holdbarheten av denne statistikken skal en finne prevalensen av NIV-behandling og samtidig se om gjeldende retningslinjer for NIV blir fulgt ved UNN Tromsø.

1.3 Avgrensning

På bakgrunn av studiested, praktiske hensyn og for å begrense antall inkludert pasienter valgte en kun å ta med pasienter innlagt primært ved UNN Tromsø. Videre avgrensinger er beskrevet i materiale og metode.

2 Materiale og metode

2.1 Studiesetting og design

Studien ble gjennomført som masteroppgave i profesjonsstudium i medisin ved Universitetet i Tromsø, og brukte Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) avdeling Tromsø som utgangspunkt. UNN består av til sammen fire sykehus, som samlet sett dekker en befolkning på litt under 200 000 (36). UNN Tromsø er det største sykehuset ved UNN, og har et akuttmottak som mottar 14 000 pasienter per år (37). UNN har 31 ambulansestasjoner med 46 bilambulanser, der 30% av oppdragene er akuttoppdrag (38).

Studien er en kvalitetssikringsstudie med en retrospektiv pasientserie.

På bakgrunn av studiedesignet er studien ikke meldepliktig for Regional etisk komité.

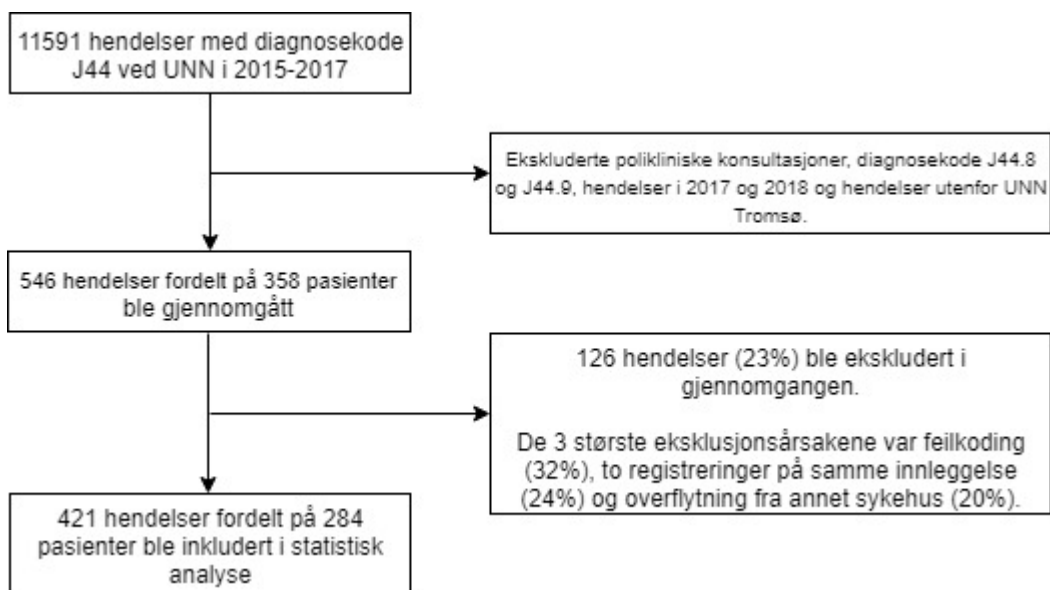
Datainnsamlingen er godkjent av Personvernombudet ved UNN.

2.2 Studiepopulasjon

Liste over alle pasienter med diagnosekode *J44.X Annen kronisk obstruktiv lungesykdom* ved UNN i perioden 2015 til 2017 ble hentet ut fra journalsystemet. 11591 hendelser ble funnet. Alle polikliniske konsultasjoner ble ekskludert, og inkluderte ble begrenset til å kun gjelde UNN Tromsø. For å oppnå ett års observasjonstid ble kun hendelser i 2015 og 2016 inkludert. Diagnosekodene *J44.8 Annen spesifisert kronisk obstruktiv lungesykdom* og *J44.9 Uspesifisert kronisk obstruktiv lungesykdom* ble ekskludert, da det ved pilotgjennomgang viste seg at disse i hovedsak kun var benyttet ved stabil KOLS sykdom.

Inkluderte diagnosekoder var *J44.0 Kronisk obstruktiv lungesykdom med akutt infeksjon i nedre luftveier* og *J44.1 Kronisk obstruktiv lungesykdom med akutt uspesifisert forverring*. På bakgrunn av dette ble 546 hendelser fordelt på 358 pasienter inkludert i gjennomgangen.

Under datainnsamlingen ble 126 hendelser ekskludert. De fire største årsakene til ekskludering var feilkoding (32%), to registreringer på samme innleggelser (24%), overflytting fra annet sykehus (20%) og elektiv innleggelse (9%). Etter gjennomgangen var antallet inkluderte i statistisk analyse 421 hendelser fordelt på 284 pasienter.



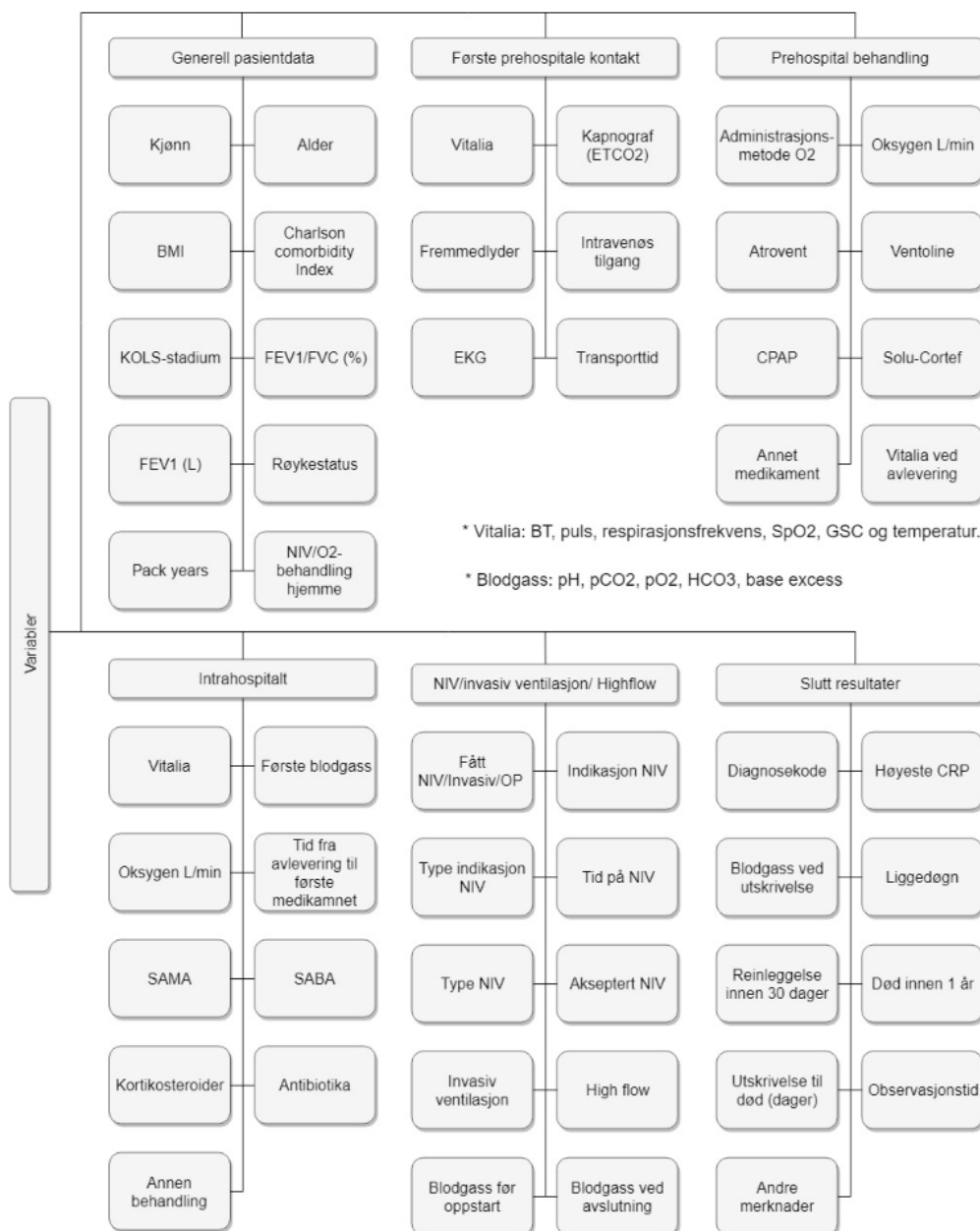
Figur 2-1 Flowchart med inkluderte hendelser og pasienter

2.3 Datainnsamling

Datainnsamlingen foregikk via journalgjennomgang i DIPS (journalsystemet ved UNN) i april-mai 2018. Den enkelte hendelsen ble gjennomgått ved å se på relevante dokumenter samt generell informasjon på pasienten. Gjennomgangen inkluderte som regel uthenting av informasjon fra ambulansejournal, akuttjournal, intensivjournal, innkomstjournal, epikrise, spirometri, kurveark, observasjonskurver, ernæringsstatus, journalnotat, sykepleienotat eller annet relevant journaldokument. Pasientinformasjonen ble aidentifisert med løpenummer. Det ble satt opp datavalidering for å unngå tastefeil. Nøkkelfilen ble, i samsvar med krav fra Personvernombudet, lagret i egen mappe ved datasystemet ved UNN og slettet ved endt studie.

2.4 Variabler

Listen over variabler ble utarbeidet på bakgrunn av tidligere studier på prehospital og intrahospital KOLS-eksaserbasjoner, samt egen erfaring fra tjenesten. I forkant av innsamlingen ble listen testet via en pilotgjennomgang, og revidert flere ganger. Variablene som ble innsamlet for hver hendelse er fremstilt i tabell 2-2.



Figur 2-2 Oversikt over variabler

For å klassifisere studiepopulasjonens komorbiditet ble Charlson komorbiditetsindeks (CCI) benyttet. CCI ble først utgitt i 1987 (39), og har etter dette blitt validert flere ganger for dens evne til å forutse mortalitet i ulike pasientgrupper (40-42). Hoveddiagnosen ved innleggelsen ble registrert, med ICD-10 som diagnosekodesystem. Alle pasientene hadde J44.0 eller J44.1 enten som hoveddiagnose eller bidiagnose.

KOLS-stadium er definert ut fra nyeste spirometri tatt i pasientens habituelle tilstand. Oppstarts- og avslutningstid av NIV-behandling er satt til halve eller hele timer, da registrert tidspunkt i intensivjournalen var dokumentert på denne måten. Øvre grense for *Tid til NIV* (tid fra avlevering til oppstart av NIV-behandling) var 24 timer. På grunn av manglende

standardiseringsmulighet ble indikasjon for NIV-behandling med økt muskelarbeid/respiratorisk hjelpemusklatur/abdominal paradoks bevegelse ikke inkludert i innsamlingen. Grensen for reinnleggelse er satt til å være 30 dager. Mortalitetsgrensen er død innen ett år fra utskrivelsestidspunktet. Observasjonstid regnes som tid fra utskrivelse til undersøkelsesdato, eller hendelse som hindret for ny informasjon slik som død, fraflytting, reise tilbake til hjemland osv.

2.5 Statistisk analyse

Det ble benyttet SPSS versjon 25 for analyse av data med signifikante verdier definert som p-verdier <0.05 . For å bedømme normalfordeling ble Shapiro-Wilk test kombinert med grafisk fremstilling med histogram benyttet. Avhengig av om variablene var nominelle eller metriske benyttet man kji-kvadratstest, Mann-Whitney U test og variasjonsanalyse (ANOVA).

Saturasjonsverdier ble etter innsamling inndelt i $<84\%$, $85-90\%$, $91-95\%$, $96-97\%$ og $>98\%$ med bakgrunn i retningslinjer fra ambulansen ved UNN. CRP (mg/L) ble inndelt i <5 , $6-50$ og >50 i etterkant av innsamling.

3 Resultat

3.1 Populasjonen

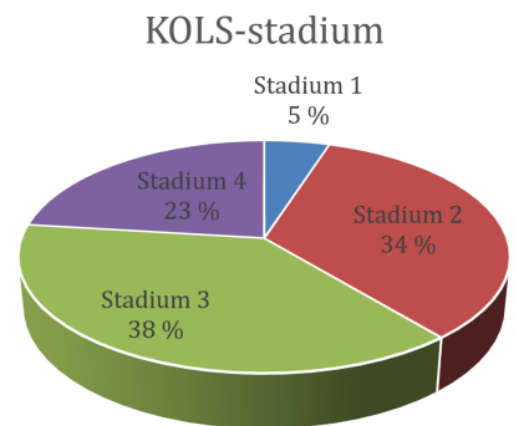
Studien inkluderte 421 innleggelser med diagnosekode J44.0 eller J44.1, fordelt på 284 pasienter i perioden 2015-2016 ved UNN Tromsø. Populasjonen var normalfordelt med kjønn der 51% var menn og 49% kvinner. Studiepopulasjonen hadde en høy gjennomsnittsalder på 73.7 år (SD 10.3). De fleste pasienter hadde KOLS stadium 3 (se figur 3-1). En Charlsons komorbidetsindeks på gjennomsnittlig 5.2 (SD 2) viste at populasjonen hadde høy komorbiditet. Hovedandelen av pasientene var tidligere røykere (64%) eller røyket fortsatt (30%), og gjennomsnittlig pack years for disse var på 29.4 (SD 24.7, n=118). 18% av pasientene brukte LTOT, mens 3% benyttet BIPAP hjemme.

Deskriptiv statistikk

	n	Deskriptiv	
		Gjennomsnitt / Prosent*	SD (min-max)
Alder	284	73.7	10.3 (40-95)
BMI	252	24.8	5.8 (11.8-44.8)
Charlsons Comorbidity Index	281	5.2	2.0 (1-11)
Pack years	118	29.4	24.7 (3-186)
FEV1/FVC (%)	234	51.7	13.8 (22-87)
FEV1 (L)	234	1.20	0.60 (0.30-3.37)
Kjønn *			
Mann	145	51% *	
Kvinne	139	49% *	
Røykestatus *			
Røyker	82	30% *	
Tidligere røyker	181	66% *	
Aldri røyket	13	4% *	

Tabell 3-1 Deskriptiv statistikk over populasjonen

* Kategoriske-data.



Figur 3-1 Sektordiagram over KOLS-stadium

Resultatet fra studien viste gjennomsnittlig liggedøgn på 6.5 (SD 6.1), og 21% (n=89) av pasientene ble reinnlagt innen 30 dager. Populasjonen hadde en høy mortalitet med 24% (n=102) som døde innen ett år, og 4.5% av pasientene døde under innleggelsen. Resultatet viste at UNN Tromsø kom bedre ut enn landsgjennomsnittet når det gjelder både antall liggedøgn og reinnleggelser, samt ett års dødelighet og antall døde under innleggelse.

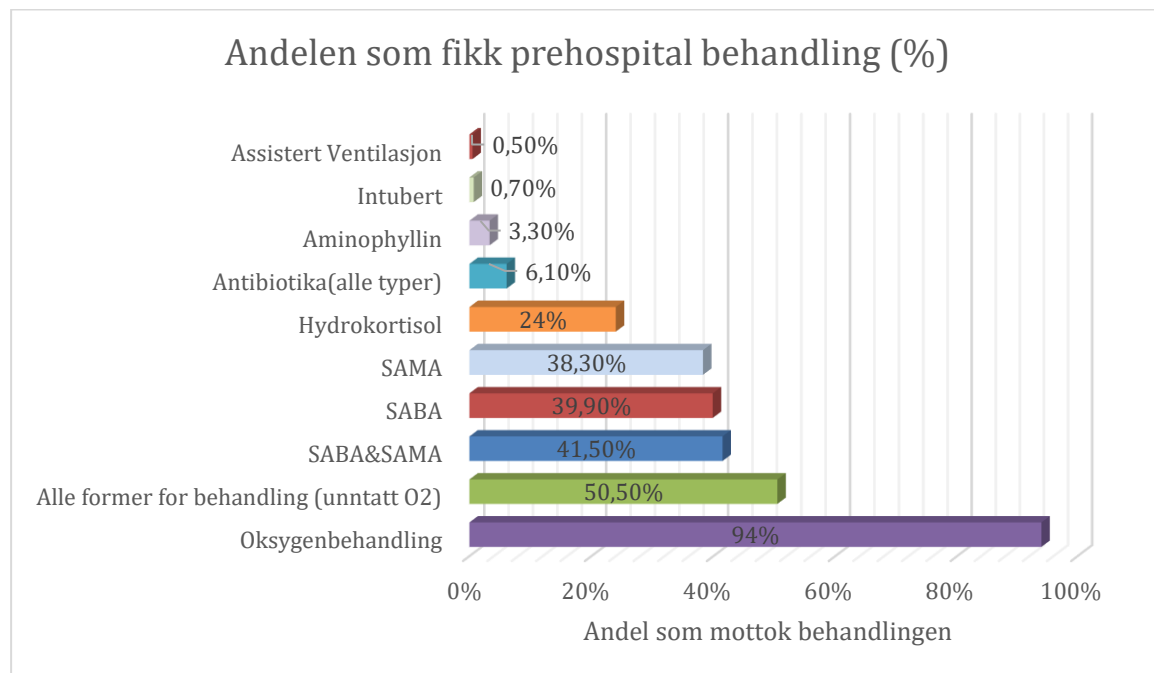
De fem vanligste hoveddiagnosene var: J44.1 KOLS med akutt uspesifisert forverring (34%), J44.0 KOLS med akutt infeksjon i nedre luftveier (24%), J15.9 Uspesifisert bakteriell pneumoni (14%), J18.9 Uspesifisert pneumoni (10%) og J96.1 Kronisk respirasjonssvikt (2%). Høyeste CRP ved innleggelse var gjennomsnittlig 95.8 mg/L (SD 92.5), der 11% hadde CRP under <5 mg/L, 31% hadde CRP mellom 5-50 mg/L og 58% hadde CRP >50 mg/L.

3.2 Prehospital behandling og tiltak

En stor andel av pasientene (73%, n=306) ble fraktet til sykehus med ambulanse.

Gjennomsnittlig transporttid var 126 minutter (SD 86.4), der 10% av transporttiden var <30 minutter og 50% av transporttiden var >120 minutter. Ved første medisinske kontakt var gjennomsnittlig respirasjonsrate 26/min (SD 7.2), der 37% hadde en respirasjonsrate >30/min. Kun 9% av pasientene hadde respirasjonsrate under 20/min.

Behandling prehospitalt ble gitt hos 50.5% (n=154) av pasientene i denne studien. 41% mottok SABA (salbutamol) og SAMA (ipratropiumbromid) sammen eller hver for seg. 74 pasienter (24%) mottok hydrokortisol (Solu-Cortef®) prehospitalt, og aminofyllin ble benyttet i 14 tilfeller (3.3%). CPAP-behandling ble benyttet hos 10.1% (n=31). Tre ble intubert (0.7%), og to av pasientene fikk assistert ventilasjon via maske-bag (0.5%).

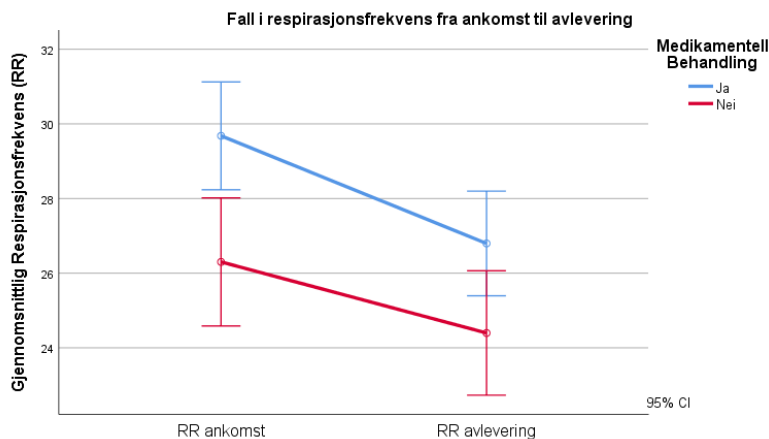


Figur 3-2 Prehospital behandling i prosent

Oksygen ble gitt til de fleste pasientene prehospitalt (94%, n=302), der brillekateter var den hyppigst benyttede administrasjonsmetoden (88%). Tabell 6-2 viser antall liter oksygen gitt ved ulike SpO₂-verdier ved avlevering. De fleste pasientene med saturasjonsverdier <84% og 85-90% mottok oksygen etter retningslinjene til ambulansen. For de som hadde SpO₂ mellom 91-95% (n=126) og 96-97% (n=33) mottok henholdsvis 91% og 97% av pasientene oksygenbehandling. Dette er ikke i henhold til retningslinjene for ambulansen. Selv i gruppen med SpO₂ >98% (n=12) mottok hele 92% av pasientene oksygenbehandling.

Utvidede målinger og tiltak ble gjennomført på flere av pasientene prehospitalt. Temperatur ble målt hos 31% og lungeauskultasjon ble beskrevet i 32% av tilfellene. Intravenøs tilgang ble etablert hos 42% og EKG ble tatt hos 22% av pasientene. Kapnograf ble kun benyttet ved fem tilfeller (1.6%).

Medikamentell behandling sammenlignet med ingen medikamentell behandling viste forskjell på respirasjonsfrekvens. Pasientgruppen som mottok medikamentell behandling (n=154) hadde signifikant (p=.01) høyere fall i respirasjonsfrekvens fra ankomst til avlevering, fra RR 29.7/min til RR 26.7/min (RR -2.9), sammenlignet med gruppen som ikke mottok behandling (RR -1.9). Dette er illustrert i figur 3-3 og tabell 3-2. Begge gruppene hadde signifikant (p=.00) økning i SpO₂ fra ankomst til avlevering.



Figur 3-3 Fall i RR fra ankomst til avlevering

Medikamentell behandling prehospitalt hadde ingen signifikant effekt på verken endring i SpO₂ fra ankomst til avlevering, initiale blodgassverdier (pH, pCO₂ og pO₂), liggedøgn, reinnleggelser eller mortalitet i dette materialet.

Det var ingen stor forskjell i de to gruppenes sammensetning da det ikke var signifikant forskjell i alder, kjønn, BMI, røykestatus og KOLS-stadium. Det var en signifikant ($p=.04$) forskjell i Charlson komorbidtetsindeks der den ikke-medikamentelle gruppen hadde høyere gjennomsnittlig verdi (5.45 SD 2.0 versus 5.03 SD 1.9). Det var ingen signifikant forskjell i transporttid eller blodtrykk.

Deskriptiv statistikk for prehospital medikamentell behandling

	Mottok medikamentell behandling			Mottok ikke medikamentell behandling			Forskjell mellom
	n	Gjennomsnitt / Prosent *	SD (min-max)	n	Gjennomsnitt / Prosent*	SD (min-max)	gruppene p-verdi
Alder	155	73.2	9.5 (40-95)	152	74.6	10.5 (43-94)	.155
Charlsons Comorbidity Index	152	5.0	1.94 (1-10)	151	5.44	2.09 (1-11)	.034
KOLS-stadium	138	3.0	0.81 (1-4)	125	2.92	0.91 (1-4)	.486
Pack years	59	29.9	18.6 (3-91)	79	28.6	23.9 (6-186)	.750
Transporttid	146	133	77.0 (10-381)	136	119	95.2 (10-641)	.018
RR-frekvens (ankomst)	139	29.5	7.3 (14-60)	122	25.8	7.2 (12-50)	.000
SPO ₂ (ankomst)	147	88.6	8.2 (60-100)	143	89.0	8.1 (55-100)	.678
RR-frekvens (avlevering)	112	26.8	7.7 (14-62)	80	24.2	6.0 (13-44)	.014
Endring i RR fra ankomst til avlevering	103	- 2.9	6.0 (-19 – 15)	73	- 1.9	4.8 (-18 – 8)	.006
SPO ₂ (avlevering)	132	92.6	4.1 (70-100)	99	92.7	4.1 (72-99)	.956
Første blodgass							
pH	144	7.39	0.08 (7.09-7.54)	141	7.41	0.68 (7.11-7.57)	.114
PaCO ₂	144	6.24	2.09 (3.50-17.9)	141	5.99	1.73 (3.10-15.2)	.537
Liggedøgn	155	6.4	5.2 (0-47)	152	7.36	7.2 (0-63)	.522
Kjønn*							.018
Mann	74	48% *		93	61% *		
Kvinne	81	52% *		59	39% *		
Reinnleggelse (innen 30 dager) *							.792
Ja	34	22% *		35	24% *		
Nei	118	78% *		114	76% *		
Død (innen ett år) *							.298
Ja	40	26% *		46	31% *		
Nei	114	74% *		101	69% *		

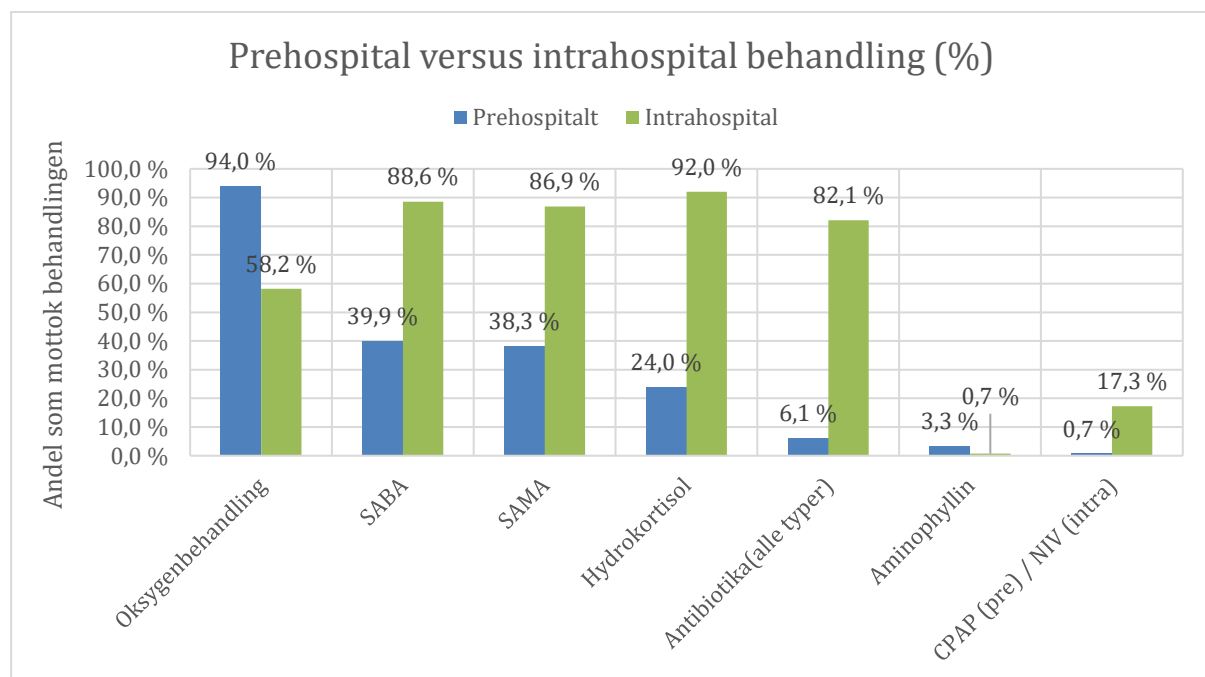
Tabell 3-2 Deskriptiv statistikk for prehospital medikamentell behandling

* Kategoriske data

Pasienter som mottok CPAP-behandling prehospitalt hadde signifikant ($p=.01$) høyere fall i respirasjonsfrekvens fra ankomst til avlevering. Av gruppen som fikk CPAP var det også signifikant ($p=.00$) høyere bruk av NIV-behandling på sykehus. Gruppen hadde også signifikant ($p=.02$) kortere tid fra avlevering til oppstart av NIV-behandling på sykehus med gjennomsnittlig 109 minutter mot 351 minutter hos gruppen som ikke ble behandlet med CPAP prehospitalt.

3.3 Intrahospital behandling

Gjennomsnittlig tid fra ambulansen avleverte pasienten til første KOLS-medikament ble gitt i akuttmottak var 77 minutter (SD 57.8, $n=208$). SABA og SAMA ble gitt til henholdsvis 89% og 87% av pasientene under oppholdet. 92% av pasientene mottok en form for kortikosteroider, hvorav 32% av disse ble gitt intravenøst. De fleste av pasientene fikk antibiotika (82%), der amoksisillin (31%), benzylpencillin (28%) og cefotaksim (14%) utgjorde de tre vanligste. Aminofyllin ble benyttet hos tre pasienter (0.7%).



Figur 3-4 Prehospital versus intrahospital behandling

Oksygenbehandling ble gitt til 80.9% av pasientene i akuttmottaket. Antall liter oksygen per minutt ved ulike SpO₂-verdier er fremstilt i tabell 3-2. Andelen som mottar oksygenbehandling er lavere sammenlignet med prehospitalt, både i grupper med lave og høye SpO₂-verdier. Hos de med SpO₂ >98% ble oksygenbehandling gitt i hele 68% av tilfellene.

SPO₂ og oksygen i akuttmottak og prehospitalt

SPO ₂ -verdier	Oksygenmengde (L/min)	SpO ₂ og oksygen i akuttmottak		SpO ₂ og oksygen prehospitalt	
		n	Prosent	n	Prosent
<84% SpO ₂	Ingen oksygenbehandling	3	6,7 %	0	0,0 %
	0.5-4L O ₂	41	91,1 %	5	62,5 %
	5-10L O ₂	1	2,2 %	1	12,5 %
	>11 L O ₂	0	0,0 %	2	25,0 %
85-90% SpO ₂	Ingen oksygenbehandling	7	6,4 %	3	8,8 %
	0.5-4L O ₂	98	89,9 %	30	88,2 %
	5-10L O ₂	3	2,8 %	1	2,9 %
	>11 L O ₂	1	0,9 %	0	0,0 %
91-95% SpO ₂	Ingen oksygenbehandling	43	24,6 %	16	12,7 %
	0.5-4L O ₂	126	72,0 %	100	79,4 %
	5-10L O ₂	4	2,3 %	7	5,6 %
	>11 L O ₂	2	1,1 %	3	2,4 %
96-97% SpO ₂	Ingen oksygenbehandling	14	32,6 %	1	3,0 %
	0.5-4L O ₂	29	67,4 %	27	81,8 %
	5-10L O ₂	0	0,0 %	5	15,2 %
	>11 L O ₂	0	0,0 %	0	0,0 %
>98% SpO ₂	Ingen oksygenbehandling	11	32,4 %	1	8,3 %
	0.5-4L O ₂	23	67,6 %	9	75,0 %
	5-10L O ₂	0	0,0 %	1	8,3 %
	>11 L O ₂	0	0,0 %	1	8,3 %

Tabell 3-3 SpO₂ og oksygen i akuttmottak og prehospitalt

3.4 Ventilasjonsstøttende behandling.

NIV-behandling ble gitt til 18.8% (n=79) av pasientene på sykehuset. BIPAP ble benyttet i 96% av tilfellene, og hos 16 av 79 pasienter (20%) som fikk NIV-behandling ble behandlingen ikke akseptert av pasienten. Tid fra ambulanses avlevering av pasienten og til oppstart av NIV-behandling var i gjennomsnitt 281 minutter. Ni av pasientene (2.1%) mottok invasiv ventilasjonsstøtte intrahospitalt. 7 av disse 9 pasientene mottok NIV-behandling i forkant av intubasjon. 64 pasienter (15%) mottok high flow terapi.

Indikasjon for NIV-behandling var, ifølge retningslinjene til UNN, tilstede hos 142 av 421 pasienter. Tabell 3-4 viser oversikt over pasienter med indikasjon for NIV-behandling, og pasienter som faktisk mottok NIV-behandling. Oversikten viser at 73 pasienter (51%) med indikasjon for NIV-behandling ikke mottok behandling. Indikasjonene for NIV-behandlingen var fordelt på endret pH/PaCO₂-verdier 55%, tachypnoe 25% og hypoxemi 20%. Tabell 3-5 viser fordelingen av indikasjonen sammen med andel som mottok NIV-behandling, og der ser man at det var tachypne som hadde laveste andel som mottok NIV-behandling.

Indikasjon NIV-behandling versus mottatt NIV				
		NIV-behandling		Total
		Ja	Nei	
Indikasjon NIV	Ja	73 (51%)	69 (49%)	142
	Nei	6 (2%)	272 (98%)	278
Total		79 (19%)	341 (81%)	420

Tabell 3-4 Indikasjon NIV-behandling vs. mottatt NIV-behandling

SPO2 og oksygen i akuttmottak og prehospitalt

Type indikasjon for NIV-behandling	Mottok NIV-behandling	Deskriptiv statistikk	
		n	Prosent
PaCO ₂ >6 kPa og pH <7.35	Ja	53	69 %
	Nei	24	31 %
Hypoxemi PaO ₂ /FiO ₂ < 26.7 kPa	Ja	11	39 %
	Nei	17	61 %
Tachypnoe (>24/min obstruktiv eller >30/min restriktiv)	Ja	8	23 %
	Nei	27	77 %

Tabell 3-5 Type indikasjon NIV-behandling vs. mottatt NIV

Dersom analysen ble begrenset til å kun omfatte pasienter med indikasjon for NIV-behandling, viste kji-kvadratstest ingen forskjell på mortalitet og reinnleggelser mellom de som mottok NIV-behandling og de som ikke mottok behandlingen. Pasienter som mottok NIV-behandling hadde derimot signifikant høyere antall liggedøgn (8.9 døgn vs. 6.1, $p=.00$), lavere gjennomsnittsalder (70 år vs. 76år, $p=.01$), lavere pH ($p=.00$) og høyere PaCO₂ ($p=.00$).

4 Diskusjon

Målet med studien var å se på prehospital medikamentell behandling ved UNN Tromsø. Analysene viste at halvparten (50.5%) av pasientene mottok medikamentell behandling prehospitalt. Gruppen som mottok medikamentell behandling hadde høyere fall i respirasjonsfrekvens, sammenlignet med gruppen som ikke mottok behandling. Det var derimot ingen forskjell på SpO₂, blodgassverdier, liggedøgn eller mortalitet mellom disse to gruppene. I dette materialet ble NIV-behandling ved UNN Tromsø gitt til 18.8% av pasientene med KOLS-eksaserbasjon, men studien viste at kun 49% av pasientene med indikasjon mottok NIV-behandling. I studien kom det også frem gjennomgående feilbehandling med oksygen, både prehospitalt og i akuttmottak.

Helseatlas har publisert ulike data for behandlingen av KOLS-eksaserbasjon ved sykehus i Norge. Sammenlignet med data fra Helseatlas, viste vår studie at UNN Tromsø kom bedre ut enn landsgjennomsnittet når det gjaldt antall liggedøgn (henholdsvis 9.5 versus 6.5), reinnleggelser (29% mot 21%), ett års dødelighet (30% mot 24%) og andelen som døde under innleggelse (5.1% mot 4.5%). Tallene fra vår studie viser altså at UNN Tromsø kommer bedre ut sammenlignet med landsgjennomsnittet, enn det som var antydning i tidligere data publisert av Helseatlas. Mulige årsaker til denne forskjellen er beskrevet under 4.3 NIV-behandling.

4.1 Prehospitalt håndtering

I datamaterialet var transporttiden høy med et gjennomsnitt på 126 minutter. Lange avstander i Nord-Norge er trolig skyld i denne lange transporttiden. Andre faktorer som kan ha gitt økning i gjennomsnittlig transporttid, var at enkelte pasienter ble fraktet via legevakt i forkant av transport til sykehus. Den høye transporttiden viser at ambulanspersonell ofte har god tid sammen med disse pasientene, slik at tidslinjen for optimal prehospital behandling er tilstede.

Studiens formål var å undersøke hvor stor andel av pasienter med KOLS-eksaserbasjon som mottok medikamentell behandling, og om dette påvirket videre forløp. Medikamentell behandling ble gitt til 50.5% av pasientene prehospitalt. Dette er langt høyere enn resultatet fra tidligere 5.års oppgave fra 2016 (1), som viste at 8.5% av pasientene mottok behandling i 2014. Selv om resultatet var høyere enn tidligere antatt, kunne behandling trolig med fordel vært gitt til en større andel. Intrahospitalt var det over dobbelt så høy andel som mottok SABA (98% vs. 40%) og SAMA (92% vs. 38%) sammenlignet med prehospitalt.

En feilkilde i innsamlingen kan være at pasienten har tatt inhalasjonsbehandling på egenhånd før ambulansen ankommer, noe som kan føre til at ambulanspersonalet avstår fra å gi medikamentell behandling. Hos pasienter med KOLS-forverring er det vanlig å gi bronkodilatorer via forstøver med en til fire timers mellomrom (43), men optimalt intervall er ikke kjent og trolig situasjonsavhengig. Om SABA og SAMA gis en stund etter at pasienten selv har forsøkt egen inhalasjonsbehandling er trolig uten stor risiko, da man ved astmaforverring kan gi SABA og SAMA hvert 20 minutt inntil effekt (44). Resultatet viste ingen forskjell i SpO₂ mellom gruppen som mottok medikamentell behandling og gruppen som ikke mottok behandling, men da resultatet også antydte gjennomgående feilbehandling med oksygen, kan dette ha påvirket SpO₂-verdien.

Nesten alle pasientene (92%) mottok kortikosteroider i løpet av innleggelsen, men ble kun gitt prehospitalt hos 24%. Kortikosteroider forkorter sykehusoppholdet, øker lungefunksjonen og reduserer hypoksi, samt reduserer risikoen for tilbakefall og behandlingssvikt ved eksaserbasjoner (2;17). Effekten inntreffer ikke umiddelbart, men etter en viss tid. Tidlig oppstart av kortikosteroider kan dermed føre til en tidligere bedring av pasientens tilstand. Ambulansene ved UNN har intravenøse kortikosteroider (Solu-Cortef® 200 mg, hydrokortison) tilgjengelig. Intravenøse kortikosteroider er adekvat administrering, da det ikke er visst forskjell mellom intravenøs og oral (20). GOLD anbefaler 40 mg prednisolon per oralt, men optimal dose er ikke kjent (2). En dose på 200 mg hydrokortison, som ambulansen har tilgjengelig, tilsvarer 50 mg prednisolon, og dette kan anses som adekvat i forhold til anbefalinger ved KOLS-eksaserbasjon. For å gi hydrokortison må intravenøs tilgang være etablert, noe som var tilfellet i 42% av pasientene i denne studien. En bakdel med hydrokortison er at den krever hyppigere dosering på grunn av kortere halveringstid, sammenlignet med prednisolon noe som kan gi ekstraarbeid første innlagte døgn. Resultatet viser at 32% av pasientene mottok hydrokortison i akuttmottak noe som ikke er i henhold til intrahospital prosedyre.

Aminofyllin ble benyttet i 14 tilfeller prehospitalt (3.3%) og ved tre tilfeller intrahospitalt (0.7%). På grunn av manglende dokumentert effekt og høy bivirkningsprofil anbefales det i litteraturen at aminofyllin ikke skal benyttes (2;24;25). Aminofyllin skal, ifølge retningslinjene til ambulansetjenesten, kun brukes ved manglende bedring etter tidligere tiltak, noe som kan være årsaken til den høye anvendelsen prehospitalt sammenlignet med intrahospitalt. På sykehuset er det mulig å utvide behandlingen med BIPAP eller respiratorbehandling, noe som ikke er tilgjengelig prehospitalt. Med bakgrunn i manglende

effekten i litteraturen, kan det stilles spørsmål til om aminofyllin i det hele tatt burde anvendes.

Resultatet viste at kapnograf ble kun benyttet ved fem tilfeller på KOLS-pasienter i dette materialet. Ambulansetjenesten har ingen mulighet for å undersøke arterielle blodgassverdier og kan dermed ikke bedømme grad av CO₂-retensjon. Enkelte studier (45) konkluderer med at ETCO₂ registrerer nøyaktig PaCO₂ hos pasienter med akutt dyspne ($r=0.911$, $p=.00$, $n=162$). Andre studier (46) finner derimot bare en moderat korrelasjon og konkluderer med at ETCO₂ ikke bør benyttes for å forutsi PaCO₂ i behandlingsbeslutninger (46). Hos lungefriske personer er ETCO₂ ca. 0.7 kPa lavere enn PaCO₂ (47), men denne differansen er trolig høyere hos KOLS-pasienter. Det finnes transkutane CO₂-målere som fungerer på lignende måte som en perifer saturasjonsmåler, men en slik måler er ikke tilgjengelig på monitoren til ambulansetjenesten. Enkelte studier viser at transkutane CO₂-målere estimerer PaCO₂ bedre enn ETCO₂ (48), men det mangler studier på prehospital anvendelse. Selv om ETCO₂ kan være vanskelig å tolke, viser også kapnografen til ambulansetjenesten en kontinuerlig måling av respirasjonsfrekvens. Studier (49) på lignende instrumenter viser at denne målingen er meget nøyaktig. For å bedømme effekt av tiltak prehospitalt, og om videre tiltak bør iverksettes, er kontinuerlig og nøyaktig måling av respirasjonsfrekvens nyttig. På bakgrunn av dette er det overraskende at kapnografen kun ble benyttet ved fem tilfeller (1.6%) i denne studien.

Resultatet fra vår studie viste at CPAP-behandling ble benyttet hos 10.1% ($n=31$), noe som er høyere enn en tidligere 5.års oppgave fra 2016 (1) der CPAP kun ble benyttet ved ett av 47 tilfeller (2.1%). Resultatet viste et signifikant høyere fall i respirasjonsfrekvens hos pasienter som mottok CPAP-behandling prehospitalt, sammenlignet med pasienter som ikke mottok behandlingen. Pasienter som mottok CPAP-behandling prehospitalt hadde også kortere tid til oppstart av NIV-behandling på sykehus. Litteraturen støtter prehospital CPAP-behandling ved KOLS, spesielt hos pasienter som har initialt SpO₂ <90%. Ambulansetjenesten ved UNN har ingen retningslinjer som gir spesifikke anbefalinger for oppstart av CPAP, men retningslinjene inneholder kun kontraindikasjoner og indikasjonsdiagnoser. Både vår studie og andre studier (34) har vist at pasienter som mottar prehospital CPAP-behandling har et større fall i respirasjonsfrekvens, noe som støtter innføringen av mer spesifikke oppstartskriterier for CPAP-behandling ved ambulansetjenesten.

Gjennomsnittlig tid fra pasienten ble avlevert, fra ambulanse til akuttmottak, og til første KOLS-medikament ble gitt var 77 minutter. At en pasientgruppe som ofte er svært respiratorisk besværet, der mange har respirasjonssvikt, må vente i snitt 77 minutter før de mottar behandling på sykehus er overraskende. Tiden vil naturlig nok bli påvirket om pasientene mottar prehospital behandling, mistanke om andre diagnoser og pasientens kliniske tilstand. Prehospitalt behandlingsmulighet i en bilambulanse er stort sett lik behandlingsmuligheten på sykehus, men har mangler slik som antibiotika og avanserte ventilasjonsbehandlinger. Ved å benytte noe ekstra tid under transport for å gi ventilasjonsbehandling og kortikosteroider kan en tenke seg et noe bedre tidlig forløp og behandlingsresultat for pasienten, men dette bør det gjøres nye studier på.

Ambulansetjenesten ved UNN jobber med innføringen av antibiotikabehandling prehospitalt hos pasienter med sepsis. Oppstart av antibiotikabehandling skal vurderes ved hjelp av sepsiskriterier (SIRS og qSOFA), risikofaktorer, tegn til organsvikt og samtale med legevakslege eller spesialist. Dette betyr at ambulansetjenesten vil ha tilgang til ulike typer antibiotika og mikrobiologiske prøver (blodkultur og urinprøve). Innføringen av antibiotika er kun beregnet til sepsis-pasienter, men i samråd med lege vil trolig behandlingen kunne benyttes på andre kritiske pasienter med behov for antibiotika.

4.2 Oksygenbehandling

Andelen som mottok oksygenbehandling prehospitalt og i akuttmottak var på henholdsvis 94% og 81%. I likhet med den tidligere omtalte 5.års oppgaven (1), viste også vår studie at pasienter med KOLS-eksaserbasjon mottar oksygenbehandling selv ved høye saturasjonsverdier. Dette er stridende med retningslinjene og anbefalinger i litteraturen. Titret oksygenbehandling, som tar sikte på saturasjonsverdier mellom 88-92%, reduserer risikoen for mortalitet med en relativ risiko på 0.22 (CI 0.05-0.91, p=.04) (10).

I akuttmottaket var det en høyere andel av pasientene som hadde lave saturasjonsverdier (<84 %) sammenlignet med prehospitalt. Dette kan skyldes at det er første saturasjonsverdier som er registrert, og verdien kan dermed ha vært påvirket av avslått oksygenbehandling. Oksygen kan ha blitt avslått på grunn av for eksempel blodgass eller at pasienten var under forflytning fra ambulansébåre til seng.

Årsaken til at pasienter med høye SpO₂-verdier mottok oksygenbehandling i dette datasettet er ikke kjent. Korrekt oksygenbehandling er spesielt viktig prehospitalt, da man ikke har muligheten til å bedømme grad av CO₂-retensjon helt nøyaktig. Det ble ikke gjennomført analyser for å undersøke om oksygenbehandling ved høyere saturasjonsverdier hadde noen innvirkning på initiale blodgassverdier (spesielt PaCO₂ og PaO₂) og mortalitet, da dette var utover formålet til studien.

4.3 NIV-behandling

I denne studien ble NIV-behandling gitt til 18.8% av pasientene med KOLS-eksaserbasjon. Antallet er høyere sammenlignet med data fra Helseatlas som viste at NIV-behandling ved UNN som helhet lå på 14.6%. Resultatet på 18.8% er mer på linje med landsgjennomsnittet på 18.4%. Dataforskjellen kan skyldes forskjeller i studiepopulasjonen da flere pasienter med KOLS forverringsdiagnoser ble ekskludert (n=126, av 546) i vår studie ved journalgjennomgang, noe som ikke ble gjort i Helseatlas for KOLS der en kun har hentet ut registerdata. Hyppigste årsaken til ekskludering var feilkoding (32%) i vår studie. En ekskluderte også pasienter som var innlagt elektivt, og som fikk en forverring i forløpet da en primært ønsket å se på pasienter som kom inn med ambulanse. En bør vurdere i en egen studie om disse ekskluderte pasientene har fått NIV-behandling i henhold til retningslinjer. Helseatlas for KOLS benyttet et bredere sett av diagnosekoder enn de mer spesifikke kodene for KOLS-forverringer i vår studie. Dette kan ha inkludert en del pasienter som ikke hadde en reell KOLS-forverring, samt til og med pasienter som ikke hadde KOLS. I tillegg er datainnsamlingen i Helseatlas for KOLS fra 2012 til 2015. Dette betyr at det kan ha skjedd en forbedring i behandlingen eller eventuelt en endret diagnosesetting siste årene. En lav anvendelse av NIV-behandling ved de andre sykehusene underlagt UNN (Harstad, Narvik og/eller Longyearbyen) kan også være medvirkende.

Studien viste at 51% av pasientene (73 av 142 pasienter) ved UNN Tromsø med indikasjon for NIV-behandling ikke mottok behandling. Den hyppigste indikasjonen for NIV-behandling var lav pH/forhøyet PaCO₂. Dersom pasienten hadde to indikasjoner under datainnsamlingen, ble pH/PaCO₂ valgt ut som hovedårsak da denne indikasjonen er mer spesifikk enn de andre indikasjonene. Gitt lav pH/forhøyet PCO₂ var det fortsatt 23 pasienter (27%) som ikke mottok NIV-behandling.

Respirasjonsfrekvens over 24/min (obstruktiv) eller over 30/min (restriktiv) er en mer uspesifikk indikasjon sammenlignet med pH/PaCO₂. Denne indikasjonen vil dermed inkludere en del pasienter som nødvendigvis ikke behøver NIV-behandling. Dette kan gi en bias i studien. På bakgrunn av manglende standardiseringsmulighet er indikasjonen med økt muskelarbeid, respiratorisk hjelpemuskulatur eller abdominal paradoks bevegelse ikke inkludert. Studien ser ikke på helheten og det kliniske bildet til pasienten, kun om pasientene hadde indikasjon på målte vitalia eller blodgassverdier. Det har ikke vært oppe til vurdering i vår studie om pasientenes kliniske tilstand forbedret seg etter overflytning til post.

Gjennomsnittlig tid fra avlevering av pasienten til oppstart av NIV var 281 minutter. Oppstartstid over ett døgn etter avlevering ble ikke inkludert i innsamlingen. Litteraturen viser at tidlig oppstart av NIV-behandling hos pasienter med KOLS-eksaserbasjoner og moderat/alvorlig acidose, reduserer intubasjonsrate (p=.02) og mortalitet (p=.05), og gir en raskere forbedring i pH (ved 1 time, p=.01) og respirasjonsrate (ved 4 timer, p=.02) (50).

Basert på den godt dokumenterte effekten av behandlingen er det ønskelig at NIV-behandling gis ved en høyere andel enn 51% av pasientene med indikasjon. Tidlig oppstart er også hensiktsmessig, da dette reduserer mortalitet og intubasjonsrate (50). Indikasjonene for NIV-behandling ved UNN, er ifølge fungerende avdelingsoverlege Monica Vold, under revisjon for å følge de siste internasjonale retningslinjene fra 2017 publisert av den europeiske lungeforeningen (ERS) (51). I løpet av revisjonsprosessen bør det ses på tiltak som kan forbedre tid til NIV- og medikamentell behandling intrahospitalt.

4.4 Styrker og svakheter ved studien

En av studiens styrker er at den inkluderte de fleste pasienter med KOLS-eksaserbasjoner ved UNN Tromsø i perioden 2015-2016, noe som ga et relativt høyt antall inkluderte for en 5.års oppgave. Hver enkelt pasient ble nøye gjennomgått av samme person innenfor en kort tidsperiode. Det innsamlede datamaterialet for hver pasient var omfattende, noe som ga muligheter for god sammenligning og korreksjon i etterkant.

Svakheter er blant annet studiedesignet. Studien er en retrospektiv pasientserie uten en tydelig definert kontrollgruppe. Studiedesignet er tilstrekkelig egnet for å bedømme antall pasienter som mottok prehospital behandling og NIV-behandling på sykehus, men designet er derimot ikke egnet til å bedømme effekt og forskjeller mellom behandlingene. Svakheten med

studiedesignet bør tas hensyn til når man vurderer resultatet mellom de ulike gruppene. For å få et mer pålitelig resultat mellom gruppene ville en RCT vært bedre egnet, men en slik studie ville være vanskelig å gjennomføre på grunn av problemer med blinding og de etiske aspektene.

Andre svakheter ved studien er at det viste seg å være vanskelig å standardisere enkelte data i innsamlingen, slik som blodgass ved oppstart og avslutning av NIV-behandling. Da studien er retrospektiv tar den utgangspunkt i at alt er ført korrekt i journalen til pasienten og at det ikke mangler data i journalen, noe som viste seg å ikke stemme ved flere enkelthendelser under innsamlingen.

4.5 Implikasjoner og GRADE-vurdering.

Studien er en kvalitetssikringsstudie ved UNN Tromsø, og resultatene er dermed best egnet til å undersøke forholdene ved UNN Tromsø. Resultatet fra studien kan benyttes til utforming av nye retningslinjer og kvalitetsforbedring ved foretaket. Det er gjort få studier på tidlig oppstart av bronkodilatorer, kortikosteroider og NIV-behandling hos pasienter med KOLS-eksaserbasjon. Godt gjennomførte randomiserte kontrollerte studier på dette emnet er manglende, og slike studier er derfor ønskelig. Det bør undersøkes årsaken til at UNN Tromsø kom bedre ut enn landsgjennomsnittet i både liggedøgn, reinnleggelser og mortalitet i denne studien, sammenlignet med data publisert av helseatlas som viste at UNN som helhet var under gjennomsnittet.

På bakgrunn av at studien er en retrospektiv kvalitetssikringsstudie med en pasientserie på ett enkelt sykehus, graderes (GRADE) evidensen av resultatet til *lav* (C) av forfatteren selv. Styrken på anbefalingen graderes til 2. Vurdert av forfatteren selv, fremstår det ingen dypt veiende årsaker for oppgradering eller nedgradering av kvalitetsvurderingen. Se 7.4 *Styrker og svakheter ved studien* for bakgrunnen til vurderingen.

5 Konklusjon

Prehospital medikamentell behandling ble ved UNN Tromsø gitt til 50.5% av pasientene med KOLS-eksaserbasjon. Behandlingsandelen er høyere enn tidligere antatt, men den prehospital behandling kunne trolig vært bedre optimalisert. Resultatene viste at en høy andel av pasientene ikke mottok prehospital behandling, selv om disse behandlingene likevel ble gitt til de fleste intrahospitalt. Mer spesifikke retningslinjer for oppstart av bronkodilatorer, kortikosteroider og CPAP ved ambulansetjenesten UNN anses som nyttige for å øke andel som mottar prehospital behandling. Ytterligere faktorer som støtter at tidlig medikamentell behandling i større grad prioriteres, er den gjennomsnittlige tiden på 77 minutter fra levering av pasienten til første KOLS-medikament ble gitt i akuttmottak. Prehospital behandling hadde i denne studien et signifikant ($p=.00$) høyere fall i respirasjonsfrekvens, men ingen innvirkning på SpO₂, blodgassverdier, antall liggedøgn, reinnleggelser eller mortalitet. Studien viste en gjennomgående overbehandling med oksygen hos pasienter med høye saturasjonsverdier (>95%), både prehospitalt og i akuttmottak.

Ved UNN Tromsø ble NIV-behandling gitt til 18.8% ($n=73$), noe som er høyere enn data utgitt av Helseatlas. En stor andel (51%) av pasientene med indikasjon for NIV-behandling mottok ikke behandlingen. Andelen som mottok NIV-behandling anses som for lavt sammenlignet med retningslinjene. Da studiedesignet ikke er egnet for bedømmelse av behandlingseffekt hos pasienter med KOLS-eksaserbasjon, er fremtidige og helst randomiserte studier på tidlig innsetting av behandling ønskelig for å se på effekten av behandlingen hos disse pasientene.

6 Referanseliste

1. Jensen P-K. Prehospital oksygenerapi ved KOLS-exsacerbasjoner; er resultatet hyperkapni som følge av overbehandling i ambulansetjenesten [5. års oppgave]. Tromsø: Universitetet i Tromsø; 2016. Tilgjengelig fra: <http://munin.uit.no/handle/10037/9455>
2. Agusti A, Cogelmeier C, Celli BR, Chen R, Augsti A. Global initiative for chronic obstructive lung disease Global initiative for chronic obstructive lung disease; 2018 [cited 2018 10.04.2018]. Tilgjengelig fra: <http://goldcopd.org/>
3. Hvidsten SC, Storesund L, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Lehmann S. Prevalence and predictors of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a Norwegian adult general population. *The clinical respiratory journal* 2010;4(1):13-21.
4. Gunnar Reksten Husebø HM, Rune Grønseth, Hanne Sigrun Byhring, Frank Olsen,, Bård Uleberg OHF, Arnfinn Hykkerud Steindal, Lise Balteskard, Toril Bakken. Helseatlas kols2017; 3:[96 s.]. Tilgjengelig fra: <https://www.helseatlas.no/sites/default/files/helseatlas-kols-rapport.pdf>
5. Nafstad P, Folkehelseinstituttet. Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) i Norge: Folkehelseinstituttet [lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/helse-og-sykdom/kronisk-obstruktiv-lungesykdom-kols/#forekomst-usikker-mange-tilfeller-trolig-ikke-rapportert>
6. Waatevik M, Skorge TD, Omenaas E, Bakke PS, Gulsvik A, Johannessen A. Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. *Respiratory medicine* 2013;107(7):1037-45.
7. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2010;363(12):1128-38.
8. Folkehelseinstituttet. Dødsårsaksregisterets Folkehelseinstituttet [lest 28.05.2018]. Tilgjengelig fra: <http://statistikkbank.fhi.no/dar/>
9. Vestbo J, Agusti A, Anzueto A, Marc Decramer M, Fabbri LM, Martinez F, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD2016; (5):[111 s.]. Tilgjengelig fra: <http://goldcopd.org/>
10. 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 (Clinical research ed)* 2010;341:c5462.
11. Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2001;120(1):258-70.
12. Norsk Legemiddelhåndbok. L10.2.1 Adrenerge beta-2-reseptoragonister[lest 08.03.2017]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/69479?expand=1>
13. Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2014;5(5):212-27.
14. Nair S, Thomas E, Pearson SB, Henry MT. A randomized controlled trial to assess the optimal dose and effect of nebulized albuterol in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2005;128(1):48-54.
15. Norsk Legemiddelhåndbok. L10.2.4 Antikolinergika[lest 08.03.2017]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/69979?expand=1>
16. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2002;(4):Cd003900.
17. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;(9):Cd001288.
18. Norsk Legemiddelhåndbok. L3.7 Glukokortikoider[lest 08.03.2017]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/43981>

19. Simonsen T, Aarbakke J, Lysaa R. Illustrert farmakologi: Fagbokforlaget; 2010. Tilgjengelig fra: <https://books.google.no/books?id=fbhpmQEACAAJ>
20. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007;132(6):1741-7.
21. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *Journal of clinical gastroenterology* 2001;33(4):289-94.
22. Helsedirektoratet. KOLS-eksaserbasjon Antibiotikaveileder i sykehus [lest 27.04.2018]. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/seksjon?Tittel=nedre-luftveier-2515#kols-eksaserbasjonanbefaling>
23. Peleman RA, Kips JC, Pauwels RA. Therapeutic activities of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 1998;28 Suppl 3:53-6.
24. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60(9):713-7.
25. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003;(2):Cd002168.
26. Gulsvik A, Lund J, Austegard E, Henrichsen SH, Langhammer A, Refvem OK, et al. Kols. Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging 2012:[177 s.]. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-og-veileder-for-forebygging-diagnostisering-og-oppfolging-av-personer-med-kols>
27. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;7:Cd004104.
28. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *The New England journal of medicine* 2015;372(23):2185-96.
29. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Annals of translational medicine* 2017;5(14):297.
30. Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respiratory medicine* 2017;131:58-64.
31. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Jama* 1995;274(23):1852-7.
32. Penuelas O, Frutos-Vivar F, Fernandez C, Anzueto A, Epstein SK, Apezteguia C, et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(4):430-7.
33. Andersson L-J, Skrabak P, Gilbert M. Tiltaksbok Ambulansetjenesten 2016/2018: Universitetssykehuset Nord-Norge/Helgelandssykehuset; 2015.
34. Nielsen VM, Madsen J, Aasen A, Toft-Petersen AP, Lubcke K, Rasmussen BS, et al. Prehospital treatment with continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure: a regional observational study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2016;24(1):121.
35. Steinmetz J, Rasmussen LS, Nielsen SL. Long-term prognosis for patients with copd treated in the prehospital setting*: Is it influenced by hospital admission? *Chest* 2006;130(3):676-80.
36. Universitetssykehuset Nord-Norge. Om oss [lest 08.04.2018]. Tilgjengelig fra: <https://unn.no/om-oss#n%C3%B8kkeltall>
37. Universitetssykehuset Nord-Norge. Akuttmottaket, Tromsø [lest 08.04.2018]. Tilgjengelig fra: <https://unn.no/avdelinger/akuttmedisinsk-klinikk/akuttmottak-og-observasjonspost/akuttmottaket-tromso>

38. universitetsykehuset Nord-Norge. Ambulanseavdelingen [lest 08.04.2018]. Tilgjengelig fra: <https://unn.no/avdelinger/akuttmedisinsk-klinikk/ambulanseavdelingen#les-mer-om-ambulanseavdelingen>
39. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 1987;40(5):373-83.
40. Poses RM, McClish DK, Smith WR, Bekes C, Scott WE. Prediction of survival of critically ill patients by admission comorbidity. *Journal of clinical epidemiology* 1996;49(7):743-7.
41. Quach S, Hennessy DA, Faris P, Fong A, Quan H, Doig C. A comparison between the APACHE II and Charlson Index Score for predicting hospital mortality in critically ill patients. *BMC health services research* 2009;9:129.
42. Baldwin LM, Klabunde CN, Green P, Barlow W, Wright G. In search of the perfect comorbidity measure for use with administrative claims data: does it exist? *Medical care* 2006;44(8):745-53.
43. James K Stoller M, MS. Management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: UpToDate. Waltham, MA [lest 22.05.2018].
44. Christopher H Fanta M. Management of acute exacerbations of asthma in adults: UpToDate. Waltham, MA (Accessed on 22.05.2018) [lest 22.05.2018]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-exacerbations-of-asthma-in-adults?sectionName=Inhaled%20beta%20agonists&topicRef=558&anchor=H14&source=see_link#H14
45. Cinar O, Acar YA, Arziman I, Kilic E, Eyi YE, Ocal R. Can mainstream end-tidal carbon dioxide measurement accurately predict the arterial carbon dioxide level of patients with acute dyspnea in ED. *The American journal of emergency medicine* 2012;30(2):358-61.
46. Kartal M, Goksu E, Eray O, Isik S, Sayrac AV, Yigit OE, et al. The value of ETCO₂ measurement for COPD patients in the emergency department. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine* 2011;18(1):9-12.
47. Kodali BS. Capnography outside the operating rooms. *Anesthesiology* 2013;118(1):192-201.
48. McBride DS, Jr., Johnson JO, Tobias JD. Noninvasive carbon dioxide monitoring during neurosurgical procedures in adults: end-tidal versus transcutaneous techniques. *Southern medical journal* 2002;95(8):870-4.
49. Gaucher A, Frasca D, Mimoz O, Debaene B. Accuracy of respiratory rate monitoring by capnometry using the Capnomask(R) in extubated patients receiving supplemental oxygen after surgery. *British journal of anaesthesia* 2012;108(2):316-20.
50. 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 (London, England)* 2000;355(9219):1931-5.
51. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *The European respiratory journal* 2017;50(2).

7 Tabeller

Tabell 3-1 Deskriptiv statistikk over populasjonen * Kategoriske-data.	14
Tabell 3-2 Deskriptiv statistikk for prehospital medikamentell behandling * Kategoriske data	17
Tabell 3-3 SpO2 og oksygen i akuttmottak og prehospitalt.....	19
Tabell 3-4 Indikasjon NIV-behandling vs. mottatt NIV-behandling	20
Tabell 3-5 Type indikasjon NIV-behandling vs. mottatt NIV	20

8 Figurer

Figur 1-1 Klassifisering av KOLS-stadium basert på FEV ₁ -verdi. Hentet fra GOLD.com (Engelsk)	1
Figur 2-1 Flowchart med inkluderte hendelser og pasienter	11
Figur 2-2 Oversikt over variabler	12
Figur 3-1 Sektordiagram over KOLS-stadium	14
Figur 3-2 Prehospital behandling i prosent	15
Figur 3-3 Fall i RR fra ankomst til avlevering	16
Figur 3-4 Prehospital versus intrahospital behandling	18

9 Kunnskapsevaluering/GRADE av artikler

Tittel: Effekten av høy strøms oksygen på mortalitet hos KOLS pasienter i prehospital setting: randomisert kontrollert studie.			
Referanse: 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. <i>BMJ (Clinical research ed)</i> . 2010;341:c5462.			
Formål/bakgrunn	Materiale og metode	Resultater	Design: Randomisert kontrollert studie med parallell gruppe.
Å sammenligne høy mengde oksygenbehandling med titrert oksygenbehandling (mål om SpO2 88-92%) for pasienter med akutt KOLS eksaserbasjon i den prehospital setting.	Studien ble gjennomført ved ambulansetjenesten i Hobart, Tasmania, Australia. Studieperiode 2006-2007. Det var 504 inkluderte pasienter med mistenkt KOLS eksaserbasjon som var behandlet av paramedics, transportert og innlagt på Royal Hobart Hospital. Intervensjonen var titrert oksygenbehandling, med saturasjonsverdier mellom 88-92% eller 8-10L oksygen via maske. Vanlig KOLS behandling ble samtidig gitt. Studien var randomisert kontrollert via dataproduserte tall, men skilte mellom urban og distrikt. Ikke blindet for pasienten og paramedics etter randomisering. Brukte logistisk regressjon for å sammenligne mortalitet.	Risikoen for død var signifikant lavere i gruppen som mottok titrert oksygen, SpO2 88-92%, sammenlignet med gruppen som fikk høy mengde oksygen. (høyt mengde oksygen n = 226, titrert oksygen n = 179) og for undergruppen av pasienter med bekreftet KOLS (høy mengde n = 117; titrert n = 97). Samlet mortalitet var 9% (21 dødsfall) i høy mengde oksygengruppen sammenlignet med 4% (7 dødsfall) i den titrerte oksygengruppen. Titrert oksygenbehandling reduserte mortaliteten sammenlignet med høyt mengde oksygen med 58% for alle pasienter (relativ risiko 0,42, 95% konfidensintervall 0,20 til 0,89; P = 0,02) og med 78% for pasientene med bekreftet KOLS lungesykkdom (0,22, 0,05 til 0,91; P = 0,04). Pasienter med kronisk obstruktiv lungesykkdom som fikk titrert oksygen hadde signifikant mindre sannsynlighet å få respiratorisk acidose (gjennomsnittlig differanse i pH 0,12 (SE 0,05), P = 0,01; n = 28) eller hyperkapnia (gjennomsnittlig differanse i arteriell CO2 trykk -33,6 (16,3) mm Hg; P = 0,02; n = 29) enn hos pasienter som fikk høyt mengde oksygen.	Dokumentasjonsnivå: I GRADE A
Konklusjon			Diskusjon/kommentarer/sjekkliste:
Titrert oksygenbehandling (mål om saturasjonsverdier mellom 88-92%) reduserte signifikant mortalitet, hyperkapni og respiratorisk acidose sammenlignet med høy mengde oksygenbehandling ved akutt KOLS eksaserbasjon i den prehospital setting.			Sjekkliste: Er formålet med studien klart formulert? Ja Er utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprose-dyre? Ja Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja Ble deltakerne/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei, ambulansepersonalet ble ikke blindet. Var gruppe like ved starten? Ja Ble gruppe behandlet likt? Forsøkt ja, men pasientene mottok standard KOLS eksaserbasjons behandling prehospitalt noe som kan ha påvirket resultatet. Dersom intervensjonen hadde effekt på pasienten tilstand kan det tenkes at dette forandret andelen som mottok standard prehospital behandling. Hva er resultatene? At oksygenbehandling prehospitalt som tar sikte på saturasjonsverdier mellom 88-92% reduserer mortalitet. Hvor presise er resultatene? Moderat. P=0,02 men konfidensintervallet 0.2 til 0.89 har et relativt stort spenn. (dog inneholder ikke 1) Kan resultatene overføres til praksis. Ja Ble alle utfallsmål vurdert? Ja Er fordelene verdt utemper/kostnader? Ja. Ingen praktisk forskjell i kostnader og ingen åpenbar utempe i intervensjonsgruppen.
Land: Australia			Svakheter ved studien: Manglende blinding, flere kofaktorer som kan ha påvirket, moderat konfidensintervall.
År: 2007-2007			
Publisert: 2010			

Tittel: Langsiktig prognose for pasienter med KOLS behandlet i prehospitalt -setting, påvirkes det av sykehusinnleggelse?

Referanse: Steinmetz J, Rasmussen LS, Nielsen SL. Long-term prognosis for patients with copd treated in the prehospital setting*. Is it influenced by hospital admission? Chest. 2006;130(3):676-80.

Formål/bakgrunn	Materialer og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste:
Målet med studien var å vurdere langsiktig prognose for pasienter med en forverring av KOLS, som ble behandlet av anestesilege ved «Mobile Emergency Care Unit (MECU)» i København. Studien søkte spesielt etter forskjell i mortalitet mellom pasienter som ble værende hjemme og de som ble innlagt på sykehuset.	Pasienter med eksaserasjoner av KOLS som ble behandlet av MECU i København ble inkludert, dette inkluderte alle pasienter behandlet fra 2000 til 2001 ifølge studien. Analysen ble gjennomført i 2005 for å se på mortalitet via dødsregister, og statistisk analyse av overlevelse ble gjort ved hjelp av Kaplan-Meier statistikk og log-rank test. Pasienter innlagt på sykehuset (primært eller sekundært) ble sammenlignet med pasienter behandlet hjemme.	Totalt hadde 573 pasienter med KOLS 995 episoder av eksaserasjoner som ble behandlet av MECU i 2-årsperioden. 1. september 2005 var bare 155 pasienter (27%) i live. 1 245 av eksaserasjons episodene (25%) blant 163 pasienter, var sykehusinnleggelse ikke primært nødvendig, men i 42 av disse eksaserasjonene (17%) oppstod sekundær innleggelse innen 48 timer. Mortaliteten var signifikant høyere ($p = 0,02$) hos pasienter innlagt på sykehuset, enten primært eller sekundært, sammenlignet med pasienter som ble behandlet og værende hjemme.	<p>Sjekkliste:</p> <p>Er formålet med studien klart formulert? Ja</p> <p>Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte? Ja</p> <p>Var gruppe sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Delvis, ikke vurdert om pasientene hadde liknende klinisk status i de ulike gruppene.</p> <p>Er gruppe rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja</p> <p>Var studien prospektiv? Ja</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja</p> <p>Er det utført frifallsanalyser? Nei</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. På grunn av høy mortalitet i en slik populasjon er 5 år tilstrekkelig.</p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Nei, det ikke tatt med konfunderende faktorer slik som komorbiditet, KOLS-stadium osv. Disse faktorene kan ha påvirket mortalitet i de ulike gruppene.</p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei</p> <p>Hva er resultatene i denne studien? At det er en lav andel, 1 av 5 pasienter, som behøver sekundær reinleggelse dersom de får kun prehospital behandling av MECU i København. Studien viste ingen økt dødelighet ved behandling kun prehospitalt eller ved sekundærinnleggelse etter prehospital behandling.</p> <p>Hvor presise er resultatene og hvor presist er risikoestimater? God. $P=0,02$. Ingen risikoestimat.</p> <p>Stryker ved studien: Mange inkluderte pasienter. Tilfredsstillende oppfølgingstid for denne pasientgruppen.</p> <p>Svakheter ved studien: Eneste inkluderte enderesultat var mortalitet. Ingen andre sluttresultater slik som reinleggelse, liggedøgn osv. Ikke tatt med komorbiditet, KOLS stadium, respirasjonsfrekvenser og annen informasjon for hver enkel gruppe noe som kunne ha påvirket mortalitet dermed sluttresultatet.</p>
Land: Danmark			
År: 2001-2002			
Publisert: 2006			
			Design: Observasjons kohort studie, 5 års oppfølging.
			Dokumentasjonsnivå: 2
			GRADE D

Tittel: Anti-kolinergiske bronkodialatorer versus beta-2-agonister for akutte eksaserbasjoner av KOLS. Systematisk oversikt fra Cochrane Databasen.

<p>Referanse: McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2002(4):CD003900.</p>	
<p>Formål/bakgrunn</p> <p>Se på effekten av anti-kolinergisk (ipratropiumbromid) medikamenter på lungefunksjon og dyspne hos pasienter med akutt KOLS eksaserbasjon, sammenlignet med placebo eller kortidsvirkende beta-2-agonister.</p>	<p>Materiale og metode</p> <p>Seleksjonskriterier for inkluderte studier var voksne pasienter med kjent KOLS diagnose som hadde symptomer i samsvar med kriterier for akutt forverring av KOLS. Alle randomiserte kontrollerte studiene som sammenlignet anti-kolinergika og beta-2-agonister ble vurdert. Passende kontroll-grupper inkluderte placebo, andre bronkodialaterende medikament eller kombinasjons terapier. Studier med akutt astma anfall eller ventilerte pasienter ble ekskludert. Alle inkluderte studier som så ut som å være relevant ble vurdert av to uavhengige kritikere som uavhengig av hverandre selekterte studier for inklusjon. Forskjeller mellom disse ble avgjort med konsensus.</p>
<p>Konklusjon</p> <p>Det var ingen evidens for at graden av bronkodialatasjon med anti-kolinergika var større enn beta2-agonister. Kombinasjonen av beta2-agonist og anti-kolinergika ga ingen økt effekt på FEV1 sammenlignet med hvert enkelt medikament benyttet alene.</p>	<p>Resultater</p> <p>Fire studier (n=199) sammenlignet kortids effekter av ipratropiumbromid vs en beta2-agonist. Kortsiktige endringer i FEV1 (opptil 90 minutter) viste ingen signifikant forskjell mellom beta2-agonist- og ipratropiumbromid-behandlet pasienter. Differanser var like mellom studiene, samt ved kombinasjon av studiene: gjennomsnittlig differanse 0,0L (95% Confidence Interval (95% CI) -0,19, 0,19). Det var ingen signifikant ytterligere endring i FEV1 ved tilsetning av ipratropium til beta2-agonist: differansen 0,02 liter (95% CI -0,08, 0,12). Langtidseffekter (24 timer) av ipratropiumbromid- og beta2-agonist behandlingskombinasjonen var liknende: differanse 0,05 liter (95% CI -0,14, 0,05). To studier viste ingen signifikante endringer i PaO2, enten kort eller lang sikt, med ipratropium vs beta-agonist, selv om en studie viste en økning i PaO2 hos personer som fikk ipratropiumbromid ved 60 minutter. Bivirkninger inkluderte tørr munn og trenor.</p>
<p>Design: Metaanalyse</p> <p>Dokumentasjonsnivå: I</p> <p>GRADE A</p> <p>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste:</p> <p>Sjekkliste:</p> <p>Er formålet med studien klart formulert? Ja</p> <p>Søke forfatterne etter relevante typer studier? Ja</p> <p>Er det sannsynlig at alle viktige og relevante studier ble funnet? Ja, nøyе gjennomgang.</p> <p>Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert? Ja, hver enkelt vurdert av flere uavhengige personer.</p> <p>Hvis resultater fra de inkluderte studiene er slått sammen statistisk i en metanalyse, var dette fornuftig og forsvarlig? Delvis manglende forklaring om hvordan dette ble gjennomført.</p> <p>Hva er resultatene? Det var ingen forskjell mellom ipratropiumbromid og beta2-agonister på FEV1, samt at kombinasjonen ikke ga noen økt effekt.</p> <p>Hvor presise er resultatene? Meget presise, med CI -0,19-0,19.</p> <p>Kan resultatene overføres til praksis? Ja, men resultatet så kun på FEV1. Mortalitet, liggedøgn og andre slutfaktorer ble ikke vurdert.</p> <p>Ble alle viktige utfallsmål vurdert? Nei.</p> <p>Veier fordelene opp for ulemper og kostnader? Ja. Ingen åpenbar økt effekt av å benytte begge medikamentene.</p> <p>Styrker ved studien? Smalt konfidensintervall. To uavhengige personer vurderte inklusjon. Alle studier viste likt resultat på hovedproblemløsningen.</p> <p>Svakheter ved studien? Lavt antall inkluderte, n=199. Så kun på FEV1 verdier, ikke andre sluttresultater.</p>	
<p>Land: -</p> <p>År: 2003</p> <p>Publisert: 2003</p>	

Tittel: Tidlig bruk av ikke-invasiv ventilasjon(NIV) for akutte eksaserasjoner av kronisk obstruktiv lungesykdom i generell lungesykdom: en multisenter randomisert kontrollert studie

Referanse: 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* (London, England). 2000;355(9219):1931-5.

Formål/bakgrunn	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste:
Målet med denne studien var å finne ut om tidlig oppstart av NIV-behandling var effektiv på reduksjon av intubasjonsrater og mortalitet ved akutt forverring av KOLS.	Pasientene var kvalifisert for studien dersom de ble innlagt akut med forverring av KOLS med en respirasjonsrate på mer enn 23 per minutt og hadde en pH 7,25-7,35 med en PaCO ₂ > 6 kPa ved ankomst til lungesykdomsdvs. etter opprinnelig behandling i akuttmottak og innen maksimalt 12 timer etter innleggelse. Pasienter ble randomisert til å motta standardbehandling eller standardbehandling pluss trykkstøtventilasjon. Randomiseringen hadde et blokkdesign og ble generert av en uavhengig statistiker som brukte tilfeldig tall. Ble benyttet ugjenomsiktige forseglede konvolutter.	236 pasienter ble inkludert, 118 mottok standard terapi alene og 118 mottok NIV sammen med standard terapi. Bruken av NIV reduserte signifikant behovet for intubasjon, 32/118 (27%) av standardgruppen mistlyktes sammenlignet med 18/118 (15%) av NIV-gruppen (p = 0,02). Mortaliteten ved innleggelse ble redusert ved bruk av NIV (4/118 (20%) døde i standardgruppen sammenlignet med 12/118 (10%) i NIV-gruppen (p = 0,05). I begge grupper ble pH, PaCO ₂ og respirasjonsrate forbedret ved 4 timer (p < 0,01). NIV førte innledt til en raskere forbedring i pH i den første timen (p = 0,02) og et høyere fall i respiratorisk frekvens ved 4 timer (p = 0,035).	Sjekkliste: Er formålet med studien klart formulert? Ja Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? Ja Ble alle delakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja Ble delakerne/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei, dog ikke mulig å blinde slik intervensjon. Var gruppene like ved starten? Ja Ble gruppene behandlet likt? Studien antar at pasientene ble behandlet likt, men det kan tenkes at dersom NIV behandling forbedret klinisk status til pasienten, ville pasienten behøve og motta mindre annen behandling. Dette kunne ha senket effektivitetsestimaten til studien. Hva er resultatene? Tidlig NIV behandling reduserer intubasjonsrate og mortaliteten. Hvor presise er resultatene? Moderat. Mortaliteten hadde akkurat signifikant p-verdi (0,05). Kan resultatene overføres til praksis. Ja, men NIV-behandling gjennomføres ikke ved lungesykdom ved UNN på grunn av organisering. Ble alle utfallsmål vurdert? Ja Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja, men studien viste at NIV-behandling økte behovet for observasjon av sykepleiere med 24 minutter. Stryker ved studien: Randomisert og multisenter. Så på vanlige lungesykdommer. Gode kriterier for intubasjon. Svakheter ved studien: Manglende blinding, moderate p-verdier, inkluderte ikke pasienter med pH under 7,25 (på grunn av etiske overveielser).
Konklusjon			
Tidlig bruk av NIV-behandling, både for milde og moderat, acidotiske pasienter med KOLS på lungesykdom fører til raskere forbedring av fysiologiske variabler, reduksjon av behovet for invasiv mekanisk ventilasjon og reduksjon i mortalitet under innleggelse.			
Land: England			
År: 1996-1998			
Publisert: 2000			

Tittel: Ikke-invasiv ventilasjon for behandling av akutt hyperkapnisk respiratorisk svikt på grunn av forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom. Systematisk oversikt fra Cochrane Databasen.

Referanse: Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wędzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;7:CD004104.

Formål/bakgrunn	Materiale og metode	Resultater	Design: Metaanalyse
<p>Sammennligne effekten av NIV i tillegg til ordinær behandling, sammenlignet med behandling som ikke involverer mekanisk ventilasjon hos voksne med akutt hyperkapnisk respirasjonssvikt på grunn av akutt eksaserbasjon av KOLS.</p>	<p>Søk ble gjennomført på Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), the Allied and Complementary Medicine Database (AMED), og PsycINFO. To forfattere så selvstendig på hver enkel studie for å bedømme om studiene var kvalifisert. Disse utførte også datautvinning og bestemt risiko for bias i samsvar med Cochrane retningslinjer. Inkluderte data ble analysert samlet og i henhold til to forhåndsdefinerte undergrupper relatert til eksaserbasjonens alvorlighetsgrad (pH mellom 7,35 og 7,30 vs under 7,30) og setningen til NIV-behandlingen (intensiv eller vanlig avdeling). Mortalitet, behov for endotrakeal intubasjon og liggedøgn var sluttesultater. Kvaliteten til studiene ble vurdert i samsvar med GRADE kriterier.</p>	<p>Metaanalysen inkluderte 17 randomiserte kontrollerte studier med 1264 deltakere. Flere av studiene sto i risiko for bias. NIV-behandling reduserte mortalitet med 46% (risk ratio (RR) 0,54, 95% konfidensintervall (CI) 0,38 til 0,76, N = 12 studier). På grunn av usikkerhet rundt bias ble resultatene gradert som moderat kvalitet av forfattergruppen selv. Behandlingsintoleranse var signifikant større i NIV-gruppen sammenlignet med vanlig behandlingssgruppe (risiko differanse (RD) 0,11, 95% CI 0,04 til 0,17, N = 6 studier). Resultater fra analysen viste en ikke-signifikant trend mot reduksjon i dyspnø med NIV sammenlignet med vanlig pleie</p>	<p>Dokumentasjonsnivå: I GRADE B</p> <p>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste:</p> <p>Sjekkliste: Er formålet med studien klart formulert? Ja Søkte forfatterne etter relevante typer studier? Ja Er det sannsynlig at alle viktige og relevante studier ble funnet? Ja, søkte gjennom de største databasene samt gjennomgikk tidsskrifter. Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert? Ja, hver enkelt studie ble vurdert av flere personer. Bias ble funnet i flere av studiene, og dette blir tatt hensyn til videre. Hvis resultater fra de inkluderte studiene er slått sammen statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig og forsvarlig? Ja Hva er resultatene? NIV behandling reduserte mortalitet hos pasienter med hyperkapnisk respirasjonssvikt på grunn av akutt KOLS eksaserbasjon, selv ved moderat acidose Hvor presise er resultatene? Resultatene var presise. Kan resultatene overføres til praksis? Ja, selv med moderat kvalitet på grunn av bias kan dette resultatet overføres til praksis da resultatene er gjengående i flere studier. Ble alle viktige utfallsmaal vurdert? Ja Veier fordelene opp for ulemper og kostnader? Delvis. Tar ikke hensyn til andre ulemper ved NIV behandling.</p> <p>Svårker ved studien? Mange inkluderte studier og pasienter. Godt gjennomført metaanalyse som tar hensyn til bias.</p> <p>Svakheter ved studien? Bias i flere inkluderte studier.</p> <p>Jeg er selv enig i forfatter-gruppens konklusjon med moderat gradering av evidens på grunn av gjennomgående bias i inkluderte studier.</p>
Land: -			
År: 2017			
Publisert: 2017			