

Noninvasiv ventilation ved akut eksacerbation i kronisk obstruktiv lungesygdom

Reservelæge Martin Brasholt,
1. reservelæge Ejvind Frausing Hansen &
ledende overlæge Peter Lange

H:S Hvidovre Hospital, Hjerte-Lungemedicinsk Afdeling

Resumé

Cirka 200.000 danskere har kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), og akut eksacerbation i denne tilstand medfører årligt 23.000 indlæggelser. Standardbehandlingen af exacerbaton i KOL er kontrolleret tilførsel af ilt, kortikosteroider, bronkodilatorer og evt. antibiotika. Ved tillæg af noninvasiv ventilation (NIV) til standardbehandlingen hos KOL-patienter med akut respirationsinsufficiens reduceres mortaliteten under indlæggelse fra 22% til 9%, svarende til en absolut risikoreduktion på 13%. Der skal derfor kun behandles otte patienter for at undgå et dødsfald (*number needed to treat* (NNT) = 8 (6-13)). Risikoen for at der skal udføres intubation reduceres fra 33% til 14%, hvilket medfører, at der skal behandles fem for at undgå en intubation (NNT = 5 (4-7)). I en omkostningseffektivitetsanalyse er tillæg af NIV både bedre og billigere end standardbehandling alene. I Danmark kan man på årsbasis undgå ca. 230 dødsfald og 400 respiratorbehandlinger ved at benytte NIV tidligt i forløbet ved eksacerbation i KOL med akut respirationsinsufficiens.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en folkesygdom. Det skønnes, at omkring 200.000 danskere har symptomgivende KOL. Årligt forårsager sygdommen mere end 150.000 sengedage, og den er direkte årsag til død hos 3.500 danskere og medvirkende årsag til død hos yderligere 2.200 [1]. Et kendtegn ved svær KOL er hyppigt forekommende forværringer i tilstanden. Eksacerbationer medfører en udtalt øgning i det respiratoriske arbejde og kan føre til udvikling af akut respirationsinsufficiens og hospitalsindlæggelse. På landsplan bliver det til ca. 23.000 indlæggelser årligt, og KOL-eksacerbationen er således en af de hyppigste årsager til akutte indlæggelser på medicinske afdelinger. Prognosen for disse akut indlagte patienter er yderst alvorlig og en nylig publiceret opgørelse fra tre danske sygehuse viser såvel høj dødelighed som høj genindlæggeshyppighed for disse patienter [2]. Bedømt ud fra mortalitetsdata er KOL-eksacerbation en lige så alvorlig sygdom som akut myokardieinfarkt [3]. Standardbehandlingen er kontrolleret ilttilskud, bronkodilatorer, kortikosteroider og evt. antibiotika [4]. Ved utilstrækkelig effekt heraf vil man normalt overveje respiratorbehandling, men den vanlige strategi har i mange år været, at patienter kun tilbydes mekanisk ventilation, hvis respirationsinsufficiensen er så

svær, at den medfører ganske betydelig hyperkapni og akidose. I løbet af de seneste år er der gennemført en række kontrollerede undersøgelser af noninvasiv ventilation (NIV), påbegyndt inden patienten blev svært acidotisk og udtrættet, til patienter med indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation.

Det drejer sig om ventilatorisk støtte, som gives til en vågen, ikke-relakseret patient via en tætsluttende ansigtsmaske. En *bilevel positive airway pressure* (BiPAP)-respirator applicerer et højt positivt tryk under inspirationen og et lavere positivt tryk under eksspirationen. I en nylig publiceret metaanalyse og et Cochrane-review, som er publiceret i British Medical Journal, konkluderer man, at NIV, sammen med medicinsk standardbehandling, bør være førstevalg til patienter med KOL-eksacerbation og akut respirationsinsufficiens [5]. Det samme fremgår af retningslinjerne fra British Thoracic Society [6].

Formålet med denne oversigt er at beskrive NIV-behandlingen ved KOL-eksacerbation og diskutere, hvordan man kan udbrede denne behandlingsform i Danmark.

Der er søgt på MEDLINE med nøgleordene *COPD* og *NIV/NPPV*. Blandt artiklerne er et Cochrane-review. Endvidere er der foretaget manuel søgning. Ved udvælgelse af studier er der lagt vægt på studiedesign og relevans.

Patofysiologi ved eksacerbation i KOL

Den mekanisme, der fører til respirationsinsufficiens ved eksacerbation i KOL, er akut forværring af luftvejsobstruktionen, som fører til en øgning af det respiratoriske arbejde pga. øget luftvejsmodstand og udvikling af positivt slutekspiratorisk tryk (*intrinsic PEEP*). Samtidig forværres afstemningen mellem ventilation og perfusion, og dette medfører, at patienten skal øge den alveolære ventilation for at opretholde normale blodgastensioner. Ofte kan patienterne øge ventilationen adækvat i en periode, men jo længere tid, der går med øget ventilationsbehov, desto større er sandsynligheden for udtrætning med respirationsinsufficiens i form af arteriel hypoksæmi og hyperkapni – og eventuelt også metabolisk acidose – betinget af perifer iskæmi.

Assisteret ventilation

For at lette vejrtrækningsarbejdet kan man applicere kontinuerligt positivt tryk ved hjælp af en tætsiddende næse- eller ansigtsmaske (CPAP). Teoretisk er denne behandling gavnlig, da den modvirker *intrinsic PEEP*, men der er ingen kontrollerede studier, hvori man belyser CPAP's effektivitet ved KOL-eksacerbation. Derimod er effekten af NIV efterhånden vel-dokumenteret, og principperne ved denne behandling og resultaterne omtales nedenfor.

Tabel 1. Effekt af noninvasiv ventilation (NIV) som supplement til standardbehandling af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)-eksacerbation; behandlingssvigt, mortalitet, intubering og komplikationer (frit efter [5]).

Endepunkt	Antal studier, der bidrager med data	Antal patienter	Relativ risiko (95% CI)	NNT (95% CI)
Behandlingssvigt ^a	7	529	0,51 (0,38-0,67)	5 (4-7)
Mortalitet	7	523	0,41 (0,26-0,64)	8 (6-13)
Intubering	8	546	0,42 (0,31-0,59)	5 (4-7)
Komplikationer	2	143	0,32 (0,18-0,56)	3 (2-4)

a) Behandlingssvigt: kombination af mortalitet, behov for intubering og intolerans over for den allokerede behandling.

NNT: Number needed to treat.

CI: konfidensinterval.

Tabel 2. Effekt af noninvasiv ventilation (NIV) som supplement til standardbehandling af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)-eksacerbation; antal indlæggelsesdage (frit efter [5]).

Endepunkt: Antal indlæggelsesdage	Antal studier, der bidrager med data	Antal patienter	Vægtet middelforskel [dage] (95% CI)
Studier i intensivt regi	3	138	3,28 (-6,09 til -0,67)
Studier i ikkeintensivt regi	5	408	3,20 (-4,51 til -1,89)
Studier i alt	8	546	3,24 (-4,42 til -2,06)

CI: konfidensinterval

NIV kombinerer patientens spontane respiration med fordelene ved trykstøttet ventilation. Sammenlignet med konventionel respiratorbehandling via en trakealtube er de vigtigste fordele ved NIV, at man undgår de betydelige komplikationer, der ses ved intubation. Det drejer sig primært om nosokomielle pneumonier, barotraumer og kredsløbspåvirkning. Endvidere har det vist sig, at patienter, der har været intuberet i mere end syv dage, taber masse i de respiratoriske muskler, hvorfor deres evne til at rense luftvejene for sekret mindskes, mens man ved anvendelse af NIV undgår denne svækkelse [7]. Behandlingen administreres via en tætsluttende maske, som kan dække hele ansigtet, næsen og munden eller kun næsen. Trykket er niveaudelt med ca. 5 cm H₂O under eksspirationen og 10-20 cm H₂O under inspirationen. Ved at anvende højere tryk under inspirationen opnås der bedre trykstøtte til patienten og dermed bedre udluftning af lungerne, og respirationsarbejdet reduceres.

Komplikationer ved NIV er få; tryksår i huden omkring næsen er en af de primære [8].

Behandlingen er kontraindiceret hos patienter, som er i manifest eller truende respirationsstop, i en ustabil hæmodynamisk tilstand, ikke er i stand til at beskytte luftvejene pga. bevidsthedssløring eller sekretproblemer, og patienter, hos hvem det ikke er muligt at få en tæt tilslutning af en ansigtsmaske.

Det skal nævnes, at NIV – i forbindelse med KOL – har sin primære og bedst dokumenterede plads i behandlingen af akut indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation og ikke i en stabil KOL-fase.

Studier af NIV ved eksacerbation i KOL

Der er publiceret flere undersøgelser af effekten af NIV hos patienter med respirationsinsufficiens. Heraf er der otte kontrollerede randomiserede studier, hvori man sammenligner effekten af standardbehandling med standardbehandling og NIV hos patienter med akut forværring i KOL. Standardbehandling varierer mellem studierne, men omfatter altid bronkodilatorer, kortikosteroider og kontrolleret ilttilskud. I nogle af studierne inkluderer man også antibiotika, aminofylliner, respirationsstimulerende midler og diuretika.

Der er i henhold til Cochranes A-B-C-gradering syv klasse A-studier og et klasse B-studium [9], og i alt blev der inkluderet 546 voksne patienter indlagt med respirationsinsufficiens som følge af akut forværring i KOL, og pCO₂ >6 kPa. Patienter med respirationsinsufficiens udløst af andre sygdomme end KOL, og patienter, der har været intuberet eller behandlet med CPAP umiddelbart før rekruttering, er ikke inkluderet. Fraset et studie [9] blev behandling iværksat så hurtigt som praktisk muligt efter patienternes ankomst til sygehuset. I nogle af studierne blev patienterne behandlet i intensivt regi, mens andre studier fandt sted på lungemedicinske sengeafsnit. Der blev både anvendt næse- og ansigtsmasker. I studierne har man anvendt forskellige protokoller for behandling med NIV, herunder varigheden af behandlingen. I de fleste studier er NIV anvendt 6-8 timer pr. dag i en periode på 3-6 dage.

I gennemgangen af studierne er de centrale endepunkter død under indlæggelse, intubation, komplikationer og behandlingssvigt, idet det sidstnævnte endepunkt indeholder alle situationer, hvor den protokollerede behandling måtte afbrydes. Endvidere er der medtaget antal indlæggelsesdage [5].

Generelt viser undersøgelserne samstemmende, at NIV som supplement til standardbehandling signifikant reducerer risikoen for alle endepunkter som anført i **Tabel 1** og **Tabel 2**.

Når standardbehandling blev suppleret med NIV, blev mortaliteten under indlæggelse reduceret fra 22% til 9%, svarende til en relativ risikoreduktion på 59% og en absolut risikoreduktion på 13%. Sidsnævnte tal medfører, at NIV kun skal appliceres til otte patienter for at undgå et dødsfald (*number needed to treat* (NNT) = 8 (6-13)). Tilsvarende medførte tillæg af NIV, at risikoen for at der skal udføres intubation blev reduceret fra 33% til 14%, svarende til en relativ og absolut risikoreduktion på hhv. 58% og 19%. Der skal således kun behandles fem patienter med NIV for at undgå en intubation (NNT = 5 (4-7)).

Det største randomiserede studie er foretaget i England og omfatter 236 patienter fordelt på to lige store grupper [10]. Resultaterne af dette studie viser, at mortaliteten under indlæggelsen blev halveret fra 20% til 10% ved tillæg af NIV til standardbehandling. Patienterne blev behandlet på en lungemedicinsk afdeling, og der sås en signifikant bedring af alle endepunkter nævnt i Tabel 1.

I et multinationalt europæisk studie med 85 patienter i intensivt regi har man fundet gevinst ved NIV som supple-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ment til standardbehandlingen inden for alle endepunkter nævnt i Tabel 1 og Tabel 2 [11]. Det samme gør sig gældende for et engelsk studie med 60 patienter på en lungemedicinsk afdeling [12], et russisk studie med 58 patienter på en intermedieær afdeling [13], to tyrkiske studier med 30 hhv. 34 patienter i intensivt hhv. medicinsk regi [14, 15] og et canadisk studie med 31 patienter i intensivt eller intermedieært regi [16]. I sidstnævnte studie har man dog ikke mortalitet med som endepunkt, og det bidrager derfor ikke til resultaterne herfor.

I det mindste studie, der er spansk og omfatter 24 patienter, ses – som det eneste – ikke signifikant bedring ved tillæg af NIV [9]. Patienterne havde ved start af behandlingen en næsten normal pH på 7,34, og behandlingen blev endvidere iværksat relativt sent i behandlingsforløbet, hvor den i de syv andre studier blev iværksat så hurtigt som praktisk muligt. Det spanske studie havde ingen dødsfald eller intubationer i den aktive gruppe eller i kontrolgruppen, og studiet må derfor siges at være mindre egnet til at vise mortalitetsreduktion eller reduktion i intubationsrisiko ved akut respirationssvigt hos KOL-patienter.

I metaanalysen fandt man, at hospitalsopholdet blev forkortet med lidt over tre dage i forhold til de ca. ti dage, der var den gennemsnitlige liggetid for patienter med KOL-eksacerbation, som modtog standardbehandling [17]. Liggetidsreduktionen var uafhængig af, om patienterne blev behandlet i intensivt regi eller i et medicinsk sengeafsnit (Tabel 2). Til gengæld var reduktionen i liggetid meget ujævnt fordelt mellem studierne. I det største studie fra England fandt man således ingen reduktion i liggetiden ved anvendelse af NIV [10], mens man i det europæiske multicenterstudie i intensivt regi fandt en gennemsnitlig liggetidsreduktion på 12 dage, fra 35 dage til 23 dage [12], og i det russiske studie, som foregik på et sengeafsnit, blev liggetiden reduceret fra 34 dage til 26 dage [13]. Dokumentation for reduceret liggetid stammer således overvejende fra studier, hvori liggetiderne har været endog særdeles langt fra danske forhold.

NIV under danske forhold

I en retrospektiv undersøgelse, der omfattede 300 patienter, og formålet var at karakterisere patienter indlagt med KOL i forværring, fandt man, at 5-10% af patienterne opfyldte kriterierne for NIV [2]. Tager man udgangspunkt i 23.000 indlæggelser årlig og de anførte tal fra metaanalysen, kan man estimere, at ca. 2.000 patienter har behov for NIV hvert år, samt at man på årsbasis kan undgå ca. 230 dødsfald og 400 respiratorbehandlinger, hvis NIV indføres som en del af standardbehandlingen af KOL i forværring. Ser man NIV i lyset af, at den er et alternativ til konventionel respiratorbehandling, risikerer man endda at undervurdere behovet, da en del KOL-patienter ikke modtager den respiratorbehandling, de har brug for.

Hvis man ukritisk applicerer estimatet for liggetidsreduktionen fra metaanalysen, vil man også kunne forvente en be-

Ord- og begrebsforklaringer

PEEP

Positive end-expiratory pressure: positivt tryk i alveolerne i slutningen af en eksspiration (*intrinsic* PEEP). Øges pga. luftvejsobstruktion ved akut forværring i KOL og fører til øget respiratorisk arbejde.

CPAP

Continuous positive airway pressure: Kontinuerligt flow af atmosfærisk luft (evt. iblandet ekstra ilt) med konstant tryk, givet på tætsiddende ansigtsmaske til vågen patient. Modvirker i teorien *intrinsic* PEEP.

NIV

Noninvasiv ventilation: Assisteret ventilation til ikke-relakseret patient med spontan respiration. Synonym for BiPAP: *bi-level positive airway pressure*; kontinuerligt flow med todelt positivt tryk (størst under inspiration). Positiv effekt ved KOL-eksacerbation er, i modsætning til CPAP, belyst i flere kontrollerede undersøgelser.

Konventionel respiratorbehandling

Brug af endotrakeal tube tilsluttet respirator til en helt eller delvist relaxeret patient, dvs. en patient uden spontan respiration. Hidtil brugt ved utilstrækkelig effekt af medicinsk behandling. Forbundet med højere risiko for komplikationer end NIV.

sparelse på ca. 6.000 sengedage ved at indføre NIV. Danske KOL-patienter har imidlertid i forvejen særdeles korte liggetider, og det forekommer ikke sandsynligt, at metaanalysens data på dette område kan appliceres på de danske forhold.

Resurseforbruget ved indførelse af NIV vil afhænge af de enkelte sygehuses organisering af de afdelinger og personalegrupper, der varetager behandling af akutte KOL-patienter.

Materiemæssigt er der tale om beskedne merudgifter, idet anskaffelsesprisen for en NIV-respirator er i størrelsesordenen fra 15.000 kr. og opetter. I et engelsk studie har man vist, at succesfuld NIV er mulig efter en relativ beskeden ekstrauddannelse af lungemedicinske sygeplejersker [10]. Det samme gør sig formentligt gældende i Danmark, så behandling med NIV, efter en kort ekstrauddannelse af læger og sygeplejersker, vil kunne tilbydes på de respektive medicinske afsnit, der i dag varetager KOL-eksacerbation.

Generelt vil indførelsen af NIV på et lungemedicinsk afsnit medføre behov for en øget plejenormering og sandsynligvis en lungemedicinsk speciallæge i bagvagt. Til gengæld vil forbruget af intensive ydelser mindskes markant jf. det reducerede antal intubationer. Indførelsen af NIV har i en nylig publiceret engelsk økonomisk analyse netop vist sig at være omkostningseffektiv ved primært at medføre reduceret forbrug af intensivpladser [18]. I analysen konkluderer man, at NIV er »dominant« i forhold til standardbehandling, hvorved man forstår, at NIV både er bedre og billigere end standard-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Indikationer

NIV påbegyndes hos patienter, der har været i medicinsk standardbehandling i ca. 1 time uden at have rettet sig, og hvor:

- 7,25 < pH < 7,35, og/eller hvor der opstår
- udtrætning med stigende pCO₂ og/eller faldende pO₂

Ved pH < 7,25 bør patientens tilstand konfereres med intensivafdeling mhp. overflytning dertil.

Forløb

I første døgn bruges NIV så meget som muligt uanset om pH er normaliseret. I andet døgn kan forsøges:

- udtrækning ved pH > 7,35 hos en rolig patient med normaliseret respirationsfrekvens i medicinsk behandling for udløsende årsag

Behandling med NIV vil sjældent være nødvendig i mere end tre døgn.

Kontraindikationer for NIV

- manifest eller truende respirationsstop
- ustabil hæmodynamisk tilstand
- risiko for aspiration (f.eks. bevidsthedssløring)

Figur 1. Forslag til retningslinjer for brug af noninvasiv ventilation (NIV) ved akut exacerbation i kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

behandling. Det skal dog bemærkes, at de økonomiske forudsætninger i den engelske analyse ikke umiddelbart kan overføres til danske forhold.

Man kan diskutere, hvilket regi behandlingen bedst varetages i. Det kan foregå i intensivt regi, hvor man er vant til patienter, der kræver tæt observation, og hvor man har en høj sygeplejenormering og en anæstesiolog i vagt. Det kan også foregå på en lungemedicinsk afdeling, hvilket vil indebære den fordel, at behandlingen kan iværksættes, uden at patienten flyttes. Dette vil imidlertid kræve en forøget plejenormering, og en ulempe vil være, at der uden for dagtiden ikke nødvendigvis vil være læger med lungemedicinsk erfaring til at iværksætte og justere behandlingen.

En mulig model er, at patienter med mindre grad af acidose behandles efter en standardprotokol med få justeringsmuligheder på et forstærket lungemedicinsk afsnit, mens patienter med sværere grad af acidose (f.eks. pH < 7,30) behandles på et intermediært eller regelret intensivt afsnit, hvor der er mulighed for tæt observation, individuel tilpasning af behandlingen og evt. overgang til konventionel respiratorbehandling i tilfælde af behandlingssvigt. Denne model støttes af den nyeste metaanalyse, hvori der er set på subgrupper

Akut exacerbation i kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) medfører årligt ca. 23.000 indlæggelser med en mortalitet på ca. 10%.

Noninvasiv ventilation (NIV) er en omkostningseffektiv behandling, der ved tillæg til medicinsk standardbehandling kan spare ca. 230 dødsfald og 400 respiratorbehandlinger om året i Danmark.

af patienter med KOL-eksacerbation, og det antydes, at effekten af NIV er størst i gruppen af patienter med pH < 7,30, og at denne gruppe bør behandles på intermediært eller intensivt afsnit [19].

Det vil jf. ovenstående være hensigtsmæssigt at kunne basere behandlingsstrategien på en individuel risikovurdering, specielt med hensyn til risikoen for intubation. Prædiktorer for succes og behandlingssvigt er således vigtige for en risikostratificering, og disse prædiktorer er belyst i en engelsk undersøgelse, der er baseret på det største randomiserede NIV-studie i metaanalysen [10, 20]. I en multivariat model fandt man, at lav initial pH og høj pCO₂ var prædiktorer for utilstrækkelig effekt af NIV og behov for intubation. Således havde en patient med pH = 7,25 og pCO₂ = 12 kPa en 22 gange større risiko for at behøve intubation end en patient med initial pH = 7,35 og pCO₂ = 6 kPa. Efter fire timers NIV-behandling var de bedste prædiktorer for succes et fald i respirationsfrekvensen og en stigning i pH, begge i retning af normalisering.

Sammenfattende kan der skematisk opstilles forslag til retningslinjer for behandling med NIV, primært vurderet ud fra blodgasværdier, som anført i **Figur 1**.

Konklusion

Dokumentationen for den positive virkning af NIV ved KOL-eksacerbation er overbevisende, og støtter stærkt rekommandationen om, at NIV bør indgå i standardbehandlingen af KOL-patienter, der indlægges på hospital med mild til moderat grad af respirationssvigt. Endvidere bør NIV iværksættes tidligt i forløbet af en eksacerbation, før der indtræder svær akidose og udtrætning. Når acidosen bliver markant, er effekten af NIV mindre overbevisende, hvorfor konventionel respiratorbehandling bør foretrækkes.

Korrespondance: *Martin Brasholt*, Nyelandsvej 11, 3. th., DK-2000 Frederiksberg. E-mail: mbrasholt@hotmail.com

Antaget: 1. juli 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Juel K, Døssing M. KOL i Danmark. Sygdommen der hver dag koster 10 danskere livet. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2003.
2. Eriksen N, Hansen EF, Munch EP et al. Kronisk obstruktiv lungesygdom. Ugeskr Læger 2003;37:3499-502.
3. Abildstrøm SZ, Rasmussen S, Madsen M. Stigende hospitaliseringsrate og bedre overlevelse efter akut myokardieinfarkt. Ugeskr Læger 2004;5:380-2.
4. Thirstrup S. Akut exacerbation af KOL. Rationel farmakoterapi 2002;11:4.
5. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW et al. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:185-9.
6. BTS guideline. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Thorax 2002;57:192-211.
7. Ram FSF, Lightowler JV, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
8. Layfield C. Non-invasive BiPAP – implementation of a new service. Intensive crit care nurs 2002;18:310-9.
9. Barbe F, Togoires B, Rubi M et al. Non-invasive ventilatory support does not

- facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996;9:1240-5.
10. 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* 2000;355:1931-5.
 11. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
 12. Bott J, Carroll MP, Conway JH et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
 13. Avdeev SN, Tret'iakov AV, Grigor'iants RA et al. Study of the use of noninvasive ventilation of the lungs in acute respiratory insufficiency due exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Anesteziol Reanimatol* 1998;3:45-51.
 14. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B et al. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-42.
 15. Dikensoy O, Ikidag B, Filiz A et al. Comparison of non-invasive ventilation and standard medical therapy in acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled study at a tertiary health centre in SE Turkey. *Int J Clin Pract* 2002;56:85-8.
 16. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J et al. Randomized, prospective trial of non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
 17. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2003;326:177-8.
 18. Plant PK, Owen JL, Parrott S et al. Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: economic analysis of randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:956-9.
 19. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ. Which patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease benefit from non-invasive positive-pressure ventilation? *Ann Intern Med* 2003;138:861-70.
 20. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001;56:708-12.

COX-2-selektive hæmmere – bivirkningsprofil i forhold til uspecifikke nonsteroidale antiinflammatoriske præparater

Overlæge Jane Møller Hansen &
professor Ove B. Schaffalitzky de Muckadell

Odense Universitetshospital,
Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S

Resumé

Cyclooxygenase (COX)-2-hæmmere er udviklet med henblik på at reducere gastrointestinale bivirkninger ved brug af nonsteroidale antiinflammatoriske præparater (NSAIDs). Risikoen for ukompliceret ulcus reduceres ved brug af COX-2-hæmmere med op til 70% i forhold til brug af uspecifikke NSAIDs, og risikoen for ulcuskomplikation skønnes ligeledes at være reduceret. Patienter med risikofaktorer for ulcus skønnes at have gavn af COX-2-hæmmere, mens patienter uden risikofaktorer uden væsentlig risiko kan anvende de billigere uspecifikke NSAIDs. For en række patienter anbefales forsigtighed med/frarådes brug af COX-2-hæmmere: nemlig patienter i behandling med lavdosis acetylsalicylsyre (ASA), da ASA ophæver den gunstige gastrointestinale bivirkningsprofil ved COX-2-hæmmere, patienter med tidligere ulcusblødning pga. en ikke ubetydelig risiko for reblødning uanset valg af COX-2-hæmmer eller uspecifikke NSAIDs kombineret med protonpump hæmmer, patienter med risiko for eller manifest hjerte- eller nyresygdom, da COX-2-hæmmere som uspecifikke NSAIDs medfører ødemer, hypertension og risiko for kardial inkomensation og muligvis øger risikoen for tromboemboliske komplikationer som vist for rofecoxib.

Det er veldokumenteret, at behandling med nonsteroidale antiinflammatoriske præparater (NSAID) er behæftet med en række bivirkninger, specielt gastrointestinale (GI). Op til en tredjedel af patienterne i NSAID-behandling vil få dyspepsi, 20-25% vil få ulcus, og incidensen af ulcuskomplikation (blødning og perforation) er ca. 1,5% pr. behandlingsår [1]. Risikoen for ulcuskomplikation er således for den enkelte patient begrænset, men det meget store NSAID-forbrug medfører, at NSAID-relaterede ulcuskomplikationer er hyppigt forekommende.

NSAIDs virker ved hæmning af prostaglandinsyntese via cyclooxygenase (COX). I 1990'erne blev det klart, at der findes flere isoformer af COX: COX-1, der konstitutivt er til stede blandt andet i ventriklen og her medvirker til beskyttelse af slimhinden, og COX-2, der induceres ved inflammation. Med henblik på at reducere GI-bivirkninger i forbindelse med NSAID-behandling er der udviklet selektive COX-2-hæmmere. I Danmark har der været indregistreret tre COX-2-hæmmere: celecoxib, rofecoxib og etoricoxib. Rofecoxib er dog pr. 1. oktober 2004 trukket tilbage pga. en øget forekomst af hjerte-kar-bivirkninger.

I randomiserede, kontrollerede studier er det vist, at den analgetiske effekt af COX-2-hæmmere og uspecifikke NSAIDs er af samme størrelse. Formålet med denne artikel er at give en oversigt over bivirkningsprofilen ved COX-2-hæmmere sammenlignet med uspecifikke NSAIDs.