

Effekt av langtids mekanisk ventilasjonsstøtte (LTMV) del 2 – brystveggslidelser eller adipositas hypoventilasjonssyndrom

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 14-2012

Systematisk oversikt



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Brystveggslidelser og adipositas hypoventilasjonssyndrom kan bidra til å redusere pasientenes evne til å puste selv. Over tid kan pasientene utvikle kronisk underventilering, en tilstand som i tidlig fase kan settes i sammenheng med tidlige symptomer som slapphet, vektendring, morgenhodepine, søvnproblemer og nedsatt kognitiv funksjon. Langtids mekanisk ventilering (LTMV) kan bidra til å stabilisere tilførselen av oksygen til blodet og motvirke tegne og symptomer på underventilering. . **Hovedfunn:** I denne oversikten viser vi at det finnes lite robust forskning som sier noe om i hvilken grad LTMV påvirker overlevelse, livskvalitet, søvnkvalitet og behov for sykehusinnleggelse blant pasienter som er kronisk underventilerte grunnet brystveggslidelser eller adipositas hypoventilasjonssyndrom.

Tittel	Effekt av langtids mekanisk ventilasjonsstøtte (LTMV) del 2 – brystveggslidelser eller adipositas hypoventilasjonssyndrom
English title	Effects of long-term mechanical ventilation (LTMV) part 2 – thoracic restrictive disorders or adipositas hypoventilatory syndrome
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	Magne Nylenna, <i>direktør</i>
Forfattere	Kjetil G. Brurberg, <i>forsker (prosjektleder)</i> Brynjar Landmark, <i>forsker</i> Kari Haavelsrud, <i>seniorrådgiver</i> Ingvild Kirkehei, <i>forskningsbibliotekar</i> Liv Merete Reinar, <i>forskningsleder</i>
ISBN	978-82-8121-499-6
ISSN	1890-1298
Rapport	14-2012
Prosjektnummer	564
Rapporttype	Systematisk oversikt
Antall sider	56 (90 inkl vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet
Nøkkelord	BiPAP, hypoventilering, hjemmerespirator, hjemmeventilator, ventilasjonsstøtte, brystveggslidelser, adipositas,
Sitering	Brurberg KG, Landmark B, Haavelsrud K, Kirkehei I, Reinar LM. Effekt av langtids mekanisk ventilering (LTMV) del 2 – brystveggslidelser og adipositas hypoventilasjonssyndrom. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 14-2012. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2012.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, desember 2012

Hovedfunn

Bakgrunn

Langtids mekanisk ventilering (LTMV), eller mekanisk pustestøtte, skal helt eller delvis kompensere for sviktende evne til å puste selv og bidra til at lufttilførselen opprettholdes gjennom kortere eller lengre perioder. Pasienter som har behov for LTMV gjennom hele eller deler av døgnet er en heterogen gruppe med hensyn til alder, diagnoser, prognose og omfang av LTMV. Norske registerdata viser store regionale forskjeller i hvor mange pasienter som blir behandlet med LTMV.

Oppdrag

Kunnskapssenteret fikk i oppdrag av Helsedirektoratet å utarbeide en systematisk oversikt om effekt av LTMV. Som svar på bestillingen publiserer vi en rapportserie bestående av tre delrapporter. Dette er den andre delrapporten hvor vi oppsummerer forskning om effekt av LTMV for pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom og for pasienter med brystveggslidelser.

Hovedfunn

Adipositas hypoventilasjonssyndrom

- Vi identifiserte ingen studier som rapporterte overlevelse og vet derfor ikke i hvor stor grad bruk av LTMV påvirker overlevelse.
- Bruk av LTMV bidrar muligens til færre sykehusinnleggelser og en viss bedring i livs- og søvnkvalitet. Dokumentasjonen er av svært lav kvalitet, og det er derfor ikke mulig å konkludere sikkert basert på oppsummert forskning alene.

Brystveggslidelser

- For pasienter med redusert pusteevne (underventilerte pasienter) kan LTMV muligens gi bedret overlevelse sammenlignet med langtids oksygenbehandling (LTOT) alene. Kvaliteten på dokumentasjonen er lav, og konklusjonen er derfor usikker.
- For pasienter med redusert pusteevne (underventilerte pasienter) kan behandling med LTMV muligens føre til færre sykehusinnleggelser og en viss bedring i livs- og søvnkvalitet, men kvaliteten på dokumentasjonen er svært lav. Det er derfor ikke mulig å konkludere sikkert basert på oppsummert forskning alene.

Tittel:

Effekt av langtids mekanisk ventilasjonsstøtte (LTMV) del 2 – brystveggslidelser eller adipositas hypoventilasjonssyndrom

Hva slags rapport er dette?

Systematisk oversikt

En systematisk oversikt er resultatet av å innhente, kritisk vurdere og sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Svarer ikke på alt

- Ingen studier utenfor de eksplisitte inklusjonskriteriene
- Ingen helseøkonomisk evaluering
- Ingen anbefalinger

Hvem står bak denne rapporten?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget på bestilling fra Helsedirektoratet

Når ble den laget?

Siste litteratursøk avsluttet i juni 2012

Fagfeller:

Knut Stavem,
Akershus universitetssykehus
HF

Retningslinjegruppen

Sammendrag

BAKGRUNN

En rekke sykdommer kan medføre behov for mekanisk pustestøtte eller langtids mekanisk ventilasjon (LTMV), og potensielle brukere varierer når det gjelder alder, diagnoser (patofysiologi), prognose og omfang av LTMV-bruk. Norske registerdata antyder at utbredelsen av LTMV per 31. desember 2007 var 19,9 per 100 000 innbyggere. De vanligste diagnosene blant voksne brukere av LTMV er stabil kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) som utgjør 23,7 prosent av brukerne, adipositas hypoventilasjonssyndrom som utgjør 21,8 prosent, amyotrofisk lateral sklerose (ALS) og følgetilstander etter poliomyelitt.

Indikasjoner for behandling med LTMV er i enkelte tilfeller åpenbar, for eksempel vil en omfattende ryggmargsskade lokalisert i øvre del av nakken ramme både sentralt pustesenter og hjelpemuskulatur, og døgkontinuerlig respiratorbruk er helt nødvendig for å kunne opprettholde åndedrettet. I andre tilfeller er det behov for understøttende ventilering, og det er ofte tilstrekkelig at pasienten benytter ventilator deler av døgnet. De medisinske kriteriene for oppstart av LTMV er uklare, og de norske registerdataene viser store regionale variasjoner i hvilke pasientgrupper som blir behandlet med LTMV.

Vi har i våre tre delrapporter sammenstilt resultater fra forskning som ser på effekt av LTMV for pasienter med nevromuskulær sykdom, svikt i sentral respirasjonsstyring, brystvegglidelser, adipositas hypoventilasjonssyndrom og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Denne andre delrapporten omhandler effekt av LTMV for pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom og for pasienter med brystvegglidelser. Vi ønsker primært å måle effekt på pasientnære utfall som overlevelse, livskvalitet, søvn og behov for uforutsette sykehusinnleggelser.

METODE

Vi søkte etter systematiske oversikter og primærstudier i MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, HTA, Cochrane CENTRAL og ISI Web of Science. To personer vurderte titler og sammendrag og valgte uavhengig av hverandre ut relevante systematiske oversikter og primærstudier. Alle inkluderte primærstudier ble kvalitetsvurdert med tanke på risiko for systematiske feil.

Vi kategoriserte inkluderte studier etter sykdomsgrupper og hentet ut data. Den samlede kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert for livsforlengelse, livskvalitet, sykehusinnleggelse og søvn ved hjelp av GRADE. Der det var mulig ble resultatene slått sammen i meta-analyser.

RESULTAT

I denne andre delrapporten inkluderte vi i alt 33 artikler – 16 omhandlet pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom og 22 omhandlet pasienter med brystveggslidelser. Materialet består i hovedsak av observasjonsstudier uten kontrollgruppe (før-versus-etter), men vi inkluderte også én randomisert kontrollert studie og fire observasjonsstudier med relevante kontrollgrupper.

Vi inkluderte én randomisert kontrollert studie om effekt av BiPAP (Bilevel Positive Airways Pressure) versus CPAP (Continuous Positive Airways Pressure) for pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom, men studien rapporterte i liten grad på våre primærutfall. Forskjeller i overlevelse og hospitalisering ble ikke rapportert. Med hensyn på søvn- og livskvalitet observerte ikke forfatterne forskjeller mellom grupper, men effektestimaterne var for upresise til at det var mulig å konkludere.

For sammenligningen av LTMV versus ingen LTMV identifiserte vi én randomisert kontrollert studie og 15 observasjonsstudier uten kontrollgruppe. Ingen målte effekt av LTMV på overlevelse. To pasientserier med svært lav dokumentasjonskvalitet antydte positiv sammenheng mellom LTMV og underdomener av livskvalitetsskalaene SRI og SF-36. Vi så antydninger til at oppstart av LTMV var assosiert med redusert behov for sykehusinnleggelser og liten endring eller bedring i flere søvnrelaterte utfall. Mange studier indikerte at oppstart av LTMV var forbundet med bedre arterielle blodgassverdier på dagtid, men for alle utfallsmål er kvaliteten på dokumentasjonen svært lav grunnet mangel på metodisk robuste studier.

Om pasienter med brystveggslidelser inkluderte vi fire observasjonsstudier med kontrollgruppe som sammenlignet overlevelse ved bruk av LTMV versus oksygenbehandling alene. Alle de tre studiene viste bedre overlevelse blant pasientene i LTMV-gruppen, men det er ikke mulig å konkludere sikkert fordi kvaliteten på dokumentasjonen er lav. Data om effekt av LTMV på livskvalitet kommer fra ukontrollerte før versus etter studier. Oppstart av LTMV kan assosieres med positive endringer på ulike livskvalitetsskalaer, men kvaliteten på dokumentasjonen er svært lav. Ukontrollerte observasjonsstudier antyder en nedgang i behov for sykehusinnleggelser, bedret søvnkvalitet og liten eller ingen endring i søvneffektivitet etter oppstart av LTMV, men resultatene er beheftet med stor usikkerhet og har svært lav dokumentasjonskvalitet.

DISKUSJON

De fleste vil være enige om at det finnes situasjoner der igangsetting av LTMV er livsnødvendig, og hvor indikasjonen er åpenbar. Når effekten av et tiltak er åpenbar kan tradisjonelle effektstudier være overflødig, og det er viktig å understreke at denne rapporten ikke omhandler disse behandlingssituasjonene. Det finnes imidlertid situasjoner der det kan være tvil om pasienter bør behandles med LTMV eller ikke. Både norske og svenske prevalensdata viser store lokale og regionale ulikheter i bruk av LTMV, som igjen antyder variasjon i hvilke kriterier som legges til grunn for opp-

start av LTMV. Variasjonen tyder på at behandlingsindikasjonen ikke alltid er åpenbar, og at det kan være behov for flere robuste studier på området.

I denne systematiske oversikten identifiserte vi 33 relevante studier med sterk overvekt av studier med lite robuste design. Ytterligere forskning på feltet, spesielt i form av godt gjennomførte og robuste observasjonsstudier eller avbrutte tidsserier, kan bidra til å øke vår kunnskap og sikre et likeverdig tilbud i Norge.

KONKLUSJON

Adipositas hypoventilasjonssyndrom

- Vi identifiserte ingen studier som rapporterte overlevelse og vet derfor ikke i hvor stor grad bruk av LTMV bidrar til økt overlevelse.
- Bruk av LTMV kan muligens gi færre sykehusinnleggelser og en viss bedring i livs- og søvnkvalitet, men kvaliteten på dokumentasjonen er svært lav og det er derfor ikke mulig å konkludere sikkert.
- Én randomisert kontrollert studie sammenlignet effekt av CPAP versus Bi-PAP i en pasientpopulasjon som responderte tilfredsstillende på CPAP, men ga ikke entydige svar i forhold til viktige utfallsmål som overlevelse, hospitalisering og livskvalitet.

Brystveggslidelser

- Bruk av LTMV kan muligens gi bedret overlevelse sammenlignet med bruk av LTOT alene. Kvaliteten på dokumentasjonen er lav og konklusjonene usikre.
- Bruk av LTMV kan muligens gi færre sykehusinnleggelser og en viss bedring i livs- og søvnkvalitetsrelaterte parametre, men kvaliteten på dokumentasjonen er svært lav og det er ikke mulig å konkludere med sikkerhet.

Behov for videre forskning

Kvaliteten på tilgjengelig forskningsdokumentasjon er gjennomgående lav eller svært lav, og videre forskning med fokus på viktige utfall som overlevelse og livskvalitet kan bidra til å sikre bedre og likeverdig praksis. Randomiserte kontrollerte forsøk kan i enkelte tilfeller være vanskelig å gjennomføre, men flere observasjonsstudier av høy kvalitet kan bidra til å øke vår kunnskap.

Key Messages (in English)

Background

Patients who fail to maintain adequate respiration by themselves may need long-term mechanical ventilation (LTMV) for shorter or longer consecutive time periods. Patients who need LTMV are heterogeneous with respect to age, diagnosis and the progression of their disease. Recent Norwegian data also suggests considerable regional differences in the indication for initiation of LTMV.

Commission

The Norwegian Directorate of Health requested the Norwegian Knowledge Centre for Health Services to review the effects of LTMV. In response we have prepared and are publishing three consecutive reports to address this question. This is the second report in the series in which we review the effects of LTMV for patients with obesity hypoventilation syndrome (OHS) and for patients with chest wall diseases.

Main findings

Obesity hypoventilation syndrom (OHS)

- We did not identify studies of the effect of LTMV and patient survival.
- LTMV-treatment may be associated with a decrease in the number of hospital admittances and improvements in some parameters related to quality of life and sleep. However, the quality of the evidence is very low and it is not possible to draw clear conclusions about the effectiveness of LTMV.

Chest wall disease (CWD)

- LTMV may be associated with increased survival compared to LTOT (Long Term Oxygen Treatment) alone, but the quality of the evidence is low and any conclusion is uncertain.
- LTMV may be associated with fewer hospital admissions and improvements in some parameters related to quality of life and sleep. However, the quality of the evidence is very low and it is not possible to draw any clear conclusions based on the available evidence.

Title:

Effect of long-term mechanical ventilation (LTMV) part 2 – thoracic restrictive disorders or adipositas hypoventilation syndrome

Type of publication:

Systematic review

Doesn't answer everything:

- No health economic evaluations
- No recommendations

Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:

Last search for studies: June 2012.

Peer review:

Knut Stavem,
Akershus University Hospital

The guideline panel

Executive summary (in English)

BACKGROUND

Patients with a variety of disorders may require long-term mechanical ventilation (LTMV). The potential users are heterogeneous in terms of diagnosis (pathophysiology), age, and prognosis. Recent Norwegian data show that children with 40 different diagnoses are registered users of LTMV, with spinal muscular atrophy (SMA) and Duchenne muscular dystrophy (DMD) being the most common. Among adult LTMV-users, the most frequent diagnoses are stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD), obesity hypoventilation syndrome (OHS), amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and sequelae of poliomyelitis.

The need for LTMV is in some cases obvious. For example, a comprehensive spinal cord injury located in the upper part of the neck will affect the central respiratory center as well as respiratory muscles, and round-the-clock use of respirator is necessary to maintain breathing. In other cases, patients are only in need for ventilator support some hours each day, for example during the night. The medical indications underlying initiation of LTMV are unclear, and recent Norwegian data shows substantial regional variations in when LTMV is being used.

We have summarized the existing scientific evidence about the effects of LTMV for patients with neuromuscular disease, central respiratory failure, chest wall disorders, obesity hypoventilation syndrome (OHS) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The current report comprises evidence for effectiveness of LTMV for patients with obesity hypoventilation syndrome and for patients with chest wall disorders.

METHODS

We searched for systematic reviews and primary studies in MEDLINE, EMBASE, SVEMED, Pedro, Cochrane Library, DARE, and ISI Web of Science. Two people screened titles and abstracts independently, and selected systematic reviews and primary studies for inclusion. We assessed methodological quality of included systematic reviews using a locally developed checklist, whereas primary studies were critically appraised according to the risk of bias domains.

We categorized included trials with respect to various diagnostic groups, and extracted relevant data. The overall quality of the documentation was considered for

the four primary outcomes: survival, quality of life, hospitalization and sleep using the GRADE instrument. Results were combined in a meta-analysis when possible and deemed appropriate.

RESULT

We included 33 studies about the use of LTMV among patients with obesity hypoventilation syndrome and patients with chest wall disease. Most included studies are observational studies without a control group, but we also included two randomized controlled trials and five observational studies with control groups.

One RCT compared BiPAP (Bilevel Positive Airways Pressure) and CPAP (Continuous Positive Airways Pressure) for selected patients with obesity hypoventilation syndrome. The study included patients who were satisfactorily ventilated with CPAP, but was inconclusive with respect to the difference between CPAP and BiPAP on our primary outcomes.

For the comparison LTMV versus no LTMV for obesity hypoventilation syndrome we included one RCT comparing the effectiveness of LTMV versus life style advices and 15 studies presenting relevant before versus after data. None of the studies included survival as an outcome. Two case series – very low quality evidence – suggested a positive correlation between LTMV and quality of life scales subdomains. The authors of the RCT did not observe differences in sleepiness (measured one month after initiation of LTMV) between patient randomised to LTMV and life style advice respectively. Some case series suggested an association between the use of LTMV and fewer hospital admissions and positive changes in several sleep-related outcomes. Nearly all studies documented a positive association between the use of LTMV and improvements in daytime arterial blood gas levels.

For patients with chest wall disease we found three controlled observational studies comparing survival among patients using LTMV and LTOT alone. All the three studies reported improved survival following LTMV, but the quality of evidence is low and it is therefore not possible to draw firm conclusions. Data on the effect of LTMV on quality of life are based on uncontrolled observational studies. Initiation of LTMV was associated with positive changes in quality of life, fewer hospital admissions and improved sleep, but it is important to point out that the quality of the evidence is very low and that it is impossible to draw firm conclusions.

DISCUSSION

Situations exist where the effectiveness of LTMV is obvious and evidence from randomized controlled trials is unnecessary. It is important to emphasize that these situations are not dealt with in this report. However, situations also exist where there is uncertainty about whether and when LTMV should be initiated, as reflected by the

local and regional variations in use of this type of treatment. The variation in practice suggests a need for robust studies to help inform decisions about when LTMV should be initiated.

We included 33 articles in this systematic review, mainly case series where it is known that the risk of bias is high. Further research, for example well-conducted and robust observational studies, can possibly contribute to less variation in clinical practice.

CONCLUSIONS

Obesity hypoventilation syndrome (OHS)

- We did not identify studies from which we could estimate association between initialisation of LTMV and patient survival.
- Starting LTMV-treatment may be associated with a decrease in the number of hospital admittances and improvements in some parameters related to quality of life and sleep. However, the quality of the evidence is very low and it is not possible to draw clear conclusions about the effectiveness of LTMV.
- One randomized controlled trial compared CPAP versus BiPAP in a selected group of patients known to respond adequately to CPAP. The results of the trial were too imprecise to conclude whether the two method differed from each other with respect to our primary outcome, i.e. survival, hospitalisation, quality of life, and sleep.

Chest wall disease (CWD)

- LTMV may be associated with increased survival compared to long-term oxygen treatment alone, but the quality of the evidence is low and any conclusion is uncertain.
- LTMV may be associated with fewer hospital admissions and improvements in some parameters related to quality of life and sleep. However, the quality of the evidence is very low and it is not possible to draw any clear conclusions based on the best available evidence.

Innhold

HOVEDFUNN	2
SAMMENDRAG	3
KEY MESSAGES (IN ENGLISH)	6
EXECUTIVE SUMMARY (IN ENGLISH)	7
INNHold	10
FORORD	12
PROBLEMSTILLING	13
Begrepsforklaringer og forkortelser	14
INNLEDNING	16
Langtids mekanisk ventilering (LTMV)	16
Brystvegglidelser	17
Adipositas hypoventilasjonssyndrom	18
METODE	19
Litteratursøk	19
Inklusjonskriterier	20
Eksklusjonskriterier	21
Artikkelutvelging	21
Dataauthenting og sammenstilling	22
Kvalitet på dokumentasjon	22
RESULTAT	23
Kunnskapsgrunnlaget	23
Adipositas hypoventilasjonssyndrom	24
Brystvegglidelser	35
DISKUSJON	45
Hovedfunn	45
Er forskning nødvendig?	46
Styrker og svakheter	48
Fra forskning til anbefaling	49
KONKLUSJON	50
Behov for videre forskning	50
REFERANSER	51

VEDLEGG	56
Vedlegg 1 – Inkluderte studier: adipositas hypoventilasjonssyndrom	56
Vedlegg 2 – Inkluderte studier: brystvegglidelser	58
Vedlegg 3 – Karakteristika for inkluderte studier	61
Vedlegg 4 – Ekskluderte studier	84
Vedlegg 5 – GRADE evidence profiles	85

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag av Helsedirektoratet å oppsummere tilgjengelig forskning om effekt av langtids mekanisk ventilasjon (LTMV) utenfor sykehus. Behandling med LTMV er aktuelt for en rekke ulike diagnoser. Vi har valgt å besvare den opprinnelige bestillingen i tre delrapporter. Denne delrapporten (del 2 av 3) omhandler effekt av LTMV for pasienter med restriktive brystvegglidelser og for pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom. De to delrapporter som utarbeides parallelt omhandler effekt av LTMV for personer med lungesykdom og pasienter med nevromuskulære sykdommer og pasienter med svikt i respirasjonsstyringen i sentralnervesystemet (sentral respirasjonsstyring).

Den interne prosjektgruppen har bestått av følgende medarbeidere:

- Kjetil G. Brurberg (prosjektleder), Brynjar Landmark, Ingvild Kirkehei, Kristin T. Dahm, Kari Håvelsrud, Hilde T. Myrhaug og Liv Merete Reinar

Rapporten inngår som dokumentasjonsgrunnlag i de nye nasjonale retningslinjer for bruk av langtids mekanisk ventilering i hjemmet. Kunnskapssenteret ønsker å takke gruppen som har utarbeidet retningslinjene, og da spesielt Elin Tollefsen (St. Olavs hospital HF), for mange nyttige innspill under utarbeidelsen av denne rapporten. Knut Stavem (Akershus universitetssykehus HF) har vært ekstern fagfelle, og takkes for nyttige kommentarer og innspill.

Ingeborg Beate Lidal og Elisabeth Jeppesen var interne fagfeller, og takkes for mange gode og konkrete forslag.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Liv Merete Reinar
Seksjonsleder

Kjetil G. Brurberg
Prosjektleder

Problemstilling

Denne delrapporten (del 2 av 3), omhandler effekt av LTMV ved behandling av respirasjonssvikt hos personer med brystvegglidelser og hos personer med adipositas hypoventilasjonssyndrom.

Spesifikke spørsmål:

- Hva er effekten av LTMV sammenlignet med ingen LTMV?
- Hva er rett tidspunkt for oppstart av LTMV?
- Hva er effekten av ikke-invasiv LTMV sammenlignet med LTMV med invasiv tilslutning (trakeostomi)?

Vi ønsker primært å besvare hvilken effekt ulike LTMV-strategier har på livslengelse, livskvalitet, søvn og sykkelighet (behov for sykehusinnleggelse). Rapporten berører ikke bruk av respirator som ledd i intensivbehandling.

BEGREPSFORKLARINGER OG FORKORTELSER

Begrep / forkortelse	Forklaring
Arterielle blodgasser	En form for blodprøve tatt fra arterieblod der man får oversikt over blodets syre-base-status, dvs. nivå på blant annet "gasstrykket" av oksygen, karbondioksid, bikarbonat, og av PH (surhetsgraden) i blodet. PaO ₂ er partialtrykk av oksygen og PaCO ₂ er partialtrykket av karbondiosid
BIPAP	Maskeventileringsmaskin som gir kontinuerlig luftveisovertrykk med 2 nivåer
CPAP	Maskeventileringsmaskin som gir kontinuerlig luftveisovertrykk
Effektestimater	Mål for effekt, f.eks. gjennomsnitt, frekvens, prosent, relativ risiko, odds ratio, "numbers needed to treat to benefit," standardisert gjennomsnittlig forskjell eller vektet gjennomsnittlig forskjell
FVC	Forsert vitalkapasitet; den maksimale mengde luft man klarer å blåse ut når man har fylt lungene maksimalt og presser alt ut
FEV₁	Forsert ekspiratorisk volum; det volumet man puster ut i løpet av det første sekundet etter maksimal inspirasjon. Gir mål på hvor raskt lungene kan tømmes. Måles ved spirometri. Oppgis ofte i prosent av forventet verdi (justert etter alder, kjønn og kroppshøyde)
GRADE	En metode for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen (for hvert utfall) og styrken på anbefalinger
Heterogen	Ulik, uensartet. Populasjoner eller studier er heterogene når gir et uensartet eller ulikt uttrykk, noe som betyr at de er forskjellige fra hverandre
Hypoventilasjon	Se underventilering
Kjemoreseptor	Detekterer kjemiske stimuli, og responderer på stimuli ved å overføre det kjemiske signalet til et aksjonspotensial (nerveimpuls)
Kvalitet på dokumentasjon	En rangering av kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget som uttrykker i hvilken grad en kan stole på konklusjonene. Instrumentet GRADE brukes ofte for dette formålet
Livskvalitet	Livskvalitet er definert som den enkeltes oppfatning av sin posisjon i livet i sammenheng med kultur og verdisystemer der de bor og i forhold til sine mål, forventninger, standarder og bekymringer (WHO)
Lungefunksjonstester	Lungefunksjon måles ved en del forskjellige tester, disse inkluderer FVC, FEV ₁ , kombinasjon av FEV ₁ /FVC, PaO ₂ , SaO ₂ , PaCO ₂
Meta-analyse	Statistiske teknikk for å integrere resultatene av inkluderte studier
Metodisk kvalitet	Vurdering av den helhetlige kvaliteten av en studie. Dette gjøres ved å vurdere studiens design, instrumenter, resultater osv. Sjekklistene benyttes ofte til dette formålet
Obstruktive søvnapné	Pustepauser som forårsakes av tetting (obstruksjon) av øvre luftveier
PaCO₂	Partialtrykket av karbondioksid (pCO ₂) brukes gjerne som et estimat av lungenes funksjon. For høyt pCO ₂ kan indikere at pasientens

	lungefunksjon ikke er tilstrekkelig, mens for lav pCO ₂ for eksempel ses når testpersonen hyperventilerer. Prøven tas fra arterieblod
PaO₂	Partialtrykket av oksygen. Viser oksygenmetning i blod. Prøven tas fra arterieblod
Random effektmodell	I meta-analyse: en statistisk metode der både utvalgsfeil innen hver studie (varians) og variasjon mellom studier inkluderes ved vurdering av usikkerheten (konfidensintervaller) på resultatene fra en meta-analyse. Når det er heterogenitet blant resultatene fra de inkluderte studiene utover det som kan forventes, vil en "random effects modell" gi bredere konfidensintervaller enn en "fixed effect model"
Randomisering	Den prosess som tilfeldig fordeler deltakere til en av armene i en kontrollert studie. Det er to komponenter i randomisering: generering av en tilfeldig sekvens, og dens implementering, ideelt på en måte slik at de som inkluderer deltakere i en studie, ikke er klar over sekvensen (skjult allokering). En god randomiseringsmåte er typisk en metode hvor deltakere allokeres til en gruppe fra et sentralt senter (for eksempel via telefon eller e-post), og sekvensen genereres av en tilfeldighetsgenerator på en datamaskin
Risiko ratio	Også kalt relativ risiko. Forholdet mellom risikoen i to grupper. I tiltaksstudier er dette risikoen i tiltaksgruppen delt på risikoen i kontrollgruppen. En relativ risiko på 1 indikerer at det ikke er forskjell på de to gruppene. For uønskede utfall indikerer en relativ risiko < 1 at tiltaket er effektivt for å redusere risikoen for dette utfallet
Respirasjon	Pusteevne - innbefatter både inspirasjon og ekspirasjon.
SaO₂ og pulsoksimetri	Pulsoksimetri er en metode for å måle oksygeninnhold (SaO ₂) i blod ved hjelp av en "klype" på fingeren. Viser prosent hemoglobin bundet til oksygen
Statistisk signifikant	Et resultat som det er usannsynlig er fremkommet ved tilfeldigheter. Den sedvanlige grense for denne vurderingen er at resultatet, eller mer ekstreme resultater, ville forekomme med en sannsynlighet mindre enn 5 % hvis nullhypotesen var sann. Statistiske tester gir en p-verdi som brukes for å vurdere dette
Søkestrategi	Metode brukt i en oversikt for å identifisere relevante studier. Er en kombinasjon av søkeord, søkefilter, tidsrom og elektroniske databaser benyttet for å identifisere studier. Metoden kan suppleres med å hånd søke relevante tidsskrifter, kontakte farmasøytiske bedrifter eller eksperter, andre former for personlig kontakt og sjekke referanselister
Underventilering	(eller hypoventilasjon) oppstår når evnen til å ventilere går ned og fører til høyere karbondioksidnivåer (PaCO ₂) og lavere oksygennivå (PaO ₂) i blodet. PaCO ₂ >6,0 kPa benyttes ofte som grenseverdi som bekreftelse på hypoventilasjon hos lungefriske. Symptomene på underventilering er gjerne lite spesifikke og er lette å overse dersom en ikke tenker på muligheten (for eksempel slapphet, vektendring, morgenhodepine og dagtidstretthet)
Vitalkapasitet (VC)	Vitalkapasitet er den mengde luft som kan pustes ut etter en maksimal innånding. Normal vitalkapasitet hos voksne er 3–5 liter

Innledning

LANGTIDS MEKANISK VENTILERING (LTMV)

Kronisk underventilering eller respirasjonssvikt betegner en rekke tilstander hvor det foreligger mangelfull utskiftning av luft i lungene enten hele døgnet eller store deler av døgnet, oftest om natten. Årsakene til underventilering kan være at puste-musklene er for svake til å trekke inn nok luft, at signaloverføringen i nervesystemet er forstyrret, at mekaniske (anatomiske) årsaker forhindrer effektiv respirasjon eller at lungevevet er forandret. Ofte vil kronisk underventilering utvikle seg gradvis og med symptomer som er lette å overse, for eksempel slapphet, vektendring, morgenhodepine, søvnproblemer og nedsatt kognitiv funksjon (1;2). Kliniske tegn på underventilering, for eksempel rask og overfladisk respirasjon, ødemer og redusert hostekraft, opptrer gjerne sent i forløpet (1;2). I et slikt forløp kan det være behov for å understøtte pasientens naturlige ventilering med langtids mekanisk ventilering (LTMV). Ofte vil det være nok å understøtte ventileringen deler av døgnet, for eksempel om natten, men det kan være uklart om og når en behandling med LTMV bør settes i gang, men.

Med dagens mekaniske ventilatorer til bruk utenfor sykehus blåses luft med høyt trykk inn i lungene. Behandlingen sørger for stabil ventilering av pasienten og stabil tilførselen av oksygen til blodet (3). Oksygenopptaket i lungekapillærene blir raske-re, og samtidig bedres utluftning slik at CO₂ fjernes mer effektivt. Ventileringssøtte kan bli gitt med en forhåndsbestemt frekvens (kontrollert ventilasjon), ved at appa-ratet trigges av pasienten selv (assistert ventilasjon) eventuelt i kombinasjon med at det innstilles et minimums antall åndedrett per minutt, hvor ventilatoren supplerer med ekstra pust ved behov (4). Etter hver innblåsing tømmes lungene for luft før neste innblåsing tar til. Videre kan man velge mellom å gi et forhåndsdefinert volum med luft ved hver innånding (volumkontrollert modus) eller å ventilere med for-håndsdefinert trykk på luften (trykkkontrollert modus) (4), og man kan velge mellom å koble pasienten til ventilator med maske (ikke-invasivt) eller via trakeostomi (in-vasivt) (3). Respiratorer er vanligvis utstyrt med alarmer som varsler hvis pasienten ikke ventileres i overensstemmelse med forhåndsdefinerte innstillinger.

Målsettingen med LTMV kan variere mellom pasienter, diagnosegrupper og prognoser. Primære målsettinger er gjerne livsforlengelse eller forbedret livskvalitet, men de medisinske kriteriene for oppstart av LTMV er uklare, og bruken varierer mye (5;6). Norske registerdata antyder at prevalensen av LTMV per 31. desember 2007 var 19,9 per 100.000 innbyggere. Listen over potensielle brukere av LTMV er heterogen både med henblikk på sykdomsmekanismer, alderssammensetning og prognose. Norske registerdata viser at barn som får hjemmeventilatorbehandling fordel seg på 40 ulike diagnoser, der spinal muskelatrofi (SMA) og Duchenne muskeldystrofi (DMD) opptrer hyppigst (5). Blant voksne brukere av LTMV er de vanligste underliggende diagnosene: stabil kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) som utgjør 24 prosent av brukerne og adipositas hypoventilasjonssyndrom (22 prosent). Deretter følger amyotrofisk lateral sklerose (ALS) og senfølger etter poliomyelitt (3) som til sammen utgjør 9 prosent av norske LTMV-brukere (5).

De ulike sykdomsgruppene som kan lede frem til behov for LTMV kan deles i fem hovedkategorier: Nevromuskulær sykdom, svikt i sentral respirasjonsregulering, brystveggslidelser, adipositas hypoventilasjonssyndrom og lungesykdom (1;2).

Denne delrapporten (del 2 av 3) søker å besvare om LTMV bidrar til livsforlengelse eller bedret livskvalitet for pasienter med brystveggslidelser og for pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom.

BRYSTVEGGSLIDELSER

Området som er avgrenset av brystkassen, ryggstøtten og mellomgulvet omtales ofte som brystveggen. Brystveggenes struktur og mekaniske egenskaper er viktig for vår evne til å puste (7). Brystveggslidelser er en fellesbetegnelse på tilstander som omfatter brystveggdeformitet på grunn av endringer i brystbeinet, ribbeina eller rygggrad. Årsak til deformatetene kan være senfølger av tuberkulose eller store operative inngrep på brystveggen (thorakoplastikk).

Skjevheter i ryggstøtten (kyfoskoliose) kan opptre som selvstendig tilstand som ikke skyldes forutgående sykdom (idiopatisk), men observeres også relativt hyppig sekundært til nevromuskulær sykdom for eksempel som senvirkninger etter poliomyelitt (7). Sammenhengen mellom kyfoskoliose og redusert respirasjonsevne er rent mekanisk fundert, og skyldes at mellomgulvets sammentrekninger blir mindre effektive.

ADIPOSITAS HYPOVENTILASJONSSYNDROM

Adipositas hypoventilasjonssyndrom er betegnelsen på en tilstand der overvektige pasienter ikke opprettholder tilfredsstillende respirasjon. I engelskspråklig litteratur blir tilstanden ofte omtalt som "obesity hypoventilation syndrome" (OHS) eller "Pickwickian syndrome". De diagnostiske kriteriene for adipositas hypoventilasjonssyndrom er kroppsmasseindeks (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ kombinert med høye verdier av karbondioksid påvist i arterielle blodgassmålinger ($\text{pCO}_2 > 6 \text{ kPa}$) i våken tilstand i tillegg til søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser (1;2). Tilstanden kan ofte sees i sammenheng med obstruktivt søvnapné syndrom (OSAS), det vil si at pasienten opplever gjentatte korte pustestans under søvn som igjen kan føre til redusert søvnkvalitet og gjennomgående tretthetsfølelse gjennom dagen (1;2). Årsakene til adipositas hypoventilasjonssyndrom er ikke fullstendig klarlagt, men antas å skyldes en kombinasjon av mekaniske påvirkninger av diafragma og en sentral komponent som forårsakes av endret følsomhet for kjemoreseptorer (1;2;8).

CPAP (Continuous Positive Airways Pressure) bidrar til å normalisere såkalt apné-hypopné-indeks (AHI) hos pasienter med obstruktiv søvnapné, en problemstilling som ikke omfattes av denne rapporten. Hvis underventileringen ikke bare skyldes obstruksjoner kan det være aktuelt med LTMV, for eksempel BiPAP (Bilevel Positive Airways Pressure) (9). Adipositas hypoventilasjonssyndrom utgjør i dag en stor og økende andel av LTMV-brukerne både nasjonalt og internasjonal (5;10).

Metode

LITTERATURSØK

Litteratursøket ble utarbeidet av forskningsbibliotekar Ingvild Kirkehei i samarbeid med Brynjar Landmark, Elin Tollefsen og prosjektleder. Vi utarbeidet en strategi der vi søkte etter alle relevante diagnoser og sammenligninger i ett og samme søk, vi gjennomførte altså ikke separate søk for hver enkelt diagnose. Søket er identisk for alle delrapportene, og fullstendig søkestrategi er vedlagt første delrapport (11). For å lage et søk med tilfredsstillende sensitivitet og spesifisitet ble det gjennomført i to omganger (to ulike strategier), og ble sist oppdatert i juni 2012:

Søk 1

Dette søket ble avgrenset av søkeord definert av diagnoser og behandlingsstrategier, og i tillegg måtte artiklene beskrive at behandling foregikk i hjemmet. Vi søkte i MEDLINE, EMBASE, SveMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, HTA, Cochrane CENTRAL og ISI Web of Science.

Søk 2

Vi gjennomførte et nytt søk for å forsikre oss om at vi ikke hadde mistet relevante systematiske oversikter eller randomiserte kontrollerte studier i det første søket. Vi tok bort avgrensningen om at behandling måtte foregå hjemme. For at søket skulle gi et håndterlig antall treff benyttet vi isteden presise søkefiltre for systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier. Vi søkte i MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, HTA, Cochrane CENTRAL og ISI Web of Science.

Vi gjennomgikk referanselister i relevante artikler med tanke på å identifisere artikler som vi ikke fant i det primære litteratursøket. Vi kontaktet også utvalgte fagekspertene for å høre om de kjente flere artikler som var relevant for inklusjon.

INKLUSJONSKRITERIER

- Populasjon:** Underventilerte pasienter med en av følgende diagnoser:
- 1) Brystveggliedelser
 - Kyfoskoliose
 - Følgetilstand etter thorakoplastikk
 - Senvirkninger av tuberkulose
 - 2) Adipositas hypoventilasjonssyndrom
- Tiltak:** LTMV utenfor sykehus (for eksempel i sykehjem, omsorgsbolig eller eget hjem). Både invasiv (trakeostomi) og ikke-invasiv (maskebehandling) og uavhengig av om ventilatoren benyttes kontinuerlig eller periodevis (for eksempel bare om natten).
- Sammenligning:** Behandling på sykehus, ingen ventilatorbehandling, oppstartstidspunkt, invasive versus ikke-invasive teknikker eller behandling på sykehus.
- Primærutfall:** Overlevelse, livskvalitet, komplikasjoner (for eksempel målt ved behov for sykehusinnleggelse) og avvenning.
- Sekundærutfall:** Funksjonsnivå, lungefunksjon, gassutveksling, luftveissymptomer, arbeidstoleranse, søvn og kognitiv utvikling (for barn).
- Språk:** Ingen restriksjoner
- Studiedesign:** Primært ønsket vi å basere oss på systematiske oversikter, men hvis hovedsøket (søk 1 og 2) ikke ledet til identifikasjon av relevante systematiske oversikter åpnet vi for å inkludere primærstudier. I første rekke ønsket vi da å basere oss på kontrollerte kliniske forsøk. I fravær av kontrollerte kliniske forsøk åpnet vi for inklusjon av observasjonsstudier. Observasjonsstudier ble identifisert gjennom begge deløkene (søk 1 og 2), men grunnet bruken av søkefilter ble observasjonsstudier i hovedsak identifisert gjennom deløk 1, manuelle søk i referanselister og kontakt med eksperter.

EKSKLUSJONSKRITERIER

- Populasjon:** Pasienter med kjent nevromuskulær sykdom, svikt i sentral respirasjonsstyring eller lungesykdom er ekskludert fra denne rapporten, men inkludert i andre delrapporter. Vi ekskluderte pasienter med obstruktiv søvnapné (unntatt pasienter for pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom), akutt KOLS-forverring og akutttilstander som intensivbehandling, gjenoppliving, akutt lungeskade, ustabile tilstander og Cheyne-Stokes respirasjon.
- Tiltak:** Oksygenbehandling, CPAP, undertrykksbehandling, lungefysioterapi^a og ulike tekniske sammenligninger (for eksempel trykk-kontrollert versus volum-kontrollert modus).

ARTIKKELUTVELGING

Vurdering av relevans

Uavhengig av hverandre gjennomgikk to prosjektmedarbeidere alle titler og sammendrag identifisert i litteratursøket. Fulltekstversjoner av artiklene ble innhentet dersom minst én prosjektmedarbeider vurderte sammendraget som relevant. Fulltekstartikler ble gjennomgått av to prosjektmedarbeidere som vurderte relevans uavhengig av hverandre. Artikler ble inkludert i kunnskapsoppsummeringen hvis begge prosjektmedarbeidere var enig om at den var relevant. Ved uenighet om inklusjon, ble spørsmålet løst ved at leseparet diskuterte seg imellom, eller eventuelt ved å konsultere en tredje prosjektmedarbeider. Etter at vi hadde bestemt hvilke artikler som var relevante, grupperte vi artiklene i henhold til tema (diagnose) og studiedesign. For hver diagnose vurderte vi videre strategi i forhold til intensjonen om å stå på best tilgjengelig kunnskap for hver diagnose, det vil si prioriterte studiedesign.

Vurdering av metodisk kvalitet og risiko for skjevheter

To prosjektmedarbeidere gikk gjennom artikler som ble definert som relevante. Systematiske oversikter ble vurdert med henblikk på metodisk kvalitet i henhold til Kunnskapssenterets sjekklister (vedlegg 2), og bare oversikter av høy kvalitet skulle inkluderes. Primærstudier ble vurdert med tanke på risiko for systematiske skjevheter (metodiske feilkilder) ved hjelp av Cochrane Collaborations *Risk of Bias*-verktøy (RoB) (12). RoB-verktøyet omfatter blant annet spørsmål om hvordan pasienter er fordelt til ulike grupper, om studiedeltakere, helsepersonell og de som måler utfall er maskert for gruppetilhørighet og hvor mange pasienter som dropper ut av studien. Manglende randomisering (tilfeldig fordeling av personer til gruppe) bidrar til at observasjonsstudier generelt sett omfattes av større risiko for systematiske skjevheter enn gode randomiserte kontrollerte studier.

^a Vårt søk etter artikler omfattet studier om effekt av lungefysioterapi (for eksempel mobilisering av slim). Disse søkeresultatene ble overlevert Helsedirektoratet og gjennomgått der.

DATAUTHENTING OG SAMMENSTILLING

To prosjektmedarbeidere gikk gjennom relevante studier og beskrev de inkluderte studienes populasjon, sammenlikningsbetingelser, utfall og hovedresultater i tabeller. Studier som rapporterer separate resultater for pasienter tilhørende ulike diagnosegrupper ble inkludert i respektive diagnoseavsnitt. Der det var mulig og hensiktsmessig slo vi sammen resultater fra flere studier i meta-analyser ved hjelp av programvaren Review Manager 5.0 (RevMan 5). Der sammenstilling av resultater i meta-analyser ikke var mulig, presenterte vi resultater i deskriptive tabeller.

KVALITET PÅ DOKUMENTASJON

Ved hjelp av verktøyet GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation^b) gjorde vi en samlet vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen for hvert enkelt utfall/endepunkt. GRADE-vurderingene angir hvor stor tillit vi har til resultatene fra den tilgjengelige dokumentasjonen. Kort oppsummert vurderte vi faktorer som vil bidra til å øke eller redusere vår tillit til resultatet. Faktorer som kan bidra til å redusere vår tillit til resultatet er: studiekvalitet (primærstudier med høy risiko for skjevhet), inkonsistens (uforklart variasjon mellom primærstudier), upresise effektestimater, indirekthet (dårlig samsvar mellom studiedeltakere, intervensjon og endepunkt i primærstudiene sammenlignet med de personer, tiltak og endepunkt vi egentlig er interessert i) og muligheten for rapporterings-skjevheter. Faktorer som kan bidra til å øke vår tillit til resultatene er: sterk sammenheng mellom intervensjon og utfall, dose/responsgradienter og mulighet for omvendte forvekslingsfaktorer. Resultatet er en kategorisering av utfall/endepunkt med hensyn til hvilken tillit vi har til effektestimaterne (*Tabell 1*).

Tabell 1 GRADE-kategorier for vurdering av kvalitet på dokumentasjon

Kvaliteten på dokumentasjon	Fortolkning
Høy	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten
Middels	Vi har middels tillit effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten
Lav	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater
Svært lav	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten

^b <http://www.gradeworkinggroup.org/>

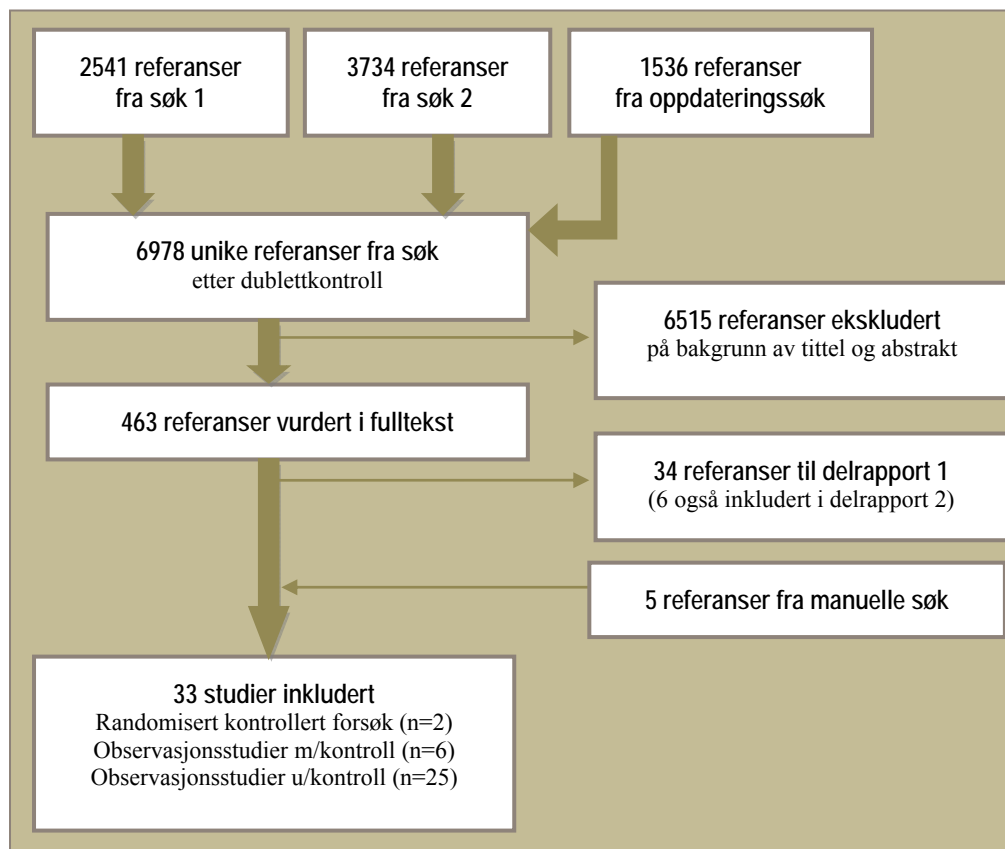
Resultat

KUNNSKAPSGRUNNLAGET

Litteratursøket genererte 7811 treff når vi inkluderer oppdateringssøket som ble gjennomført i juni 2012. Etter dublettkontroll satt vi igjen med 6978 referanser, og av disse ble 463 bestilt og gått gjennom i fulltekst. Gjennom manuelle søk identifiserte vi senere ytterligere fem relevante artikler, og vi inkluderte til slutt 33 studier i denne delrapporten (*Figur 1*).

Av de 33 studier var 16 relevante for inklusjon under adipositas hypoventilasjonsyndrom, og 22 ble inkludert under brystveggslidelser. Fem studier var relevante for inklusjon under begge diagnosegrupper (10;13-16). Seks av de 33 studiene ble også inkludert i vår delrapport om nevrologisk sykdom (10;14;16-19), men siden vi har trukket ut data for subgrupper, er det ingen overlapp mellom pasientmaterialet vi presenterer i denne delrapporten og i delrapport 1.

Figur 1 Flytdiagram som viser gangen i søkeprosessen



Inkluderte studier

Vi inkluderte 16 studier med til sammen 596 deltakere (Vedlegg 1 og Vedlegg 3). Blant de 16 studiene finner vi én australsk randomisert kontrollert studie med 36 deltakere (20), én sveitisk randomisert kontrollert studie med 37 deltakere (21) og 14 observasjonsstudier med i alt 523 deltakere fra henholdsvis Australia (22), Frankrike (23;24), Tyskland (16;25;26), Sveits (10), Sverige (14), USA (27), Spania (15;28;29), Storbritannia (30) og Hellas (13).

Den randomiserte studien til Piper og medarbeidere sammenlignet effekt av CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) og BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) ved adipositas hypoventilasjonssyndrom definert som BMI (body mass index) ≥ 30 kg/m² med hyperkapni i våken tilstand (PaCO₂ ≥ 45 mmHg) som ikke er relatert til andre sykdommer (20). Studien omfattet en selektert gruppe med pasienter som ble tilfredsstillende ventilert med CPAP. Dermed bestod populasjonen hovedsaklig av pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom som primært skyldes luftveisobstruksjoner mens pasienter med hypoventilasjon forårsaket av endret følsomhet for kjemoreseptorer (sentral komponent) ble ekskludert. Studien faller derfor litt på siden av inklusjonskriteriene som er satt opp for vår systematiske oversikt, men vi velger likevel å vise frem resultatene. Gjennomsnittlig IPAP^c/EPAP^d i Pipers studie var henholdsvis 16/10 cmH₂O for pasienter som benyttet BiPAP versus 14/14 cmH₂O i CPAP-gruppen. Alle pasienter ble ventilert via maske, 13 med helmaske og 23 med nesemaske (20). Studien til Piper og medarbeidere er gjennomgående godt gjennomført og tilfredsstillende rapportert. Det lot seg ikke gjøre å blinde pasienter og personell i forhold til gruppetilhørighet, men vi tror ikke at dette har hatt betydning for resultatet og vurderer derfor at risiko for metodiske skjevheter er lav (Vedlegg 3).

Borel og medarbeidere har gjennomført en randomisert kontrollert studie der effekt av LTMV ble sammenlignet mot livsstilsrådgivning uten bruk av LTMV (21). I studien ble adipositas hypoventilasjonssyndrom definert som BMI (body mass index) ≥ 30 kg/m² med hyperkapni i våken tilstand (PaCO₂ ≥ 45 mmHg) som ikke er relatert til andre sykdommer (21). Pasientmaterialet omfattet både pasienter med obstruktiv, sentral og kombinert søvnapné. Behandling av rent obstruktiv søvnapné omfattes ikke i inklusjonskriteriene til vår systematiske oversikt, men siden pasientmaterialet også omfatter personer med en sentral komponent har vi likevel valgt å presentere resultatene. Gjennomsnittlig IPAP/EPAP for pasienter som ble randomisert til LTMV i Borels studie var 18/11 cmH₂O. Studien er gjennomgående godt gjennomført og tilfredsstillende rapportert. Det lot seg ikke gjøre å blinde pasienter og personell i forhold til gruppetilhørighet, men vi tror ikke at dette har hatt betydning for resultatet og vurderer at risiko for metodiske skjevheter er lav (Vedlegg 3).

^c IPAP (Inspiratory Positive Airway Pressure)=trykket på ventilatorluften i innåndingsfasen

^d EPAP (Expiratory Positive Airway Pressure)=trykket på ventilatorluften i utåndingsfasen

Blant inkluderte observasjonsstudier finner vi pasientserier med før versus etter design der LTMV ble gitt via ansikts- eller nesemaske. Apparatinnstillingene ble individuelt tilpasset og varierer derfor både innen hver studie og på tvers av studiene. I studiene til Heinemann og medarbeidere (25) og Lucas-Ramos og medarbeidere (28) ble gjennomsnittlig (IPAP/EPAP) oppgitt å være henholdsvis (24/6 cmH₂O) og (19/5 cmH₂O). Studier uten adekvate kontrollgrupper, det vil si før versus etter design, ble vurdert å ha høy risiko for skjevheter, men flere hadde viktige metodiske mangler også utover mangelen på kontrollgruppe. Metodevurdering og risiko for metodiske skjevheter er nærmere beskrevet i vedlegg 3.

Sammenligning 1: LTMV versus ingen ventilering

Overlevelse og hospitalisering

Vi inkluderte bare observasjonsstudier under denne sammenligningen. De fleste sammenligningene baserer seg på før og etter data, men noen studier sammenligner pasienter tilhørende ulike diagnosegrupper. Priou og medarbeidere rapporterte overlevelsedata for pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom og ulike former for komorbiditet (24), men tallfestet ikke overlevelse med og uten bruk av LTMV.

To studier rapporterte data om antall sykehusinnleggelser før og etter oppstart av LTMV (10;15). Janssens og medarbeidere registrerte antall dager på sykehus før og etter oppstart av LTMV (10). Studien omfattet 32 pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom og viste nedgang i antall sykehusdøgn etter behandlingsoppstart – fra gjennomsnittlige 26 dager (95 % KI fra 24 til 28) i løpet av siste år før LTMV til 17 dager (95 % KI fra 15 til 19). Nedgangen var statistisk signifikant ($p=0,02$), og det kunne se ut til at trenden vedvarte i påfølgende år (10).

I studien til Masa og medarbeidere var 16 av 22 pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom registrert med minst én sykehusinnleggelse grunnet respirasjonssvikt i løpet av siste tre år før studiestart mens gjennomsnittlig antall legevaktsbesøk i samme periode var 5,2 (SD=2,1) (15). Et år etter oppstart av LTMV var det ikke registrert noen sykehusinnleggelser eller legevaktsbesøk blant pasientene, men kort oppfølgingstid gjør disse resultatene svært usikre.

Tabell 2 Effekt av ikke-invasiv LTMV versus ingen LTMV for pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom. Tredje kolonne viser vår GRADE-vurdering (Vedlegg 5).

Utfall	Oppsummert resultat	Kvalitet på Dokumentasjon
Overlevelse	Vi identifiserte ingen studier som rapporterte på dette utfallsmålet	
Hospitalisering	To pasientserier med til sammen 93 deltakere antyder at antall sykehusdøgn reduseres med ni dager per år i snitt etter oppstart av LTMV	⊕○○○ Svært lav

Livskvalitet

To ukontrollerte før versus etter studier rapporterte statistisk signifikant bedring i flere domener av SF-36 (helserelatert livskvalitet) etter oppstart med LTMV (13;16)^e. Studien til Tsolaki og medarbeidere omfattet 28 pasienter og viste bedret mental helse (MCS)^e tre måneder etter oppstart av LTMV (26,3 versus 37,3 poeng; p=0,01). For fysisk helse (PCS)^e observerte de ingen forskjell etter tre måneder, men etter seks måneder hadde også verdiene økt (31,6 versus 37,9; p=0,0031). Bedringen så ut til å opprettholdes gjennom oppfølgingsperioden på to år (13). Windisch og medarbeidere observerte størst bedring i domenet ”generell helse” (16).

Videre inkluderte vi en studie der deltakerne (n=50) ble randomisert til LTMV med fiksert trykkstøtte (PS) eller AVAPS (Average-volume-assured pressure support)^f (30). Forfatterne fant ingen forskjeller mellom de to gruppene etter tre måneders behandling, men i begge gruppene observerte de bedring i flere domener av instrumentet SRI (Severe Respiratory Insufficiency) sammenlignet med baseline. Sammenlignet med baseline var bedringen i SRI total på 11 poeng (95 % CI 6 til 16) i AVAPS-gruppen og 7 poeng (95 % CI 1 til 13) i gruppen som fikk fast trykkstøtte. Disse resultatene støttes opp av før versus etter data fra to andre studier som også rapporterte bedring i SRI total og flere underdomener (16;26).

Totalt sett så det ut til at LTMV bidro til bedre livskvalitet, men dette baserte seg på dokumentasjon av svært lav kvalitet og det er ikke mulig å konkludere sikkert (*Tabell 3*).

Tabell 3 Effekt av ikke-invasiv LTMV versus ingen LTMV for pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom målt på livskvalitet. Tredje kolonne viser vår GRADE-vurdering (Vedlegg 5).

Utfall	Oppsummert resultat	Kvalitet på Dokumentasjon
SF-36	To studier (n=36) målte livskvalitet ved hjelp av SF-36 og viste bedring i flere underdomener ett til to år etter oppstart av LTMV	⊕○○○ Svært lav
SRI	Før versus etter data fra tre studier (n=73) viser bedret Severe Respiratory Insufficiency (SRI) total og flere underdomener av SRI etter seks til 52 uker etter oppstart av LTMV.	⊕○○○ Svært lav

^e Totalkomponentene for fysisk (PCS) og mental helse (MCS) spenner fra 0 til 100 poeng, og er designet slik at befolkningsgjennomsnittet har en gjennomsnittverdi på 50 poeng med standardavvik på 10.

Hvis totalscore er større enn 50 representerer dette en helsestatus som er bedre enn gjennomsnittet. PCS på 40 poeng er for eksempel ett standardavvik lavere enn gjennomsnittet, og betyr at 84 % av befolkningen har bedre fysisk helse. MCS på 30 betyr at 98 % av befolkningen har bedre mental helse.

^f Ved bruk LTMV med fast trykkstøtte (PS) levering kan det være vanskelig å opprettholde tilfredsstillende ventilasjon dersom det oppstår lungemekaniske endringene under søvn. Ved bruk av AVAPS måles ekspiratorisk tidevolum, og hvis tidevolumet endres vil apparaturen justere inspiratorisk positivt luftveistrykk (IPAP) for å opprettholde ventilasjon.

Søvn og søvnkvalitet

En randomisert kontrollert studie målte endring i Epworth tretthetsskala (ESS)[§] etter én måneds bruk av LTMV, men påviste ingen forskjeller mellom gruppen som fikk LTMV og gruppen som fikk livsstilsrådgivning (21). Sammenlignet med baseline var gjennomsnittlig bedring 3,4 poeng (95 % CI 0,8 til 6,0) i LTMV-gruppen og 2,1 poeng (95 % CI -0,4 til 4,5) i kontrollgruppen (*Tabell 5*). Vi inkluderte også fem andre studier som rapporterte endring i tretthet etter oppstart av LTMV med ESS (13;23;24;29;30), og de er oppsummert i *Tabell 4*. Alle studiene viste statistisk signifikant bedring etter oppstart med LTMV, men siden studiene mangler kontrollgruppe vurderer vi kvaliteten av dokumentasjonen til svært lav (*Tabell 5*)

Tabell 4 Endring i Epworth søvnighetsskala (ESS) etter oppstart av LTMV. Tallene i parentes viser til rapporterte standardavvik

Studie	n	Oppfølgingstid	ESS		p-verdi*
			Baseline	Oppfølging	
Chouri-Pontarollo	15	7 dager	11 (4)	8 (3)	0,05
Murphy (a)	25	3 måneder	11 (5)	6 (5)	0,001
Murphy (b)	25	3 måneder	13 (6)	7 (5)	<0,001
Tsolaki	28	3 måneder	16 (3)	8 (4)	<0,0001
Priou	130	6 måneder	10 (5)	4 (4)	<0,001
Perez de Llano	15	> 1 år	16 (5)	6 (2)	<0,05

*Resultat av paret t-test; a (LTMV med AVAPS); b (LTMV med PS)

Ett domene av SRI dreier seg om generelle plager og søvnforstyrrelser (31), og dette domenet rapporteres i tre studier (16;26;30). De ni pasientene med adipositas hypoventilasjonssyndrom som var inkludert i studien til Windisch og medarbeidere oppga å være mindre utsatt for søvnforstyrrelser etter oppstart med LTMV – i gjennomsnitt økte tilfredsheten fra 36 av 100 poeng før behandlingsoppstart til 67 av 100 poeng etter ett år (16). Murphy og medarbeidere rapporterte bedring fra i 48 til 62 poeng i gruppen som ble ventilert med AVAPS ($p=0,003$), mens endringen PS-gruppen ikke nådde statistisk signifikans (48 poeng før versus 54 poeng etter tre måneders behandling; $p=0,10$). Storre og medarbeidere observerte bedring fra 55 (23) til 66 (18) poeng etter 6 ukers bruk av LTMV, men endringen var ikke statistisk signifikant (26).

[§] Skala fra 0 (best) til 24 (dårligst) der score ≥ 9 indikerer at man sover for lite eller for dårlig; <http://epworthsleepinessscale.com>

Tabell 5 Effekt av ikke-invasiv LTMV versus ingen LTMV for pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom på ulike søvnrelaterte utfallsmål. Tredje kolonne i tabellen viser vår GRADE-vurdering som er nærmere beskrevet i vedlegg 5.

Utfall	Oppsummert resultat	Kvalitet på Dokumentasjon
SRI	To pasientserier (n=23) rapporterte før versus etter resultater for et underdomene av SRI som omfatter generelle plager og søvn. Én studie med ett års oppfølging viste gjennomsnittlig bedring på 31 poeng etter oppstart av LTMV ($p<0,05$). Én studie med seks ukers oppfølging viste trend til bedring (55 poeng før versus 66 etter)	⊕○○○ Svært lav
ESS	En randomisert kontrollert studie (n=37) målte endring i ESS etter én måneds bruk av LTMV og viste ingen forskjell mellom gruppen som fikk LTMV og gruppen som bare fikk råd om livsstilsendringer ($p>0,05$). I begge grupper så forfatterne bedring i ESS sammenlignet med baseline (-3,4 poeng med 95 % CI fra -6,0 til -0,8).	⊕⊕○○ Lav
	Før versus etter data fra fem studier (n=188) viser bedring i tretthets-symptomer 1-54 måneder etter oppstart med LTMV med bedring i området fra 3 til 10 poeng	⊕○○○ Svært lav
TST	En randomisert kontrollert studie (n=37) målte endring i total søvntid (TST) etter én måneds bruk av LTMV og viste ingen forskjell mellom de som fikk LTMV og de som bare fikk råd om livsstilsendringer ($p>0,05$)	⊕⊕○○ Lav
	To pasientserier (n=23) rapporterte total søvntid (TST), og viste liten eller ingen forskjell i TST før versus 1-12 uker etter oppstart av LTMV	⊕○○○ Svært lav
AHI	En randomisert kontrollert studie (n=37) målte endring i AHI etter én måneds bruk av LTMV og viste forskjell i favør av LTMV (MD -40,3 hendelser per minutt; 95 % CI fra -62,4 til -18,2)	⊕⊕○○ Lav
	Tre pasientserier (n=153) sammenlignet AHI før LTMV og AHI 1-26 uker etter oppstart av LTMV, og rapporterte reduksjon på henholdsvis -21 ($p<0,05$), -51 ($p<0,0001$) og -73,6 ($p<0,001$) hendelser per minutt	⊕○○○ Svært lav

I sin randomiserte kontrollerte studie viste Borel og medarbeidere forbedret AHI (Apne Hypopne Indeks) én måned etter oppstart av LTMV (-34,4 per time; 95 % CI fra -51,7 til -16,5), mens midlere AHI steg med 6,3 hendelser per time blant dem som ble randomisert til livsstilsrådgivning (95 % CI -7,9 til 20,4) (21). Bedringen i AHI var signifikant bedre i LTMV-gruppen enn i kontrollgruppen ($p<0,001$). Målt på total søvntid (TST) fant ikke forfatterne forskjeller mellom LTMV og kontrollgruppen. Resultatene støttes opp av fire før versus etter studier som alle fant klart forbedret

AHI etter oppstart av LTMV uten å påvise statistisk signifikante endringer i total søvntid (TST) eller innsovningstid (23;24;26;30).

Studiene over inkluderte en relativt stor andel pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom og samtidig obstruktiv søvnapné. I studien til Masa og medarbeidere var pasienter med samtidig søvnapné ekskludert, men også Masa og medarbeidere (n=22) rapporterte bedring i søvnparametre etter oppstart av LTMV (15). Andel pasienter som oppga å være plaget av morgentretthet falt fra 50 til 0 % etter 3 måneders bruk av LTMV. Bedringen blant pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom var i samme størrelsesorden som pasienter med brystveggslidelser (15).

Sekundærutfall

Arterielle blodgassverdier

Én randomisert kontrollert studie rapporterte endring i arterielle blodgassverdier hos pasienter som ble randomisert til henholdsvis nattlig LTMV og livsstilsrådgivning (21). Før oppstart av behandling var PaCO₂ på dagtid i gjennomsnitt 48,0 mm Hg i LTMV-gruppen og 45,0 mmHg i kontrollgruppen. Gjennom den neste måneden opplevde pasienter i LTMV-gruppen større bedring i PaCO₂ enn pasienter i kontrollgruppen (MD -3,5 mm Hg, 95 % CI -6,2 til -0,8). Gjennomsnittlig PaO₂ bedret seg med 2,4 mmHg (95 % CI -2,5 til 7,3) i LTMV-gruppen og 0,2 mmHg (95 % CI -6,8 til 7,1) i kontrollgruppen, en forskjell som ikke var statistisk signifikant (21).

Vi identifiserte også en lang rekke studier som rapporterte utvikling i dagtid PaCO₂ før versus etter oppstart med LTMV som i stor grad underbygger funnene i den randomiserte kontrollerte studien (21) (*Tabell 6*). Studiene skiller seg fra hverandre med henblikk på viktige områder som oppfølgingstid og pasientkarakteristika (Vedlegg 1), men de aller fleste studiene rapporterte statistisk signifikant reduksjon i PaCO₂ én til 12 måneder etter oppstart med LTMV (*Tabell 6*). Én pasientserie av Tsolaki og medarbeidere (n=28) rapporterte redusert PaCO₂ etter oppstart med LTMV, en endring som vedvarte gjennom hele studiens oppfølgingstid på to år (13).

Utviklingen i partielltrykk av oksygen (PaO₂) på dagtid viste, i likhet med PaCO₂-målinger, tegn til bedring i de aller fleste studiene som rapporterer PaO₂. Sju av ti studier rapporterte at PaO₂ bedret seg etter oppstart av LTMV, mens to av ti studier viste tegn til bedring uten å nå statistisk signifikans (*Tabell 6*). Én studie målte lave partielltrykk av oksygen på oppfølgingstidspunktet enn på baseline, men denne studien hadde svært kort oppfølgingstid i størrelsesorden 5-7 dager. Tsolaki og medarbeidere rapporterte økt PaO₂ etter oppstart med LTMV, en endring som vedvarte gjennom hele studiens oppfølgingstid på to år (13).

Tabell 6 PaCO₂ og PaO₂ målt før og etter oppstart med LTMV. Data er rapportert som gjennomsnitt (standardavvik), og p-verdien viser til sammenligning av verdi på oppfølgingstidspunktet versus baseline.

Studie	Oppfølging	PaCO ₂ [kPa]		PaO ₂ [kPa]	
		Baseline	Oppfølging	Baseline	Oppfølging
Chouri-Pont.	1 uke	6,3 (0,3)	5.1 (0,4)[#]	10,3 (0,9)	9,9 (0,9)
Storre	6 uker	6,3 (0,3)	6,0 (0,4)	9,7 (0,8)	10,1 (1,6)
Murphy ^a	3 måneder	7,0 (0,7)	6,4 (0,8) □	8,9 (1,2)	9,1 (1,2)
Murphy ^b	3 måneder	6,8 (0,8)	6,2 (0,8)*	8,7 (1,8)	9,3 (1,2)
Piper	3 måneder	8,3 (0,9)	6,1 (0,5)[#]	6,7 (0,9)	8,8 (1,4) □
Masa	4 måneder	7,7 (1,3)	6,0 (0,7) □	6,8 (1,3)	8,5 (1,5) □
Priou	6 måneder	7,5 (1,4)	6,0 (0,7)[#]	8,5 (1,7)	9,7 (1,3)[#]
Janssens	7 måneder	6,5 (1,3)	5,6 (0,9) □	8,0 (1,6)	9,5 (1,5) □
Berger	1 år	7,7 (0,5)	5,6 (0,5)[§]	-	-
Heinemann	1 år	6,9 (0,5)	5,6 (0,8) □	6,7 (0,8)	8,5 (1,2) □
Laub	1 år	6,8 (1,1)	6,0 (0,8) □	7,6 (1,5)	8,8 (1,6) □
Lucas-Ramos	1 år	6,7 (0,9)	5,4 (0,5)*	7,5 (0,9)	8,5 (1,2)*
Perez de Ll.	1 år	6,1 (1,2)	5,9 (0,9)[#]	8,1 (1,3)	9,3 (1,2)[#]
Windisch	1 år	7,1 (0,8)	5,2 (0,7)[§]	8,0 (0,5)	8,5 (0,9)

Tall i fete typer angir statistisk signifikante endringer med signifikansnivå: *p<0,05; [§]p<0,01:

□p<0,001; [#]p<0,0001; a (LTMV med AVAPS); b (LTMV med PS)

Lungefunksjon

Én randomisert kontrollert studie rapporterte endring i lungefunksjon blant pasienter som ble randomisert til henholdsvis nattlig LTMV og livsstilsrådgivning (21). Én måned etter oppstart av behandling ble de ikke observert signifikante endringer i FVC eller FEV₁/FVC i noen av gruppene. Den totale lungekapasiteten utviklet seg imidlertid ulikt i de to gruppene idet pasienter i kontrollgruppen opplevde en liten reduksjon (-3,2 % av predikert verdi; 95 % CI fra -9,0 til 3,7), mens pasienter i LTMV-gruppen opplevde en bedring på 4,3 % av predikert verdi (95 % CI fra 0,9 til 7,7). Forskjellen mellom gruppene var dermed statistisk signifikant (p=0,027) (21).

Vi fant også en rekke studier som rapporterte lungefunksjonsmål før versus etter oppstart av LTMV (Tabell 7). I tabellen oppsummerer vi de mest rapporterte lungefunksjonsmålene, det vil her si FEV₁ (forsert ekspirasjonsvolum i løpet av første sekund), FVC (forsert vitalkapasitet) og PI_{max} (maksimalt inspiratorisk trykk). I tillegg til data som er presentert i Tabell 7, har noen studier målt hvordan andre lungefunksjonsmål, herunder vitalkapasitet og total lungekapasitet, utvikler seg etter oppstart av LTMV (15;16;23;25;28;29).

Det er viktig å være oppmerksom på at de inkluderte studiene skiller seg fra hverandre med henblikk på oppfølgingstid og pasientkarakteristika (Vedlegg 1). Med unntak av én studie som viser statistisk signifikant og positiv utvikling i flere lungefunksjonsmål etter oppstart av LTMV (25), ser det ikke ut til å være noen tydelig sammenheng mellom oppstart av LTMV og endring i lungefunksjon (*Tabell 7*).

Tabell 7 Lungefunksjon målt før og etter oppstart med LTMV. Data er rapportert som gjennomsnitt (standardavvik). P-verdi henviser til parett-test for sammenligning av gjennomsnittsverdi på oppfølgingstidspunktet versus baseline. Oppfølgingstiden er ett år, med unntak av studiene til Murphy og Masa som opererer med oppfølgingstider på henholdsvis 3 og 4 måneder.

Studie	FVC [% predicted]		FEV ₁ [% predicted]		P _{lmax} [kPa]	
	Baseline	Oppfølging	Baseline	Oppfølging	Baseline	Oppfølging
Heinemann	66 (15)	82 (15)^α	63 (16)	79 (18)^α	5,1 (2,2)	5,3 (2,6)
Lucas-Ramon	81 (13)	93 (15)*	78 (12)	87 (22)*	6,4 (2,3)	6,6 (1,7)
Murphy ^a	52 (14)	58 (13)*	53 (15)	59 (14)*	Na	Na
Murphy ^b	56 (15)	62 (18)	55 (15)	60 (16)	Na	Na
Masa	61 (12)	62 (13)	60 (12)	61 (10)	7,3 (1,9)	7,2 (1,6)
Pérez de Ll.	60 (15)	62 (17)	na	na	Na	Na
Windisch	50 (11)	na/ns	57 (19)	na/ns	5,6 (2,7)	na/ns

Fete typer viser til signifikante endringer med signifikansnivå *p<0,05 eller ^αp<0,001

na (verdier ikke oppgitt i artikkel)

ns(ingen statistisk signifikant endring, dvs p>0.05)

a (LTMV med AVAPS);

b (LTMV med PS)

Sammenligning 2: BiPAP versus CPAP

Data fra denne sammenligningen baserer seg på resultater fra én randomisert kontrollert studie (20) med tre måneders oppfølging. Studien omfattet en selektert gruppe pasienter som ble tilfredsstillende ventilert med CPAP, det vil si pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom som primært skyldes luftveisobstruksjoner. Pasienter, hvis hypoventilasjon primært skyldes som forårsakes av endret følsomhet for kjemoreseptorer (sentral komponent), er i liten grad omfattet av studien til Piper og medarbeidere.

Overlevelse, sykehusinnleggelser og livskvalitet

Piper og medarbeidere registrerte ingen dødsfall i løpet av den tre måneder lange oppfølgingsperioden, og det er derfor ikke mulig å beregne effektestimater med tanke på overlevelse. Piper og medarbeidere målte imidlertid generell livskvalitet ved hjelp av SF-36 (20). I noen domener observerte forfatterne tendenser til større bedring blant pasienter i BiPAP gruppen enn blant pasienter i CPAP-gruppen, men det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de to gruppene (*Tabell 8*). Siden disse resultatene baserer seg på én primærstudie med få deltakere, upresise effektestimater og relativt kort oppfølgingstid vurderer vi at tilgjengelig dokumentasjon per i dag er av lav kvalitet. Det er derfor ikke mulig å konkludere sikkert om valg av CPAP versus BiPAP påvirker pasientenes livskvalitet (*Tabell 9*).

Søvn og søvnkvalitet

Søvnkvalitet ble vurdert med Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)^h. Både pasienter i CPAP-gruppen og pasienter i BiPAP-gruppen opplevde en liten bedring i søvnkvalitet etter tre måneders behandling ved sammenligning mot baselineverdier: -1,9 poeng i CPAP versus -5,6 poeng i BiPAP. Det betyr at bedringen i gjennomsnitt var 3,7 poeng større blant pasientene med BiPAP enn i CPAP-gruppen (95% KI fra 0,8 til 6,5 poeng; $p=0,013$). Måling av tretthet med Epworth Sleepiness Scale (ESS)ⁱ viste at pasienter i begge grupper opplevde statistisk signifikant bedring etter tre måneder sammenlignet med baseline (-6 poeng med CPAP versus -9 poeng med BiPAP), men forskjellen mellom de to gruppene var ikke statistisk signifikant (MD 2,9 poeng med 95 % KI fra -1,8 til 7,6 og $p=0,21$). Vår vurdering tilsier at kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjonen om søvnrelaterte utfall hos pasienter som ventileres med CPAP versus BiPAP er lav, noe som skyldes at resultatene baserer seg på én enkeltstående studie med få deltakere og begrenset oppfølgingstid (*Tabell 9*).

^h Skala fra 0 (best) til 23 (dårligst) der score 5 tolkes som god søvnkvalitet. Mer informasjon om PSQI scoringsverktøyet: <http://www.sleep.pitt.edu/content.asp?id=1484&subid=2316>

ⁱ Skala fra 0 (best) til 24 (dårligst) der score ≥ 9 indikerer at man sover for lite eller for dårlig: <http://epworthsleepinessscale.com/>

Tabell 8 Resultater av SF-36 evalueringer foretatt av Piper og medarbeidere (20). Tallene viser endring i median score^j etter 3 måneders LTMV med CPAP eller BiPAP. Tallene i parentes viser interkvartil bredde, mens p-verdiene viser resultatet av Mann-Whitney test

SF-36 'dimension'	CPAP (n=18)	BiPAP (n=18)	p-verdi
Fysisk helse-total (PCS)	7 (-6 til 28)	20 (9 til 34)	0,22
Mental helse-total (MCS)	12 (8 til 19)	21 (6 til 33)	0,28

Tabell 9 Effekt av ikke-invasiv LTMV (BiPAP) versus CPAP for pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom på ulike primærutfall. Tredje kolonne i tabellen viser vår GRADE-vurdering, se vedlegg 5 for detaljer.

Utfall	Oppsummert resultat	Kvalitet på Dokumentasjon
Død	Ingen dødsfall registrert i løpet av oppfølgingsperioden	
Hosp.	Ingen sykehusinnleggelse eller legevaktsbesøk rapportert i løpet av oppfølgingsperioden	
QoL	Bruk av CPAP versus BiPAP hadde liten eller ingen innvirkning på generell helserelatert livskvalitet målt med SF-36 tre måneder etter oppstart av behandling	⊕⊕○○ Lav
Søvn	Bruk av BiPAP førte til litt større bedring i Pittsburgh Sleep Quality Index enn CPAP (MD=3,7 med 95 % KI fra 0,8 til 6,5 poeng) etter tre måneder	⊕⊕○○ Lav
	Det var liten eller ingen forskjell i tretthet målt på Epworth tretthetsskala tre måneder etter oppstart av behandling (MD 2,9 poeng med 95 % KI fra -1,8 til 7,6)	⊕⊕○○ Lav

^j Totalkomponentene for fysisk (PCS) og mental helse (MCS) spenner fra 0 til 100 poeng, og er designet slik at befolkningsgjennomsnittet har en gjennomsnittverdi på 50 poeng med standardavvik på 10. Hvis totalscore er større enn 50 representerer dette en helsestatus som er bedre enn gjennomsnittet. PCS på 40 poeng er for eksempel ett standardavvik lavere enn gjennomsnittet, og betyr at 84 % av befolkningen har bedre fysisk helse. MCS på 30 betyr at 98 % av befolkningen har bedre mental helse (se normalfordelingstabell).

Sekundærutfall

Studien til Piper og medarbeidere konkluderte med at pasientene i både CPAP og BiPAP-gruppen hadde bedring i arterielt partielltrykk av CO₂ (PaCO₂) når gjennomsnittlig PaCO₂ ved oppfølgingstidspunktet ble sammenlignet mot baselineverdier (*Tabell 111*). Når endring i arteriell PaCO₂ i CPAP-gruppen ble sammenlignet med endringen i BiPAP-gruppen observerte forfatterne ingen statistisk signifikante forskjeller (MD= 1,0 mmHg; 95 % KI fra -4,5 til 6,6 mmHg; p = 0,7). Endringer i arterielt partielltrykk av oksygen ble ikke rapportert av Piper og medarbeidere.

Tabell 111 Resultater av blodgassmålinger (PaCO₂) før versus etter oppstart med henholdsvis CPAP og BiPAP, samt gjennomsnittsforskjell mellom grupper

RCT	Endring i PaCO ₂ fra baseline [§]		Gjennomsnittsforskjell (95 % KI)
	CPAP	BiPAP	
Piper	-5,8 mmHg (8,4)*	-6,9 mmHg (6,7)*	1,04 mmHg (-4,5 til 6,6)

[§]Resultater oppgitt som gjennomsnitt (standard avvik)

*p<0,05 ved sammenligning mot baseline med paret t-test

BRYSTVEGGSLIDELSER

Beskrivelse av inkluderte studier

Vi har inkludert 22 studier – ingen randomiserte kontrollerte forsøk med relevante kontrollgrupper (Vedlegg 2). Fire av de inkluderte studiene var register- eller observasjonsstudier der gruppene bestod av pasienter som ble behandlet med og uten LTMV (32-35). For de resterende studiene har vi bare hentet ut før versus etter design.

Populasjonssammensetningen varierer mellom de ulike studiene, men består hovedsakelig av pasienter med kyfaskoliose eller pasienter med senfølger av tuberkulose eller thorakoplastikk (Vedlegg 2). Det er også en viss variasjon i hvordan LTMV-behandlingen ble gjennomført, men det dreier seg hovedsaklig om nattlig ikke-invasiv overtrykksventilering i trykk- eller volumkontrollert modus med nesemaske-tilslutning (Vedlegg 2 og Vedlegg 3). Studiene stammer i all hovedsak fra vesteuropeiske land – herunder fem svenske studier (14;34-37) – mens to studier er fra henholdsvis Australia (38) og Canada (17).

Risiko for metodiske skjevheter

Vi vurderte risiko for skjevheter i de inkluderte studiene som nærmere beskrevet i tabellene som oppsummerer hver enkelt studie (Vedlegg 3). Kort oppsummert fant vi at risiko for skjevheter var uklar i tre av de kontrollerte observasjonsstudiene, noe som først og fremst var knyttet til om studiene i tilstrekkelig grad tok høyde for gruppeforskjeller ved baseline (33-35). Den fjerde observasjonsstudien med kontrollgruppe vurderte vi til å være svært utsatt for metodiske feilkilder fordi forfatterne ikke justerte for baselineforskjeller (32).

Studier uten adekvate kontrollgrupper, det vil si før versus etter design, ble vurdert å ha høy risiko for skjevheter, men flere hadde viktige metodiske mangler også utover manglende kontrollgrupper. Dette er nærmere beskrevet i vedlegg 3.

Utfallsrapportering

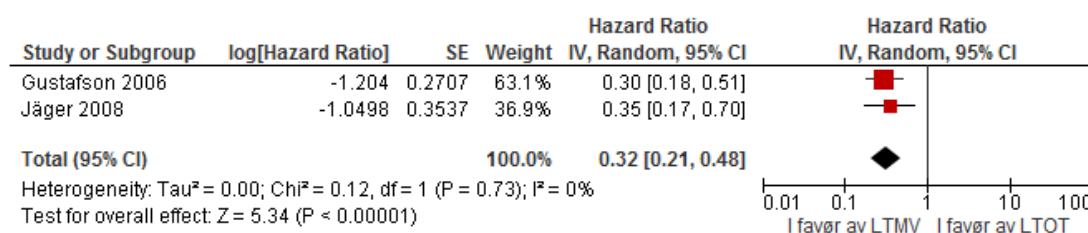
Overlevelse

Overlevelse ble rapportert i to svenske kohortestudier som begge baserer seg på tall fra Swedevox-registeret (34;35), én studie som utgår fra det franske ANTADIR-registeret (33) og en belgisk retrospektiv observasjonsstudie (32). Detaljerte studie-karakteristika er beskrevet i vedlegg 3 og 4.

Swedevox er et register som omfatter om lag 90 % av alle svensker som påbegynte LTMV eller langtids oksygenbehandling (LTOT) i perioden fra 1996 til 2004 (34;35). Studien til Gustafson og medarbeidere omfattet alle registrerte (n=244) pasienter med kyfaskoliose (34), og i løpet av oppfølgingsperioden på åtte år døde 32 av 100 pasienter i LTMV-gruppen og 110 av 144 i LTOT-gruppen. Jäger og medarbeidere inkluderte 188 pasienter med brystveggsdeformitet forårsaket av tuberkulose, og i løpet av oppfølgingsperioden på ti år døde 51 av 85 pasienter i LTMV-gruppen og 90 av 103 i LTOT-gruppen (35).

I begge de aktuelle studiene fremkommer det at det foreligger baselinesforskjeller mellom gruppene som innebærer at gruppene ikke er direkte sammenlignbare. Forfatterne benyttet derfor multivariate analyser for å justere for ulikheter mellom gruppene på baseline. Ikke uventet endres effektestimaterne når forfatterne tar høyde for kjente forskjeller mellom gruppene, men begge studier konkluderte med at LTMV var assosiert med klart bedre levetidsprognoser enn oksygenbehandling alene. For pasienter med kyfaskoliose observerte forfatterne hazard rasion (HR) på 0,30 (95 % CI fra 0,18 til 0,51) i favør av LTMV (34) sammenlignet med 0,35 (95 % CI fra 0,17 til 0,70) for pasienter med brystveggsdeformitet forårsaket av tuberkulose (35). Vi sammenstilte de to studiene i en meta-analyse der vi benyttet en generisk invers varians analyse og 'random' effektmodell. Studiene viser godt samsvar ($I^2=0$), med samlet Hazard Ratio (HR) på 0,32 og et nokså smalt 95 % konfidensintervall som strekker seg fra 0,21 til 0,48 (*Figur 2*).

Figur 2 Overlevelse for pasienter med underventilering forårsaket av restriktive brystveggs-lidelser som behandles med henholdsvis LTMV og LTOT



ANTADIR (Association Nationale pour le Traitement à Domicile de l'Insuffisance Respiratoire Chronique Grave) ble grunnlagt i 1980 og omfatter nesten alle LTMV-brukere og en stor andel LTOT-brukerne i Frankrike (33). Studien til Chailleux og medarbeidere omfattet registerdata for 14.622 pasienter som ble behandlet mellom 1984 og 1992, hvorav 794 med kyfoskoliose og 2347 med brystveggsdeformitet forårsaket av tuberkulose (33). For de 794 pasientene med kyfoskoliose var gjennomsnittlig PaCO₂ og FEV₁ henholdsvis 50 mmHg og 37 % av predikert verdi (33). LTMV ble assosiert med høyere overlevelse enn LTOT alene, enten LTMV ble gitt ikke-invasivt (RR=0,40; 95 % CI 0,26 til 0,80) eller via trakeostomi (RR=0,45; 95 % CI 0,25 til 0,80). Blant pasienter som ble behandlet med LTMV eller LTOT på grunn av tuberkulose sekveler var i gjennomsnittlig PaCO₂ og FEV₁ henholdsvis 48 mmHg og 34 % av predikert verdi. For denne gruppen fant ikke forfatterne signifikante forskjeller i overlevelse mellom dem som ble ventilert med LTMV enn LTOT alene (RR=0,88; 95 % CI 0,70 til 1,10) (33).

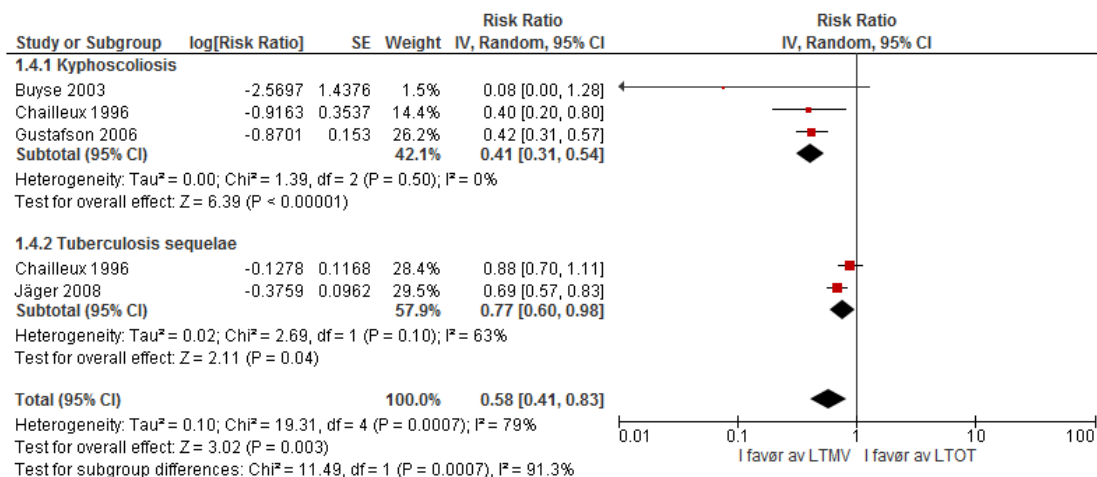
I en belgisk retrospektiv observasjonsstudie rapporteres ett-års overlevelse blant 18 LTMV-brukere og 15 LTOT-pasienter (32). Alle deltakerne i LTMV-gruppen overlevde det første året etter oppstart av LTMV, mens ti av 15 pasienter i kontrollgruppen overlevde. Forfatterne fant signifikant bedre overlevelse i LTMV gruppen (RR 1,45 med 95 % fra 1,03 til 2,13), men estimatet er beheftet med usikkerhet siden det ikke er korrigert for forskjeller mellom gruppene på baseline.

Direkte sammenligning av de fire inkluderte studiene vanskeliggjøres av at data er rapportert på ulike skalaer, henholdsvis hazard ratio (34;35) og risiko ratio (32;33). I et forsøk på å transformere alle tilgjengelige data til samme skala gikk vi inn i studiene til Gustafson og Jäger og beregnet risiko ratio basert på rapporterte rådata. De omregnede verdiene er ikke justert for baselinedforskjeller mellom grupper noe som fører til avvik mellom effektestimater i Figur 3 sammenlignet med Figur 2. Manglende justering kan også forklare deler av forskjellene som observeres mellom de to pasientgruppene i Figur 3. Vi benyttet random effektmodell i denne meta-analysen som alt i alt antyder lavere risiko for død er ved bruk av LTMV sammenlignet med LTOT alene (RR 0,58; 95 % CI fra 0,41 til 0,83). Det er verdt å bemerke at resultatene er lite robuste, blant annet er det av stor betydning om og hvilke bakgrunnsvariabler det blir justert for i analysene (*Figur 3*)

Tabell 11 Effekt av ikke-invasiv LTMV versus ingen LTMV for underventilerte pasienter med restriktive brystveggslidelser.

Utfall	Oppsummert resultat	Kvalitet på dokumentasjon
Overlevelse	LTMV alene eller i kombinasjon med LTOT er assosiert med bedre fem til ti år overlevelse enn LTOT alene: RR=0,58 (95 % KI 0,41 til 0,83)	⊕⊕○○ Lav

Figur 3 Overlevelse for pasienter med underventilering forårsaket av restriktive brystveggslidelser som behandles med henholdsvis LTMV og LTOT. Generisk invers varians metode er benyttet siden studien til Chailleux og medarbeidere oppgir risk ratio uten å rapportere hvordan pasientene fordeler seg mellom de to sammenligningsgruppene.



Livskvalitet

Vi identifiserte fire studier som rapporterte data som var relevant med henblikk på å belyse sammenhengen mellom LTMV og livskvalitet (13;16;19;36). De aktuelle studiene rapporterte før versus etter data, og manglet relevante kontrollgrupper. Windisch og medarbeidere inkluderte 29 underventilerte pasienter med restriktive brystveggslidelser, og viste at pasienter scoret signifikant bedre på alle domener i SF-36 både én og tolv måneder etter oppstart av LTMV sammenlignet med før (16). Bedringen var størst for domeneene fysisk rollefunksjon (7 før versus 38 etter ett år; *Tabell 12*), men for totalscore (fysisk og mental) observerte de ingen signifikant endring. Foruten SF-36, benyttet Windisch og medarbeidere SRI (Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire) til å måle sykdomsspesifikk livskvalitet. I likhet med SF-36 viste pasientene signifikant bedring på de fleste domener av SRI ett år etter oppstart av LTMV, men ikke på domenet 'sosiale forhold' (16).

Nauffal og medarbeidere inkluderte 35 underventilerte pasienter med kyfoskoliose i sin studie (19), og selv om de bare registrerte statistisk signifikant forbedring i tre domener av SF-36, var den underliggende trenden den samme som i studien til Windisch og medarbeidere (*Tabell 12*).

Studien til Tsolaki og medarbeidere omfattet 17 pasienter med restriktive brystveggslidelser, og viste bedret livskvalitet i det fleste SF-36 domeneene tre måneders etter oppstart av LTMV (13). Bedringen var tydelig både i totalscoren for fysisk (35,5 versus 42,8; $p < 0,0001$) og mental helse (34,3 versus 41,9 poeng; $p < 0,0001$). Bedringen så også ut til å vedvare gjennom resten av oppfølgingsperioden på to år (13).

Tabell 12 Livskvalitet målt med SF-36. Resultater er oppgitt som gjennomsnitt med standardavvik i parentes hvis tilgjengelig.

SF-36 'dimensjon'	Nauffal		Windisch	
	Baseline	12 mnd	Baseline	12 mnd
Fysisk funksjon	33 (23)	48 (20)	24	40***
Fysisk rollefunksjon	38 (42)	78 (36)*	7	38***
Emosjonell rollefunksjon	41 (44)	87 (28)*	41	58***
Smerte	72 (31)	90 (16)	52	63*
Vitalitet	41 (25)	59 (22)	37	51**
Sosial fungering	66 (35)	96 (18)*	64	83***
Mental helse	48 (25)	66 (20)	56	66*
Generell helse	43 (23)	48 (22)	35	47**

Endringer som er merket med stjerne viser at endringen er statistisk signifikant sammenlignet med baseline på signifikansnivå: *p< 0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Dellborg og medarbeidere benyttet scoringsverktøyene SIP (Sickness Impact Profile) og en global livskvalitetsskala for å måle endringer i funksjonell og generell livskvalitet før versus etter ni måneders LTMV-behandling (36). Forfatterne rapporterte tendenser til bedring for flere underspørsmål, men uten å nå statistisk signifikans. SIP- total gikk ned fra 11,5 til 10,5 poeng, men endringen var ikke statistisk signifikant. Global livskvalitet målt på en 7-punktsskala viste ingen signifikant endring – med gjennomsnittlig 4,3 poeng før versus 4,5 poeng etter ni måneders behandling.

Tre tilgjengelige studier antyder at oppstart av LTMV kan assosieres med bedring i livskvalitet målt på SF-36. En fjerde studie viser små, men positive endringer i SIP-score etter oppstart av LTMV. Alle resultater er svært utsatt for metodiske feilkilder og vi vurderer derfor kvaliteten til dokumentasjonen som svært lav (*Tabell 13*).

Tabell 13 Effekt av ikke-invasiv LTMV versus ingen LTMV for underventilerte pasienter med restriktive brystveggslidelser – utfallsmål livskvalitet. Tredje kolonne gjengir resultatet av vår GRADE-vurdering, se vedlegg 5 for detaljer.

Utfall	Oppsummert resultat	Kvalitet på dokumentasjon
SF-36	Tre pasientserier med til sammen 81 deltakere antyder positiv assosiasjon mellom bruk av LTMV og livskvalitet (SF-36) tre til 24 måneder etter oppstart av behandling	⊕○○○ Svært lav
SRI	Én pasientserie med 29 deltakere viser bedring i flere underdomener av SRI (Severe Respiratory Insufficiency) ett år etter oppstart med LTMV	⊕○○○ Svært lav
SIP	Én pasientserie med 35 deltakere viser bedring i noen underdomener av SIP (Sickness Impact Profile) ni måneder etter oppstart med LTMV, men ingen signifikant endring i SIP total (11,6 vs. 10,5)	⊕○○○ Svært lav
G-QL	Én pasientserie med 35 deltakere viser ingen endring i global livskvalitet ni måneder etter oppstart med LTMV (4,3 vs. 4,5 poeng)	⊕○○○ Svært lav

Hospitalisering

Tre ukontrollerte observasjonsstudier (pasientserier) rapporterte endring i behovet for sykehusinnleggelser etter oppstart av LTMV (10;19;39). I en studie med 35 deltagere med kyfaskoliose observerte Nauffal og medarbeidere en nedgang i antall sykehusinnleggelser etter oppstart av LTMV – fra 1,2 (SD=1,8) innleggelser per pasient per år før LTMV versus 0,8 (SD=1,2) etter oppstart av LTMV ($p=0,01$) (19).

To studier rapporterte hospitalisering i form av gjennomsnittlig antall dager på sykehus før versus etter oppstart med LTMV (10;39). Leger og medarbeidere inkluderte 61 pasienter med kyfaskoliose og 42 pasienter med følgetilstand etter tuberkulose i sin studie. I begge gruppene observerte forfatterne en nedgang i antall registrerte sykehusdøgn etter oppstart av LTMV (39). Gjennomsnittlig antall sykehusdøgn siste året før oppstart av LTMV var 33 (SD=31) og 38 (33) for kyfaskoliose- og tuberkulosegruppen året før versus 9 (32) og 15 (25) året etter oppstart med LTMV ($p<0,05$). Tilsvarende tall ble rapportert av Janssens og medarbeidere som fulgte 77 pasienter med restriktive brystveggslidelser før og etter oppstart med LTMV. Her var median antall sykehusdøgn 17 i løpet av året før LTMV sammenlignet med seks døgn i løpet av det første året etter oppstart ($p=0,009$) (10). Den positive utviklingen så ut til å fortsette også i påfølgende år.

Totalt sett kan det se ut til at oppstart med LTMV kan assosieres med redusert behov for sykehusinnleggelser for underventilerte pasienter med brystveggslidelser. De identifiserte studiene har ikke robuste design og omfatter bare 198 pasienter, og vi vurderer derfor dokumentasjonen til å være av svært lav kvalitet (*Tabell 14*).

Tabell 14 Effekt av ikke-invasiv LTMV versus ingen LTMV for underventilerte pasienter med restriktive brystveggslidelser – utfallsmål hospitalisering. Tredje kolonne gjengir resultatet av vår GRADE-vurdering, se vedlegg 5 for detaljer.

Utfall	Oppsummert resultat	Kvalitet på dokumentasjon
Antall innleggelser	En pasientserie med 35 deltagere antyder en reduksjon i antall innleggelser etter oppstart med LTMV, fra 1,2 innleggelser per pasient året før oppstart til 0,8 i løpet av første år etter oppstart av LTMV	⊕○○○ Svært lav
Antall dager på sykehus	To pasientserier med til sammen 138 deltagere antyder at antall dager tilbrakt på sykehus går ned etter oppstart med LTMV	⊕○○○ Svært lav

Søvn og søvnkvalitet

Tre ukontrollerte observasjonsstudier rapporterte søvnrelaterte utfall etter oppstart av LTMV hos pasienter med restriktive brystvegglidelser. Brooks og medarbeidere målte søvneffektivitet (tid i søvn/tid i seng) blant 34 pasienter med kyfoskoliose (17), og observerte ingen forskjell mellom søvneffektivitet før behandlingsstart (75 %) og ett til to år etter at LTMV ble igangsatt (76 %).

En svensk pasientserie med 35 pasienter målte søvnkvalitet på en firepunktsskala, og viste gjennomgående bedring på flere underspørsmål (mer regulær søvn, følelse av uthvilthet, mindre hodepine etc.). Totalscore endret seg fra 2,6 til 2,1 poeng – en endring som ble oppgitt å være statistisk signifikant.

Tsolaki og medarbeidere målte søvnighet før og etter oppstart av LTMV blant 17 underventilerte pasienter med restriktive brystvegglidelser ved hjelp av Epworth tretthetsskala. Målingene viste ESS at falt fra 7,6 poeng til 3,6 poeng umiddelbart etter oppstart av LTMV, en endring som viste seg statistisk signifikant i paret t-test ($p=0,001$).

Alle inkluderte studier har til dels store metodiske svakheter blant annet knyttet til mangel på kontrollgruppe og frafall, og vi vurderer dokumentasjonen til å være av svært lav kvalitet (*Tabell 15*).

Tabell 15 Effekt av ikke-invasiv LTMV versus ingen LTMV for underventilerte pasienter med restriktive brystvegglidelser – utfallsmål søvn. Tredje kolonne gjengir resultatet av vår GRADE-vurdering, se vedlegg 5 for detaljer.

Utfall	Oppsummert resultat	Kvalitet på dokumentasjon
Søvn-effektivitet	En pasientserie med 34 deltakere viser liten eller ingen forskjell i søvneffektivitet ett til to år etter oppstart av LTMV	⊕○○○ Svært lav
Søvnkvalitet	En pasientserie med 35 deltakere antyder mer regulær søvn, redusert tretthet og mindre morgenhodepine ni måneder etter oppstart av LTMV	⊕○○○ Svært lav
ESS	En pasientserie med 17 deltakere viste at gjennomsnittlig ESS falt med fire poeng to år etter oppstart med LTMV.	⊕○○○ Svært lav

Sekundærutfall

Lungefunksjon

Endring av lungefunksjon etter oppstart av LTMV ble rapportert i én observasjonsstudie med kontrollgruppe (32) og i åtte ukontrollerte observasjonsstudier – da i form av før versus etter data (15;16;19;38-42).

Buyse og medarbeidere sammenlignet 18 pasienter som ble behandlet med LTMV og 15 pasienter som ble tilbudt langtids oksygenbehandling (LTOT), der pasientenes vitalkapasitet ble testet på baseline og etter seks måneders behandling. I forhold til baseline økte vitalkapasiteten med 6 % i LTOT-gruppen sammenlignet med 47 % i LTMV-gruppen, men disse resultatene er usikre da analysene ikke tar hensyn til at det foreligger forskjeller mellom de to gruppene på baseline eller at mange pasienter i LTOT-gruppen faller fra.

Sammenligning av før versus etter data gir ingen entydige svar. Noen studier viser klar forbedring av lungefunksjon etter oppstart av LTMV, mens andre indikerer liten eller ingen forskjell (*Tabell 16*). Studiene er generelt sett ikke metodisk robuste, og de skiller seg fra hverandre på viktige områder som populasjonssammensetning og oppfølgingstid. Totalt sett er det derfor ikke mulig å trekke sikre konklusjoner basert på det tilgjengelige datagrunnlaget.

Tabell 16 Endring i lungefunksjonsparametre etter oppstart av LTMV. Tall er oppgitt som gjennomsnitt (standardavvik). Endringer som oppgis som statistisk signifikant i primærstudiene er uthevet

Studie	n	Måle-tidspunkt	FEV ₁	FVC	TLC	PI _{max}
Budweiser 2006 (40)	44	Baseline	0,75 (0,27) L	Ikke	57 (12) %	3,4 (1,9) kPa
		~3 mnd	0,89*** (0,26) L	oppgitt	79*** (8) %	3,9* (2,0) kPa
Budweiser 2007 (41)	72	Baseline	0,81 (0,32) L	Ikke	58 (14) %	32 (16) %
		~ 6 mnd	0,97*** (0,30) L	oppgitt	65*** (15) %	38** (18) %
Ellis 2002 (38)	7	Baseline	Ikke	1,0 (0,5) L	Ikke	42 (25) %
		3 mnd	oppgitt	1,1 (0,5) L	oppgitt	77* (23) %
Jackson 1994 (42)	26	Baseline	0,55 (0,25) L	1,05 (0,43) L	Ikke	Ikke
		Ett år	0,64 (0,19) L	1,27 (0,56) L	oppgitt	oppgitt
		Tre år	0,63 (0,30) L	1,21 (0,62) L		
Leger 1992 (39)	103	Baseline	Ikke	1,07 (0,42) L	2,53 (1,03) L	Ikke
		Ett år	oppgitt	1,09 (0,42) L	2,45 (1,02) L	oppgitt
		Tre år		1,03 (0,36) L	2,52 (0,81) L	
Masa 2001 (15)	14	Baseline	27 (11) %	28 (9) %	48 (8) %	42 (15) %
		4 mnd	30 (12) %	30 (12) %	49 (9) %	42 (14) %
Nauffäl 2002 (19)	35	Baseline	38 (18) %	42 (19) %	63 (18) L/min	58 (17) %
		6 mnd	36 (13) %	46 (17) %	56 (19) L/min	59 (12) %
		12 mnd	34 (12) %	44 (16) %	53 (20) L/min	62 (17) %
Windisch 2008 (16)	29	Baseline	39 (14) %	39 (16) %	61 (17) %	3,7 (1,6) kPa
		Ett år	45** (15) %	48** (14) %	Ingen endring	4,6** (2,0) kPa

N (antall inkluderte pasienter), **FEV₁** (Forsert ekspiratorisk volum første sekund), **FVC** (Forsert volumkapasitet), **TLC** (Total lungekapasitet), **PI_{max}** (Maksimalt inspiratorisk trykk), *viser at endring fra baseline var statistisk signifikant med: *(p< 0,05), **(p<0,01) eller ***(p<0,001)

Blodgassmålinger

Vi identifiserte én observasjonsstudie med kontrollgruppe som rapporterte endring i arterielle blodgasser etter oppstart med LTMV (32). Buyse og medarbeidere sammenlignet 18 pasienter som ble behandlet med LTMV og 15 pasienter som ble tilbudt langtids oksygenbehandling (LTOT), og måling av arterielle blodgassmålinger ble foretatt før og etter oppstart med LTMV i begge grupper. I LTOT-gruppen observerte forfatterne 13 % økning i PaO₂ (56 versus 50 mmHg) uten å observere endring i PaCO₂. I LTMV-gruppen observerte de 54 % økning i PaO₂ (44 versus 66 mmHg) og 21 % reduksjon i PaCO₂ (60 versus 47 mmHg). Totalt sett var bedringen større i LTMV-gruppen både for PaO₂ (p=0,001) og for PaCO₂ (p=0,0001), men resultatene er usikre da analysene ikke tar hensyn til at det foreligger forskjeller mellom de to gruppene på baseline eller at mange pasienter i LTOT-gruppen faller fra. Sammenligning av før versus etter data viser at alle identifiserte studier peker i retning av en assosiasjon mellom LTMV-bruk, lavere PaCO₂ og høyere PaO₂ målt på dagtid (*Tabell 17*). Dette bildet fremkommer på tross av at inkluderte studier skiller seg fra hverandre på viktige områder som populasjonssammensetning og oppfølgingstid.

Fysisk funksjon

Brooks og medarbeider målte og rapporterte 6MWD (6 Minutes Walk Distance) før og etter oppstart av LTMV, og de viste at distansen i gjennomsnitt økte fra 334 (SD=138) til 403 (SD=122) meter (17). Forskjellen var statistisk signifikant med p<0,001, men mangel av samtidig kontrollgruppe og frafall av pasienter bidrar til å gjøre resultatene svært usikre.

Compliance

De fleste studiene rapporterte god compliance blant pasienter som starter med LTMV. I de fleste inkluderte studiene blir bruken av LTMV anslått til mellom seks og ti timer per døgn i snitt, hvilket samsvarer godt med at LTMV stort sett benyttes gjennom natten. Den rapporterte frafallsraten, det vil si pasienter som avsluttet behandling etter eget ønske, varierte fra null (10;19) til ti prosent (35;39). Vanlige bivirkning med maskebehandling er maskelekkasjer, trykk fra maske (ømhet) og tørrhet i nese og svelg (36).

Tabell 17 Blodgassverdier, PaCO₂ og PaO₂, målt før og etter oppstart av LTMV. Tall er oppgitt som gjennomsnitt (standardavvik), og statistisk signifikante endringer markert med *

Studie	n	Måle- tidspunkt	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)
Brooks 2002 (17)	40	Baseline	60,4 (8,0)	68,5 (10,5)
		1-2 år	49,7 (8,2)*	78,0 (12,0)*
Budweiser 2006 (40)	33	Baseline	54,5 (8,0)	49,3 (10,6)
		~6 mnd	45,4 (5,4)**	63,4 (6,8)**
Budweiser 2007 (41)	72	Baseline	57,0 (8,9)	59,7 (13,7)
		~6 mnd	44,4 (5,6)**	65,9 (11,1)**
Buyse 2003(32)	18	Baseline	60 (8)	44 (8)
		6 mnd	47 (8)**	66 (10)**
Dellborg 2008 (36)	35	Baseline	54,8 (6,8)	61,5 (9,8)
		9 mnd	49,5 (6,8)**	68,3 (10,5)**
Ellis 2002 (38)	7	Baseline	62 (6)	51 (13)
		3 mnd	49 (5)**	64 (4)*
Jackson 1994 (42)	26	Baseline	58,5 (10,1)	53,3 (14,1)
		1 år	48,4 (6,8)*	71,6 (15,0)*
		2 år	48,0 (5,4)*	70,8 (10,8)*
		3 år	48,2 (6,0)*	71,6 (16,6)*
Janssens 2003 (10)	42	Baseline	49,5 (5,9)	59,4 (10,1)
		~6mnd	43,1 (8,4)**	75,5 (16,5)**
Laub [§] 2006 (14)	72	Baseline	55,1 (11,1)	58,4 (25,5)
		1 år	49,1 (8,5)**	65,0 (21,3)**
Leger 1992 (39)	103	Baseline	51,5 (7,9)	53,6 (9,3)
		1 år	43,1 (5,8)*	63,8 (9,5)*
		2 år	42,0 (5,2)*	63,1 (11,5)*
		3 år	43,7 (6,4)*	61,7 (9,8)*
Marti 2010 (43)	110	Baseline	56,4 (9,0)	
		1 mnd	46,4 (4,9)*	
Masa 2001 (15)	14	Baseline	59 (11)	53 (6)
		4 mnd	45 (4) **	65 (6) **
Nauffal 2002 (16)	35	Baseline	56,8 (12,6)	57,5 (8,1)
		12 mnd	48,7 (5,9)*	62,2 (11,0)
		18 mnd	46,0 (6,1)*	64,4 (10,8)
Struik 2011 (44)	13	Baseline	55,8 (7,1)	65,9 (22,0)
		3 mnd	41,2 (10,0)*	80,3 (17,9)
Windisch 2008 (16)	29	Baseline	51,5 (8,4)	54,8 (13,3)
		12 mnd	44,3 (4,9)**	61,6 (10,6)**
Zaccaria 1993 (45)	17	Baseline	66,6 (13,5)	53,9 (7,7)
		1 mnd	44,2 (4,3)**	67,2 (7,9)**

N (antall inkluderte pasienter), PaCO₂ (Partialtrykk karbondioksid målt i arterielt blod), PaO₂ (Partialtrykk oksygen målt i arterielt blod), *viser at endring fra baseline var statistisk signifikant med: *(p < 0,05) eller **(p < 0,005)

Diskusjon

I denne andre delrapporten fant vi i alt 33 studier om pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom og pasienter med brystvegglidelser. Materialet består i all hovedsak av observasjonsstudier med før-og-etter design (uten kontrollgruppe), men vi inkluderte også to relevante randomisert kontrollerte studier og fem kontrollerte observasjonsstudier.

HOVEDFUNN

Adipositas hypoventilasjonssyndrom

Vi fant én randomisert kontrollert studie om effekt av BiPAP versus CPAP for pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom (20). Forskjeller i overlevelse og hospitalisering ble ikke rapportert. Med hensyn på søvn- og livskvalitet observerte ikke forfatterne forskjeller mellom grupper, men effektestimaterne var for upresise til at det var mulig å trekke klare konklusjoner. Siden studien primært omfattet pasienter med obstruktive søvnapné gir den ingen klare svar om forskjeller mellom CPAP og BiPAP for pasienter med en uttalt sentral komponent som denne oversikten primært omhandler.

For sammenligningen av LTMV versus ingen LTMV identifiserte vi ingen studier som målte effekt av LTMV på overlevelse, mens søvndata ble rapportert både i en randomisert kontrollert studie og i form av før-og-etter data. Den randomiserte kontrollerte studien sammenlignet bruk LTMV med livsstilsrådgivning. Man så bedret tretthetscore etter oppstart av LTMV, men siden det også var tendenser til bedring blant deltakerne i kontrollgruppen fant ikke forfatterne noen forskjell mellom grupper. Denne observasjonen stemmer overens med før-og-etter data fra flere pasientserier som rapporterte bedret tretthetscore etter oppstart av LTMV. To pasientserier med svært lav dokumentasjonskvalitet antydte positiv sammenheng mellom LTMV og underdomener av livskvalitetsskalaene SRI og SF-36. Vi så også antydninger til at oppstart av LTMV og var assosiert med redusert behov for sykehusinnleggelser. Mange studier indikerte at oppstart av LTMV var forbundet med bedre arterielle blodgassverdier på dagtid, men for alle utfallsmål var kvaliteten på dokumentasjonen svært lav grunnet mangel på metodisk robuste studier.

Brystveggslidelser

Vi fant fire kontrollerte observasjonsstudier som sammenlignet overlevelse ved bruk av LTMV versus oksygenbehandling alene. Alle de fire studiene viste bedre overlevelse blant pasientene i LTMV-gruppen, men det er ikke mulig å konkludere sikkert siden kvaliteten på dokumentasjonen er lav. Data om effekt av LTMV på livskvalitet stammer fra ukontrollerte før-og-etter studier. Livskvalitet er målt på ulike skalaer der oppstart av LTMV generelt sett assosieres med positive endringer i livskvalitet, men kvaliteten på dokumentasjonen er svært lav. Ukontrollerte observasjonsstudier antyder nedgang i behov for sykehusinnleggelse, bedret søvnkvalitet og liten eller ingen endring i søvneffektivitet etter oppstart av LTMV, men resultatene er beheftet med stor usikkerhet og svært lav dokumentasjonskvalitet.

ER FORSKNING NØDVENDIG?

Behandlingsindikasjon

Denne delrapporten omhandler effekt av LTMV for pasienter med hypoventilasjon forårsaket av brystveggslidelser og pasienter med adipositas hypoventilasjonsyndrom, som er definert som kroppsmasseindeks (BMI) > 30 kg/m² kombinert med høye karbondioksidverdier (PaCO₂>6 kPa) i arterielt blod i våken tilstand (46). I motsetning til i vår første delrapport om LTMV ved nevromuskulær sykdom og svikt i sentral respirasjonsstyring, fant vi her relativt mange studier per diagnosegruppe, og vi har valgt å holde de to gruppene atskilt i resultatrapporteringen.

Pasienter i begge diagnosegruppene opplever at ventileringssevnen gradvis reduseres, og at de over tid utvikler forhøyet karbondioksidnivå i blodet (hyperkapni). Ved akutt respirasjonssvikt eller langt fremskreden kronisk respirasjonssvikt kan LTMV bidra til bedre gassutveksling, og behandlingsindikasjon kan oppleves som åpenbar. I slike tilfeller er det ikke behov for store randomiserte kontrollerte studier (47), men da er det viktig å skille mellom studier som undersøker effekt av LTMV versus ingen behandling (som er unødvendig) og studier som tester ulike behandlingsstrategier opp mot hverandre.

Oftest vil imidlertid underventilering utvikle seg gradvis med symptomer som er lette å overse, for eksempel slapphet, vektendring, morgenhodepine, søvnproblemer og nedsatt kognitiv funksjon (1;2). En avgjørelse om oppstart av LTMV kan i slike tilfeller være gjenstand for større eller mindre grad av tvil, en problemstilling som kommer til syne idet både norske og svenske data viser lokal og regional variasjon i hvilke kriterier som legges til grunn for oppstart av LTMV (5;6). I slike tilfeller kan robust forskning bidra til å gi svar på *om* og *når* behandling med LTMV bør settes i gang.

Behov for videre forskning

Denne oversikten baserer seg i stor grad på data som er generert ved å undersøke grupper av pasienter med tanke på å måle endring i bestemte utfall etter oppstart av behandling. Pasientserier gir usikre svar om effekt av tiltak idet de ikke gir svar på hvordan det ville gått med pasientene uten den aktuelle behandlingen. Et mål med videre forskning må være å etablere sikrere kunnskap om effekt, og i den forbindelse må vi skille mellom studier som har til hensikt å beskrive effekt av LTMV versus ingen LTMV og studier som gjennomføres for å teste effekt av ulike LTMV-teknikker opp mot hverandre.

Det kan være diskusjon om når behandling med LTMV bør starte mens det ofte er mindre tvil om at pasienter på et eller annet tidspunkt vil ha behov for ventilasjons-understøttende behandling. I slike tilfeller kan det være vanskelig å gjennomføre metodisk robuste studier i form av randomiserte kontrollerte forsøk, men det finnes likevel muligheter for å etablere mer sikker kunnskap om de faktiske effektene av behandling. Mange av pasientene som trenger LTMV fanges opp av helsetjenesten og går til jevnlig kontroll i tiden før behandling initieres. Hvis en lykkes i å samle informasjon om tidsutvikling for viktige på flere tidspunkt før og etter oppstart av behandling kan man få sikrere kunnskap om tidsutvikling før og etter oppstart av behandling enn gjennom tradisjonelle pasientserier med én baselinemåling. Designet kalles ofte avbrutte tidsserier, og kan gjennomføres med eller uten kontrollgruppe. I flere land, også Norge, er det etablert registre over LTMV-bruk som kan være nyttig i forskningsøyemed, spesielt hvis man lykkes i å samle informasjon om tidsutvikling i tiden før oppstart av LTMV.

Vi har funnet eksempler på registerbasert studier og observasjonsstudier med kontrollgrupper. I disse studiene sammenlignes grupper av pasienter som har fått LTMV og sammenlignbare pasienter som av ulike årsaker ikke har startet med LTMV – for eksempel på grunn av variasjon i praksis eller pasientens egne preferanser (34;35). Kontrollerte studier kan gi sikrere kunnskap enn pasientserier, men så lenge vi sammenligner grupper som er grunnleggende forskjellige er vanskelig å ha stor tillit til resultatene. Grunnleggende forskjeller mellom grupper, upresise resultater og små effektstørrelser reflekteres også i at dokumentasjonen vurderes til lav eller svært lav kvalitet i GRADE.

Det vanskeligere å finne etiske motforestillinger mot randomiserte kontrollerte forsøk hvis valget står mellom to teknikker og det er uklart om den ene metoden er bedre enn den andre er. I arbeidet med denne oversikten identifiserte flere eksempler på studier der ulike ventilatorer og ventilerings-teknikker sammenlignes mot hverandre ved bruk av randomiserte overkryssingsdesign (26;48;49). Slike tekniske sammenligninger inngikk ikke i inklusjonskriteriene og er ikke gjennomgått systematisk i denne oversikten, men det kan være naturlig å undersøke disse spørsmålene mer systematiske som en videreføring av denne systematiske oversikten.

STYRKER OG SVAKHETER

Utarbeidelse av litteratursøk fordrer alltid en balansegang mellom å lage søk som er sensitive nok til å fange opp relevante primærstudier, og søk som er så spesifikke at de gir et håndterlig antall treff. Hvis vi øker sensitiviteten fører det gjerne til at søket fanger opp flere irrelevante treff og vice versa. Ved søk etter effektstudier kan vi ofte utnytte søkefilter som sørger for at vi bare fanger opp studier med bestemte design – for eksempel systematiske oversikter eller randomiserte kontrollerte studier. Bruken av slike filter sørger for å fjerne litteratur som vi ikke mener er relevante, og vi kan da tillate oss å benytte vide søkekriterier ved hjelp av generelle søketermer uten å sitte igjen med altfor mange irrelevante søketreff. I dette prosjektet inkluderte vi alle studiedesign, noe som ga ekstra utfordringer ved planlegging og gjennomføring av litteratursøket.

For å oppnå god balanse mellom sensitivitet og spesifisitet endte vi opp med å utføre søket i to omganger. Først gjorde vi et bredt søk etter studier med alle typer design, men avgrenset til artikler som omhandlet behandling i hjemmet. Sistnevnte avgrensing var nødvendig for å unngå titusener av treff, men førte til at noen relevante studier ikke ble fanget opp. For å kompensere for manglende sensitivitet gjennomførte vi et nytt søk uten begrensning i forhold til hjemmebehandling, men avgrenset til systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier. Vi kan ikke utelukke at det finnes relevante studier som vi ikke fanget opp, men ved å gjøre et eget og mer sensitivt søk etter systematisk oversikter og randomiserte kontrollerte studier har vi antakelig funnet metodisk robuste studier med størst betydning for rapportens hovedkonklusjoner.

En relatert problemstilling er at vi i arbeidet med dette prosjektet valgte å gjennomføre søket etter litteratur som ett felles søk på tvers av mange relevante diagnosegrupper. Etter hvert som vi gikk gjennom resultatene ble det tydelig at mengden tilgjengelig forskning varierte mye mellom ulike diagnosegrupper. For noen sjeldne tilstander fant vi knapt forskning. For andre diagnosegrupper fant vi mange randomiserte kontrollerte effektstudier. I fremtidige oppdateringer av denne systematiske oversikten bør vi vurdere å gjennomføre separate litteratursøk per diagnosegruppe. På den måten åpner vi muligheten for å benytte ulike søkefilter for ulike diagnosegrupper – avhengig av hva slags forskningsdesign vi er interessert i å inkludere.

Da det oppdaterte litteratursøket ble gjennomgått i juni 2012 fant vi en nylig utgitt canadisk retningslinje om bruk av LTMV i hjemmet (50). Som en del av arbeidet med retningslinjene har forfatterne foretatt en systematisk litteraturgjennomgang. Disse retningslinjene viser stor grad av samsvar med resultatet av vår systematiske oversikt – både når det gjelder inkluderte studier og konklusjoner. På tross av utfordringer knyttet til litteratursøk og seleksjon av studie, ser det altså ut til at vi har fanget opp mye av den forskningen som er å anse som relevant for effektvurderings-spørsmålet.

FRA FORSKNING TIL ANBEFALING

I arbeidet med anbefalinger om bruk av LTMV utenfor sykehus vil resultatene fra forskning som presenteres i denne oversikten inngå som en del av beslutningsgrunnlaget. Forskningskunnskap må deretter veies opp mot andre faktorer som klinisk skjønn, helseøkonomi, etikk og brukernes perspektiv. I denne oversikten har vi bare inkludert studier med direkte relevans for effektspørsmålet, men registrerer at noen ekskluderte artikler kan være av interesse med tanke på å vurdere disse elementene. For noen pasientgrupper finnes gode registerdata og helseøkonomiske analyser som gir kunnskap om kostnader (51), og det finnes kvalitative studier som omhandler etikk og brukerperspektivet (52). Både brukerperspektiv og etiske betraktninger vil måtte veie tungt ved oppstart av LTMV i hjemmet, og valg om oppstart av LTMV må i så måte basere seg på individuelle vurderinger (1;2).

Konklusjon

Vi inkluderte to randomisert kontrollerte studier og 33 observasjonsstudier om effekt av langtids mekanisk ventilering (LTMV) for underventilerte pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom og for pasienter med brystveggslidelser.

Adipositas hypoventilasjonssyndrom

- Vi identifiserte ingen studier som rapporterte overlevelse, og vet ikke om og i hvor stor grad oppstart av LTMV bidrar til økt overlevelse.
- Resultatene viser at behandling med LTMV kanskje kan assosieres med færre sykehusinnleggelses og bidra til forbedring i livs- og søvnkvalitet. Forskningsdokumentasjonen er derimot av svært lav kvalitet og det er ikke mulig å konkludere basert på disse resultatene.
- Én randomisert kontrollert studie sammenlignet effekt av CPAP versus BiPAP i en pasientpopulasjon som responderte tilfredsstillende på CPAP, men ga ikke svar på om valget påvirket viktige utfallsmål som overlevelse, hospitalisering og livskvalitet.

Brystveggslidelser

- Oppstart av LTMV kan muligens gi bedret overlevelse sammenlignet med bruk av LTOT. Kvaliteten på forskningsdokumentasjonen er lav og konklusjonene usikre.
- Oppstart av LTMV kan kanskje assosieres med færre sykehusinnleggelses og en viss bedring i livs- og søvnkvalitet, men kvaliteten på forskningsdokumentasjonen er svært lav og det er ikke mulig å konkludere sikkert.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

Det kan være nyttig å tenke seg et skille mellom studier som har til hensikt å beskrive effekt av LTMV versus ingen LTMV, og studier som gjennomføres for å teste effekten av ulike LTMV-teknikker opp mot hverandre. I det første tilfellet kan det være vanskelig å gjennomføre randomiserte kontrollerte forsøk, men gode observasjonsstudier eller avbrutte tidsserier med eller uten kontrollgruppe kan bidra til å øke vår kunnskap.

Hvis spørsmålet dreier seg om å sammenligne ulike ventileringsteknikker opp mot hverandre er det mulig å gjennomføre randomiserte kontrollerte forsøk, for eksempel i form av randomiserte overkryssingsstudier. Slike studier finnes, men selv om disse studiene ikke er blitt fokusert på i denne oversikten kan systematisering av forskning på dette området være en naturlig videreføring av dette arbeidet.

Referanser

1. Nasjonal faglig retningslinje for langtids mekanisk ventilasjon (LTMV). Oslo: Helsedirektoratet; 2012.
2. Nasjonal veileder for langtids mekanisk ventilasjon (LTMV). Oslo: Helsedirektoratet; 2012.
3. Brochard L. Mechanical ventilation: invasive versus noninvasive. *Eur Respir J Suppl* 2003;47:31s-7s.
4. Rabec C, Rodenstein D, Leger P, Rouault S, Perrin C, Gonzalez-Bermejo J. Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification. *Thorax* 2011;66(2):170-8.
5. Tollefsen E, Gulsvik A, Bakke P, Fondenes O. Prevalens av hjemmerespiratorbehandling i Norge. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009;129(20):2094-7.
6. Laub M, Berg S, Midgren B. Home mechanical ventilation in Sweden - Inequalities within a homogenous health care system. *Respir Med* 2004;98(1):38-42.
7. Schwartzstein R.M. Diseases of the chest wall, Last updated Dec. 2011. In: King T.E., Hollingsworth H., editors. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2011.
8. Suratt P.M. Pathogenesis of obesity hypoventilation syndrome. Last updated Dec. 2011. In: Basner RC, Sanders MH, Wilson KC, editors. *UpToDate*; 2011.
9. Perez de Llano LA, Golpe R, Piquer MO, Racamonde AV, Caruncho MV, Lopez MJ, et al. Clinical heterogeneity among patients with obesity hypoventilation syndrome: therapeutic implications. *Respiration* 2008;75(1):34-9.
10. Janssens J-P, Derivaz S, Breitenstein E, De Muralt B, Fitting J-W, Chevrolet J-C, et al. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: A 7-year prospective study in the Geneva Lake Area. *Chest* 2003;123(1):67-79.
11. Brurberg KG, Landmark B., Myrhaug H.T., Kirkehei I, Reinart L.M. Effekt av langtids mekanisk ventilasjon (LTMV) del 1 - ved nevrologisk sykdom eller svikt i sentral respirasjonsstyring: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2011.
12. The Cochrane statistical methods group and the Cochrane bias methods group. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Altman DG, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2008. p. 187-235.

13. Tsolaki V, Pastaka C, Kostikas K, Karetsi E, Dimoulis A, Zikiri A, et al. Noninvasive Ventilation in Chronic Respiratory Failure: Effects on Quality of Life. *Respiration* 2011;81(5):402-10.
14. Laub M, Midgren B. The effects of nocturnal home mechanical ventilation on daytime blood gas disturbances. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006;26(2):79-82.
15. Masa JF, Celli BR, Riesco JA, Hernández M, Sánchez DC, Disdier C. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation. *Chest* 2001;119(4):1102-7.
16. Windisch W. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur Respir J* 2008;32(5):1328-36.
17. Brooks D, De Rosie J, Mousseau M, Avendano M, Goldstein RS. Long term follow-up of ventilated patients with thoracic restrictive or neuromuscular disease. *Can Respir J* 2002;9(2):99-106.
18. Domenech-Clar R, Nauffal-Manzur D, Perpina-Tordera M, Compte-Torrero L, Macian-Gisbert V. Home mechanical ventilation for restrictive thoracic diseases: Effects on patient quality-of-life and hospitalizations. *Respir Med* 2003;97(12):1320-7.
19. Nauffal D, Domenech R, Martinez Garcia MA, Compte L, Macian V, Perpina M. Noninvasive positive pressure home ventilation in restrictive disorders: outcome and impact on health-related quality of life. *Respir Med* 2002;96(10):777-83.
20. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 2008;63(5):395-401.
21. Borel JC, Tamisier R, Gonzalez-Bermejo J, Baguet JP, Monneret D, Arnol N, et al. Noninvasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome: a randomized controlled trial. *Chest* 2012;141(3):692-702.
22. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. *Chest* 1994;105(2):434-40.
23. Chouri-Pontarollo N, Borel JC, Tamisier R, Wuyam B, Levy P, Pepin JL. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: impact of noninvasive ventilation. *Chest* 2007;131(1):148-55.
24. Priou P, Hamel JF, Person C, Meslier N, Racineux JL, Urban T, et al. Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2010;138(1):84-90.
25. Heinemann F, Budweiser S, Dobroschke J, Pfeifer M. Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2007;101(6):1229-35.
26. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Sorichter S, et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest* 2006;130(3):815-21.
27. Berger KI, Ayappa I, Chatr-Amontri B, Marfatia A, Sorkin IB, Rapoport DM, et al. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest* 2001;120(4):1231-8.
28. Lucas-Ramos P, Miguel-Diez J, Santacruz-Siminiani A, Gonzalez-Moro JMR, Buendia-Garcia MJ, Izquierdo-Alonso JL. Benefits at 1 year of nocturnal

- intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2004;98(10):961-7.
29. Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz PM, Veres RA, Vazquez CM, Caballero MO, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005;128(2):587-94.
 30. Murphy PB, Davidson C, Hind MD, Simonds A, Williams AJ, Hopkinson NS, et al. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012;
 31. Windisch W, Freidel K, Schucher B, Baumann H, Wiebel M, Matthys H, et al. The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire A specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *J Clin Epidemiol* 2003;56(8):752-9.
 32. Buyse B, Meersseman W, Demedts M. Treatment of chronic respiratory failure in kyphoscoliosis: oxygen or ventilation? *Eur Respir J* 2003;22(3):525-8.
 33. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu JM. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. *Chest* 1996;109(3):741-9.
 34. Gustafson T, Franklin KA, Midgren B, Pehrsson K, Ranstam J, Strom K. Survival of patients with kyphoscoliosis receiving mechanical ventilation or oxygen at home. *Chest* 2006;130(6):1828-33.
 35. Jager L, Franklin KA, Midgren B, Lofdahl K, Strom K. Increased survival with mechanical ventilation in posttuberculosis patients with the combination of respiratory failure and chest wall deformity. *Chest* 2008;133(1):156-60.
 36. Dellborg C, Olofson J, Midgren B, Caro O, Bergman B, Skoogh BE, et al. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life in patients with chronic alveolar hypoventilation: a prospective study. *Clinical Respiratory Journal* 2008;2(1):26-35.
 37. Markstrom A, Sundell K, Lysdahl M, Andersson G, Schedin U, Klang B. Quality-of-life evaluation of patients with neuromuscular and skeletal diseases treated with noninvasive and invasive home mechanical ventilation. *Chest* 2002;122(5):1695-700.
 38. Ellis ER, Grunstein RR, Chan S, Bye PT, Sullivan CE. Noninvasive ventilatory support during sleep improves respiratory failure in kyphoscoliosis. *Chest* 1988;94(4):811-5.
 39. Leger P, Robert D, Langevin B, Guez A. Chest wall deformities due to idiopathic kyphoscoliosis or sequelae of tuberculosis. *European Respiratory Review* 1992;2(10):362-8.
 40. Budweiser S, Heinemann F, Fischer W, Dobroschke J, Wild PJ, Pfeifer M. Impact of ventilation parameters and duration of ventilator use on non-invasive home ventilation in restrictive thoracic disorders. *Respiration* 2006;73(4):488-94.
 41. Budweiser S, Murbeth RE, Jorres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Predictors of long-term survival in patients with restrictive thoracic disorders and chronic respiratory failure undergoing non-invasive home ventilation. *Respirology* 2007;12(4):551-9.

42. Jackson M, Smith I, King M, Shneerson J. Long term non-invasive domiciliary assisted ventilation for respiratory failure following thoracoplasty. *Thorax* 1994;49(9):915-9.
43. Marti S, Pallero M, Ferrer J, Rios J, Rodriguez E, Morell F, et al. Predictors of mortality in chest wall disease treated with noninvasive home mechanical ventilation. *Respir Med* 2010;104(12):1843-9.
44. Struik FM, Duiverman ML, Meijer PM, Nieuwenhuis JA, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Volume-targeted versus pressure-targeted noninvasive ventilation in patients with chest-wall deformity: a pilot study. *Respir Care* 2011;56(10):1522-5.
45. Zaccaria S, Zaccaria E, Zanaboni S, Patessio A, Braghiroli A, Spada EL, et al. Home mechanical ventilation in kyphoscoliosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993;48(2):161-4.
46. Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 2005;118(9):948-56.
47. Fretheim A. Godt nok dokumentert? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2010;130(18):1806.
48. Jaye J, Chatwin M, Morrell MJ, Sidmonds AK. A randomized trial of autotitrated non-invasive ventilation (NIV) v standard NIV, impact on sleep quality and nocturnal hypoventilation in restrictive disorders [Abstract]. American Thoracic Society International Conference, May 16 21, 2008, Toronto 2008;A937.
49. Willson GN, Piper AJ, Norman M, Chaseling WG, Milross MA, Collins ER, et al. Nasal versus full face mask for noninvasive ventilation in chronic respiratory failure. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2004;23(4):605-9.
50. McKim DA, Road J, Avendano M, Abdool S, Cote F, Duguid N, et al. Home mechanical ventilation: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2011;18(4):197-215.
51. National Institute for Clinical Excellence. Motor neurone disease: the use of non-invasive ventilation in the management of motor neurone disease. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010. (CG105).
52. Sundling IM, Ekman SL, Weinberg J, Klefbeck B. Patients' with ALS and caregivers' experiences of non-invasive home ventilation. *Advances in Physiotherapy* 2009;11(3):114-20.
53. Annane D, Orlikowski D, Chevret S, Chevrolet JC, Raphael JC. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD001941.
54. Carnevale FA, Alexander E, Davis M, Rennick J, Troini R. Daily living with distress and enrichment: The moral experience of families with ventilator-assisted children at home. *Pediatrics* 2006;117(1):e48-e60.
55. Chiang LL, Yu CT, Liu CY, Lo YL, Kuo HP, Lin HC. Six-month nocturnal nasal positive pressure ventilation improves respiratory muscle capacity and exercise endurance in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *J Formos Med Assoc* 2006;105(6):459-67.
56. Domenech-Clar R, Nauffal-Manssur D, Compte-Torrero L, Rosales-Almazan MD, Martinez-Perez E, Soriano-Melchor E. Adaptation and follow-up to noninvasive home mechanical ventilation: Ambulatory versus hospital. *Respir Med* 2008;102(11):1521-7.

57. Wang KWK. Technology-dependent children and their families: a review. *J Adv Nurs* 2004;45(1):36-46.
58. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005;60(12):1019-24.

Vedlegg

VEDLEGG 1 – INKLUDERTE STUDIER: ADIPOSITAS HYPOVENTILASJONSSYNDROM

Forfatter År (ref) Land	Sammenligning	Midlere BMI [kg/m ²]	Tidligere CPAP-bruk	Midlere AHI [h ⁻¹]	Oppfølging	Utfall
Randomiserte kontrollerte studier med relevante sammenligningsgrupper						
Borel 2012 (21) Sveits	Gr1: No LTMV (n=18) Gr2: Bilevel LTMV (n=19)	40 40	Ingen tidligere CPAP-bruk	54 40	1 mnd	Søvn, lungefunksjon, blodgass
Piper 2008 (26) Australia	Gr1: CPAP (n=18) Gr2: Bilevel LTMV (n=18)	52 54	Pasienter med vedvarende hypoksemi (SpO ₂ <80% i >10 min) eller CO ₂ retensjon (>10 mmHg) tross CPAP ble ekskludert	22 13	3 mnd	Livskvalitet søvn blodgass
Observasjonsstudier med relevante sammenligningsgrupper eller relvante før versus etter data						
Berger 2001 (23) USA	Gr1: CPAP (n=11) Gr2: BiPAP (uten effekt av CPAP; n=12)	56	Pasienter uten tilfredsstillende effekt av CPAP ble allokert til gruppe 2	62 R=[9 – 167]	14 mnd R=[4 dager – 7 år]	Blodgass
Chouri- Pontarello 2007 (19) Frankrike	Følger pasienter før og etter oppstart med LTMV med ikke-invasiv tilslutning (n=15)	39	Uklart	62 SD=32	R=[5-7 dager]	Søvn blodgass lungefunksjon
Heinemann 2007 (21) Tyskland	Følger pasienter før og etter oppstart med LTMV med ikke-invasiv tilslutning (n=35)	46	Uklart	49,4 (71 % m/ OSA)	24 mnd	Lungefunksjon blodgass
Tabellen fortsetter						
Janssens 2003 (10) Sveits	Følger pasienter før og etter oppstart med ikke-invasiv LTMV i trykk- eller volumkontrollert modus (n=71)	42	Uklart	(70 % m/ OSA)	84 mnd	Hospitalisering blodgass

Tabellen fortsetter

Fortsettelse fra forrige side

Laub 2006 (11) Sverige	Følger pasienter før og etter oppstart med LTMV (n=76)	Uklart	Uklart	Uklart	6-24 mnd	Blodgass
Lucas-Ramos 2004 (27) Spania	Følger pasienter før og etter oppstart med ikke-invasiv LTMV (n=13)	42	Uklart	4,8 (OSA ekskludert)	24 mnd	Lungefunksjon blodgass
Masa 2001 (12) Spania	Følger to grupper med hhv adipositas hypoventilasjonssyndrom (n=22) og kyfoskoliose (n=14) etter oppstart med ikke-invasiv LTMV (trykk- eller volumkontrollert)	41	Uklart	< 20 (OSA ekskludert)	4 mnd	Lungefunksjon, blodgass, hospitalisering, søvn
Murphy 2012 (30) UK	Randomisert kontrollert studie av to LTMV teknikker: AVAPS (n=25) vs PS (n=25). Relevante før vs. etter data	50 52	LTMV startet i stabil fase (n=32) eller etter akutt forverring (n=18).	Uklart	3 mnd	Søvn, livskvalitet, blodgass, spirometri
Pérez de Llano 2005 (25) Spania	Følger pasienter før og etter oppstart med LTMV (n=15)	44	Uklart	87% med OSA og AHI>30	R=[12-105 mnd]	Tretthet lungefunksjon blodgass
Piper 1994 (18) Australia	Følger pasienter før og etter oppstart med LTMV (n=13)	48	Pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på CPAP	100% med OSA	7-18 dager	Blodgass
Priou 2010 (20) Frankrike	Følger pasienter (n=130) som er utskrevet fra sykehuset med LTMV	44	LTMV startet i stabil fase (n=92) eller på intensivavd. etter akutt forverring (n=38). Ingen tidligere CPAP-bruk	82,9 (SD=36,4) 94% med OSA og AHI>15	4,1 år i gj.snitt	Overlevelse tretthet blodgass
Storre 2006 (22) Tyskland	Sammenligner to ulike ventilerings teknikker (med og uten AVAPS) i et overkrysningsdesign (n=10). Relevante før vs. etter data	42	Ingen ventilert tidligere. Deltakere ekskludert hvis de responderte tilfredsstillende på CPAP	100% med OSA	6 uker	Livskvalitet Søvn blodgass
Tsolaki 2011 (13) Hellas	Følger pasienter (n=28) som er utskrevet fra sykehuset med LTMV	42	Pasienter som ikke responderte tilfredsstillende på CPAP	29 (SD=30)	24 mnd	Livskvalitet, søvn, blodgass
Windisch 2008 (13) Tyskland	Følger pasienter før og etter oppstart med LTMV (n=8).	40	Pasienter som ble ventilert før studiens oppstart ble ekskludert, også de som bare benyttet CPAP	Uklart	1 og 12 mnd	Livskvalitet, blodgass, lungefunksjon

R=range (laveste verdi – høyeste verdi), SD (standardavvik), OSA (obstruktivt søvnapné), AHI (apnea hypopnea index)

VEDLEGG 2 – INKLUDERTE STUDIER: BRYSTVEGGSLIDELSER

Forfatter År (ref) Land	Diagnoser	Populasjon			Sammenligning	LTMV-teknikk	Oppflg	Utfall
		Alder	PaCO ₂ (avg)	VC _{avg}				
Observasjonsstudier med relevante sammenligningsgrupper								
Buyse 2003 (29) Belgia	Kyfoskoliose (n=33)	Gj.snitt: 62 år	Gr1: 60 mmHg Gr2: 55 mmHg	32 % 40 %	Gr1: LTMV (n=18) Gr2: LTOT (n=15)	Ikke invasiv LTMV Trykk- eller volumkontrollert	Inntil 5 år	Overlevelse lungefunksjon blodgass
Gustafson 2006 (30) Sverige	Kyfoskoliose (n=244)	Gj.snitt: 62 år	Gr1: 57 mmHg Gr2: 52 mmHg	NA	Gr1: LTMV (n=100) Gr2: LTOT (n=144)	Stort sett nattlig ikke-invasiv LTMV 27 fikk også LTOT	Inntil 10 år	Overlevelse
Jäger 2008 (31) Sverige	Tuberk. sekv. (n=188)	Gj.snitt: 72 år	Gr1: 56 mmHg Gr2: 51 mmHg	34 % 39 %	Gr1: LTMV (n=100) Gr2: LTOT (n=144)	Stort sett nattlig ikke-invasiv LTMV	Inntil 10 år	Overlevelse
Chailleux 1996 (33) Frankrike	Kyfo (n=794) Tuber. sekv. (n=2347)	Gj.snitt 67 år	48 mmHg	51 %	Gr1: LTMV Gr2: LTOT	Ikke-invasiv og invasiv LTMV	Inntil 8 år	Overlevelse
Zaccaria 1993 (40) Italia	Kyfoskoliose (n=17)	Gj.snitt: 52 år	Gr1: 58 mmHg Gr2: 73 mmHg		Gr1: ikke-invasiv LTMV (n=9) Gr2: invasiv LTMV (n=8)	Nattlig ventilering, volumkontrollert LTMV med Monnal D	1 år	Blodgass
Observasjonsstudier med relevante før versus etter data								
Brooks [§] 2002 (14) Kanada	Kyfoskoliose (n=40)	Gj.snitt: 58 år	60 mmHg	27%	Før vs etter oppstart av LTMV	Nattlig ikke-invasiv ventilering Trykk- eller volumkontrollert modus	Inntil 8 år	Søvn Blodgass 6MWD
Budweiser 2006 (37) Tyskland	Kyfo. (n=32) Tub.sekv. (n=9) Andre (n=21)	Gj.snitt: 61 år	55 mmHg	38%	Før vs etter oppstart av LTMV	Nattlig ikke-invasiv ventilering, Onyx Plus, BiPAP, Twin Air	12 mnd	Lungefunksjon blodgass
Budweiser 2007 (38) Tyskland	Kyfo (n=50) Tub.sekv. (n=12) Andre (n=15)	Gj.snitt: 62 år	57 mmHg	39%	Før vs etter oppstart av LTMV	Ikke-invasiv ventilering Trykkkontrollert modus	Inntil 10 år	Lungefunksjon blodgass
Tabellen fortsetter								

Fortsettelse								
Dellborg 2008 (35) Sverige	Kyfoskol. (n=8) Tub.sekv. (n=13) Others (n=14)	Gj.snitt: 63 år	53 mmHg	1,2 L	Før vs etter oppstart av LTMV	Ikke-invasiv ventilering Trykk- eller volumkontrollert	9 mnd 8 år	Livskvalitet Søvn
Ellis 1988 (34) Australia	Kyfoskoliose (n=7)	Gj.snitt: 43 år	62 mmHg	0.97 L	Før vs etter oppstart av LTMV	CPAP eller ikke-invasiv LTMV i volumkontrollert modus	3 mnd	Lungefunksjon, blodgass
Jackson 1994 (39) UK	Torakoplastikk (n=38)	Gj.snitt: 63 år	59 mmHg	37%	Før vs etter oppstart av LTMV	Ikke-invasiv LTMV (Monnal-D) + 6 ventilert med undertrykk	Inntil 4 år	Lungefunksjon blodgass
Janssens [§] 2003 (10) Sveits	Kyfoskol. (n=19) Tub. sek. (n=23)	Gj.snitt: 60 år (k) 75 år (t)	49 mmHg 50 mmHg	FVC: 37% FVC: 40%	Før vs etter oppstart av LTMV	Ikke-invasiv LTMV Trykk- eller volumkontrollert	Inntil 7 år	Hospitalisering blodgass
Laub [§] 2006 (11) Sverige	Kyfoskol. (n=41) Tub. sek. (n=31)	Gj.snitt: 59 år (k); 72 år (t)	NA	NA	Før vs etter oppstart av LTMV	Nattlig ventilering	6-24 mnd	Blodgass
Leger 1992 (36) Frankrike	Kyfoskol. (n=61) Tub. sek. (n=42)	Gj.snitt: 56 år (k); 65 år (t)	51 mmHg 52 mmHg	FEV ₁ /FVC: 76% FEV ₁ /FVC: 60%	Før vs etter oppstart av LTMV	Nattlig ikke-invasiv LTMV Volumkontrollert modus	Inntil 4 år	Hospitalisering blodgass lungefunksjon
Marti 2010 (43) Spania	Kyfoskol. (n=61) Tub. sek. (n=49)	Gj.snitt: 66 år	56 mmHg	FVC: 32,4%	Før vs etter oppstart av LTMV	Ikke-invasiv LTMV Trykk- (15%) eller volumkontrollert (85%)	1 mnd	Blodgass
Nauffal/ Domenech [*] 2002/3 (15;16) Frankrike	Kyfoskoliose (n=35)	Gj.snitt: 56 år	57 mmHg	FVC: 42%	Før vs etter oppstart av LTMV	Nattlig ikke invasiv LTMV Trykkkontrollert modus	18 mnd	Hospitalisering livskvalitet lungefunksjon blodgass
Masa [§] 2001 (12) Spania	Kyfoskoliose (n=14)	Gj.snitt: 43 år	41 mmHg	FVC: 37%	Før vs etter oppstart av LTMV og sammenligning med OHS	Ikke-invasiv nattlig LTMV Trykk- eller volumkontrollert	4 mnd	Blodgass lungefunksjon
Struik 2011 (44) Nederland	Kyfoskol (n=6) Postpolio (n=5) Tub.sek. (n=1) Andre (n=1)	Gj.snitt 66 år	56 mmHg	FVC: 1,2 L	Før vs etter oppstart av LTMV	Ikke-invasiv LTMV Trykk eller volumkontrollert	3 mnd	Blodgass

Tabellen fortsetter

Tsolaki 2011 (13) Hellas	Kyfo (n=5) Tub. sek. (n=8) Andre (n=4)	Gj.snitt: 66 år	52 mmHg	FVC: 46%	Før vs etter oppstart av LTMV	Ikke-invasiv LTMV Trykkkontrollert modus	24 mnd	Livskvalitet, søvn, blodgass
Windisch ^{S*} 2008 (13) Tyskland	Kyfo. (n=20) Tub. sek. (n=7) Andre (n=2)	Gj.snitt: 63 år	52 mmHg	FVC: 39%	Før vs etter oppstart av LTMV	Ikke-invasiv LTMV, 37% m/ LTOT Trykk- eller volumkontrollert	12 mnd	Livskvalitet, blodgass, lungefunksjon
Tverrsnittsstudie/survey								
Markstrøm Sverige 2002 (47)	Kyfoskoliose (n=13)	NA	NA	NA	Gr1: ikke-invasiv LTMV (n=9) Gr2: invasiv LTMV (n=4)	NA	Ingen	Livskvalitet

*Også inkludert under nevro-muskulære lidelser ^Sogså inkludert under adipositas hypoventilasjon; **LTOT** (langtids oksygenterapi); **NA** (Data ikke tilgjengelig i artikkel) ; **FEV₁** (Forsert vitalkapasitet første sekund); **FVC** (Forsert vitalkapasitet); **6MWD** (Six Minutes Walk Distance); **PaCO₂** (Partialtrykk av karbondioksid i arterielt blod på dagtid) ; **VC** (Vitalkapasitet)

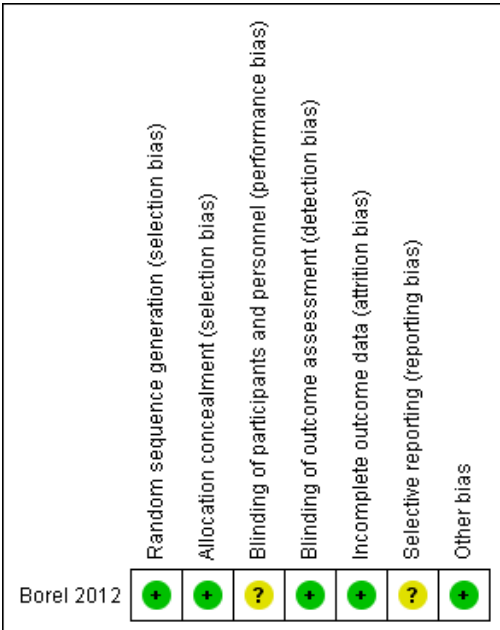
VEDLEGG 3 – KARAKTERISTIKA FOR INKLUDERTE STUDIER

Berger et al; Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep (2001)

Study description	Country	USA
	Aim	Quote: "... to examine the response of hypercapnia to treatment of the specific ventilator sleep disturbances"
	Design	Retropective case series
	Follow-up	4 days to 7 years
Intervention	Procedure	Quote: "Upper airway obstruction was treated by increasing CPAP to obliterate apnea, hypopnea, and FL. If there was O ₂ saturation of >90% with CPAP therapy, treatment was prescribed at the CPAP determined by the algorithm. If persistent O ₂ desaturation was noted despite adequate CPAP, nocturnal ventilation was initiated" In BiPAP group: mean IPAP=18 [12 to 25] and mean EPAP=8 [3 to 14] cmH ₂ O
	N total	23: LTMV (n=12) and CPAP (n=11)
	Loss	23 of 49 patients returned for follow-up: 5 of 23 patients were tracheotomised due to mask intolerance
	Population	
Population	Age	54 [28 to 73]
	Gender	13F / 10M
	BMI	56 [26 to 88]
	AHI	62 [9 to 167] (i.e. decrease in airflow to < 10% of the baseline for at least 10 s)
	Selection criteria	Obese patient with daytime somnolence and both chronic awake hypercapnia (i.e. awake PaCO ₂ > 45 mmHg) and a respiratory sleep disorder (i.e. either AHI > 15 or evidence for sustained hypoventilation during sleep)
Outcomes	Daytime arterial blood gases	
Results	Chronic hypercapnia was successfully treated in compliant patients (57 (6) mmHg at baseline vs 41 (4) mmHg post-treatment [p < 0.001]), with no effect among noncompliant patients (52 (6) vs 51 (3) mmHg).	
RoB	High risk of bias; Only before versus after comparisons are included in our review, comparisons known to be of high risk of bias due to the lack of simultaneous control. Moreover, the risk of bias is increased by the retrospective data collection and loss to follow-up (49 were contacted of which 23 met for re-evaluation).	

Borel et al; Non-invasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome (2012)

Study description	Country	Switzerland
	Aim	To compare the effect of 1 month with LTMV and lifestyle counseling on blood gas parameters, sleep quality, cardiovascular- and inflammatory parameters
	Design	Randomised controlled trial
	Follow-up	1 month
Intervention	Procedure	Group 1 (control): Lifestyle counseling (i.e. 1 hr educational session about the risk associated with obstructive sleep apnea (OSA) and obesity). Provided with dietary advice and recommended to increase their level of physical activity.
	N total	37: Control (n=18) and LTMV (n=19)
	Loss	Control: 1 withdrawal following episode of acute respiratory failure LTMV: 1 withdrawal
	Population	

Population	Age	Control: 54 (6) LTMV: 58 (11)
	Gender	Control: 10F / 7M LTMV: 10F/8M
	BMI	Control: 39.6 (4.5) LTMV: 39.6 (6.3)
	AHI	Control: 54.1 (45.6) LTMV: 39.6 (37.1)
	Selection criteria	Inclusion: 20 to 75 years, BMI>30 kg/m2 and PaCO2>45 mmHg on daytime blood gas assessment. Exclusion: FEV ₁ /FVC<70%, scoliosis, cardiac failure, or progressive neuromuscular disease
Outcomes	Sleep, daytime arterial blood gases, spirometry, cardiovascular parameters, inflammatory parameters, and vigilance.	
Results	NIV reduced daytime PaCO ₂ and AHI. Sleep architecture was restored.	
RoB	 <p>Borel 2012</p>	
	It is not likely that the lack of patient blinding will affect more objective outcomes such as ABG measurements and spirometry, but more likely to have an impact on sleep parameter	

Brooks et al; Long term follow-up of ventilated patients with thoracic restrictive or neuromuscular disease (2002)

Study description	Country	Canada
	Aim	Quote: "To evaluate the long term effects of home mechanical ventilation (HMV)"
	Design	Prospective case series
	Follow-up	1 to 8 years
Intervention	Procedure	Quote: "Ventilation was noninvasive in all subjects initially, but in four subjects, a tracheostomy had subsequently been required for airway protection (one due to a cerebral vascular accident, one due to a motor vehicle accident with multiple injuries and two due to failure of the noninvasive approach). Bilevel positive airway pressure (BiPAP) was used in 21 subjects, and volume cycled ventilation was used in 19 subjects. Three subjects changed from BiPAP to volume cycled ventilation during the study, and one subject changed from volume cycled ventilation to BiPAP. One subject received continuous ventilation (for more than 20 h/day), five received nighttime and some daytime ventilation (eg, during after-

		noon naps), and 34 received only nighttime ventilation.”
	N total	NMD (n=34), kyphoscoliosis (n=40)
	Loss	Two patients (5%) died from respiratory complications during the study.
Population	Age	NMD: Mean 44 (3) years KS: Mean 58 (2) years
	Gender	NMD: 13F / 21M KS: 22F / 18M
	Selection criteria	Quote: “Patients were accepted for home ventilation training provided that they were clinically stable, motivated to return to the community and had sufficient support to return home with HMV as part of their ongoing medical management”
Outcomes	Pulmonary function, nighttime gas exchange, daytime arterial blood gases, sleep architecture and functional exercise capacity	
Results	Quote: “HMV was associated with sustained, long term improvements in nighttime and daytime gas exchange in patients with TRD and NMD. Function exercise capacity increased in patients with TRD and in a subgroup of ambulatory patients with NMD. In patients with TRD, these improvements were maintained for up to 10 years after HMV was established.”	
RoB	High risk of bias, primarily due to the lack of a simultaneous control group.	

Budweiser et al; Impact of ventilation parameters and duration of ventilator use on non-invasive home ventilation in restrictive thoracic disorders (2006)

Study description	Country	Germany	
	Aim	Quote: “The impact of ventilation setting and the duration of ventilator use on changes in physiological and functional parameters has not yet been evaluated”	
	Design	Case series	
	Follow-up	Up to 12 months	
Intervention	Procedure	Quote: “NPPV was applied via standard commercial nasal or full face masks (Gold-Seal or Special nasal masks, Respironics Inc., Murrysville, Pa., USA, and NV Ultra Mirage nasal or full face masks, ResMed Inc., North Ryde, Australia) or individually manufactured masks. For patients with thoracic restrictive disorders, we routinely use the spontaneous-timed (assist-controlled) mode. After a phase of adaptation with low inspiratory support, we gradually increased ventilation to the patient’s comfort level, but targeting a tidal volume of at least 10 ml/kg and achieving a reduction in arterial carbon dioxide (PaCO ₂) of at least 10–15%. Oxygen is supplemented as required to achieve oxygen saturation of more than 90%, as proven by repeated saturation measurements.” Quote: “...29 patients were ventilated with Onyx Plus (Nellcor Puritan Bennett, Courtaboeuf, France), 8 patients with BIPAP Synchrony ST (Respironics Inc.) and 7 with Twin Air (Airox, Pau, France). At discharge, patients were advised to use NPPV during sleep for at least 6–8 h.” Quote: “All patients were ventilated in an assist-control mode with an average IPAP level of 21.1 ± 3.4 cm H ₂ O and an EPAP of 3.1 ± 2.3 cm H ₂ O. The mean respiratory frequency was 20.6 ± 3.9/min. NPPV was used on average 7.2 ± 2.8 h/day from discharge to 3 months.”	
	N total	N=62 (32 idiopathic, 5 post-poliomyelitis, 5 post-rachitis, 4 congenital and 2 following spondylitis tuberculosis, 9 post-tuberculosis sequelae, 3 fi brothorax and 2 Bechterew’s disease)	
	Loss	One died, one rejected treatment, 11 were excluded due to lung or airway infections, one loss to follow-up, and four excluded due to history of COPD. 44 patients completed the study period.	
	Population	Age	Mean 60.7 (10.5) years
		Gender	35F / 27M

Selection criteria	Quote: “The decision for initiation of NPPV in restrictive thoracic disorders was based on clinical symptoms like morning headache, fatigue, dyspnea and persistent hypercapnia (> 45 mmHg) after optimized medical treatment. In cases of merely mild hypercapnia, additional parameters like signs of cor pulmonale and lung function – vital capacity (VC) < 50% of predicted – were taken into consideration” Exclusion criteria: Other causes of chronic respiratory failure like slow or rapid progressive neuromuscular disorders, diaphragmatic paralysis, interstitial fibrosis, obesity hypoventilation, sleep apnea or chronic obstructive pulmonary disease or FEV ₁ /VC ≤ 60% of predicted
Outcomes	Pulmonary function, arterial blood gases
RoB	High risk of bias, primarily due to the lack of a simultaneous control group.

Budweiser et al; Predictors of long-term survival in patients with restrictive thoracic disorders and chronic respiratory failure undergoing non-invasive home ventilation (2007)

Study description	Country	Germany
	Aim	Quote: “The impact of ventilation setting and the duration of ventilator use on changes in physiological and functional parameters has not yet been evaluated”
	Design	Retrospective cohort
	Follow-up	10 year
Intervention	Procedure	Quote: “Non-invasive positive pressure ventilation was initiated by setting the ventilator in a pressure targeted, assist-controlled mode with low inspiratory pressure and respiratory frequency. After a period of adaptation, ventilation parameters were gradually changed to the patients' comfort and to achieve efficient passive ventilation. 18 Oxygen was added to maintain a saturation >90%. The effect of NPPV and oxygen supplementation was monitored by measurement of blood gases. In the majority of patients nasal masks were used; however, some patients required full face or individually adapted masks and/or a humidification system” Quote: “...58 patients (75.3%) were discharged from the hospital with NPPV and additional LTOT” Mean IPAP/EPAP=20.1/3.3 cmH ₂ O, used for average 6.7 h each day
	N total	N=77 (50 kyphoscoliosis, 12 sequelae of tuberculosis, 5 post-poliomyelitis, 4 sequelae of rickets, 3 fibrothorax, 2 pectus excavatum and 1 ankylosing spondylitis)
	Loss	None
	Population	Age
Population	Gender	35F / 27M
	Selection criteria	Quote: “The study cohort comprised patients with RTD and CHRF commenced on NPPV and then discharged from hospital between January 1996 and December 2005. Initiation of NPPV followed current guidelines, requiring clinical symptoms (morning headache, fatigue, dyspnoea) and PaCO ₂ ≥ 45 mm Hg. Patients with CHRF caused by disorders other than RTD, and patients ventilated via tracheostomy were excluded”
	Outcomes	Pulmonary function, arterial blood gases, prognostic survival variables
RoB	High risk of bias, primarily due to the lack of a simultaneous control group.	

Buyse et al.; Treatment of chronic respiratory failure in kyphoscoliosis: oxygen or ventilation? (2003)

Study Description	Country	Belgium	
	Aim	To determine whether LTMV or LTOT is superior	
	Design	Retrospective observational study	
	Follow-up	5 years	
	Intervention	Procedure	Quote: "In the nNIPPV group, oxygen supplement during the day was prescribed in the same way as in the LTO group. Nasal ventilation (using either a volume-cycled (Eole 3; Saime, Savigny-Le-Temple, France) or a pressure-cycled ventilator (O'nyx; Nellcor Puritan Bennet, Villers-les-Nancy, France)) was started under supervision of a pulmonologist. Oxygen supplement on the ventilator (1–4 L per min) was installed. The current authors pursued a nocturnal oxygen saturation >90% and an acute decrease in daytime PCO ₂ of ≥0.7 kPa (5 mmHg)."
		N total	33 (18 LTMV, 15 LTOT)
Loss		Retrospective	
Population	Age	Mean 61 yo in LTMV and 62 yo in the LTOT group	
	Gender	4M/14F (78% F) in LTMV and 5M/10F (67% F) in LTOT group	
	Selection criteria	Quote: "The first study group consisted of all patients who started LTO between September 1990 and March 2001: 15 patients (the LTO group). Since 1995 one of the pulmonologists was accustomed to noninvasive ventilation treatment: all 18 consecutive patients with kyphoscoliosis and chronic respiratory insufficiency who presented at their unit between March 1995 and March 2001 were treated with nNIPPV plus LTO and were included as the second study population (the nNIPPV group)."	
Outcomes	Survival, ABG, spirometry		
Results	Quote: "In the nNIPPV group the 1-yr survival was higher (100% versus 66%). nNIPPV patients demonstrated an improvement in PO ₂ (breathing air) +54%, PCO ₂ (breathing air) -21%, VC +47% and maximal static inspiratory mouth pressure +33%; these improvements were absent in the LTO group.		
RoB	High risk of bias; there are important differences between the groups at baseline not accounted for in the analysis, and the retrospective data collection do also increase the risk of bias. With regard to before versus after data we find that these are in high risk of bias due to the lack of a simultaneous control group.		

Chailleux et al.; Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation (1996)

Study Description	Country	France
	Aim	Quote: "To analyse predictors of survival for patients receiving home long-term oxygen therapy (LTOT) or prolonged mechanical ventilation (PMV) according to the cause of chronic respiratory insufficiency."
	Design	Register (ANTADIR database)
	Follow-up	8 years
	Procedure	NA
Intervention	N total	3141 (794 Kyphoscoliosis, 2347 tuberculosis seq.)
	Loss	NA
Population	Age	Mean 67 yo (64 in kyphoscoliosis group, 67 in tuberculosis seq.)
	Gender	1949M/1192F (350M/444F in kyphoscoliosis group, 1599M/748F in

	tuberculosis seq.)
Selection criteria	Precise prescription rules only for LTOT: PaO ₂ under room air < 55 mmHg
Outcomes	Survival
Results	Quote: "Taking account age, sex, and severity of disease by a Cox's model, prognosis appeared significantly better for patients with kyphoscoliosis treated by ventilation (invasive or noninvasive) compared with oxygen therapy. The influence of modalities does not reach significance for other causes of CRI"
RoB	Unclear risk of bias, data collection is retrospective. There are baseline differences between comparison groups being accounted for in the analysis, but there may be undetected differences between the groups that are not corrected for.

Chouri-Pontarollo et al; Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome (2007)

Study description	Country	France
	Aim	To measure the changes induced by LTMV on sleep abnormalities, sleepiness and more
	Design	Prospective case series
	Follow-up	5 to 7 days
Intervention	Procedure	Initiation of ventilation and adjustments was done in a pulmonary ward. LTMV settings: range IPAP= [12.2 to 22.4] and range EPAP=[6.1 to 12.2] cmH ₂ O
	N total	15
	Loss	none
Population	Age	55 (9)
	Gender	5F / 10M
	BMI	38.7 (6.1) , all with BMI > 32 kg/m ²
	AHI	62 (32) events per hour
	Selection criteria	Obese patient (BMI > 32 kg/m ²) with daytime hypoventilation (i.e. awake PaCO ₂ > 45 mmHg) in absence of other known causes of chronic hypoventilation.
Outcomes	Polysomnography, sleepiness (Epworth sleepiness scale and OSLEP test), arterial blood gases, spirometry	
Results	By the use of LTMV, diurnal blood gas levels and sleepiness were improved, and REM sleep hypoventilation suppresses.	
RoB	High risk of bias, primarily due to the lack of a simultaneous control group.	

Dellborg et al; Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life in patients with chronic alveolar hypoventilation: a prospective study (2008)

Study description	Country	Sweden
	Aim	To assess the effect of LTMV on quality of life
	Design	Prospective case series
	Follow-up	9 months (n=35) and 8 years (n=11)
Intervention	Procedure	Non-invasive LTMV by using volume preset (n=26) or pressure preset (n=9) ventilators.
	N total	44 of which 35 remaining at follow-up (kyphoscolioses=8, tub. Sequelea=13,

		previous polio=12, others=2)
	Loss	9 before 9- months follow-up (died=3, stopped LTMV prematurely=5, Alzheimer=1) 33 before 8 year follow-up (died=22, 2 stopped LTMV early, 4 declined, 5 never asked)
Population	Age	63 R=[37 to 78] all patients
	Gender	20F / 15M
	Selection criteria	i) alveolar hypoventilation (repeated daytime arterial PaCO ₂ ≥ 6.2 kPa) resulting from previous polio, scoliosis, sequelae of pulmonary tuberculosis (TB) or neuromuscular disorders ii) stable clinical condition, i.e. no signs of infections, exacerbations of obstructive pulmonary disease or cardiac failure for 3 weeks prior to baseline investigation iii) presumed ability to manage home mechanical ventilation.
Outcomes	QoL (SIP, MACL, Global QL), HADS, ABG, lung function. Some outcomes are only reported for the pooled population.	
Results	Quote: “After 9 months of NPPV, improvements were seen primarily not only in sleep-related domains, but also in emotional behaviour, ambulation and sleep/rest functioning as measured with the Sickness Impact Profile (SIP). Improvements in sleep-related symptoms were related to effectiveness in ventilation, evaluated by morning PaCO ₂ , and remained by 8 years. Mental well-being was stable over time, while emotional distress improved by 8 years. Satisfaction with treatment was high in spite of frequent side effects.”	
RoB	High risk of bias due to lack of control group and the fact that a number of elective (premature) drop-outs not accounted for in the analysis.	

Ellis et al.; Noninvasive ventilatory support during sleep improves respiratory failure in kyphoscoliosis (1988)

Study Description	Country	Australia
	Aim	To investigate the effect on daytime respiratory function and quality of sleep, of providing adequate ventilation either by intermittent positive pressure ventilation (IPPV) or by continuous positive airways pressure (CPAP)
	Design	Prospective observational study (case series)
	Follow-up	3 months
	Procedure	2 patients used nasal CPAP and five nasal IPPV (volume cycled)
Intervention	N total	7
	Loss	No loss to follow-up
Population	Age	Mean 43 yo (15 to 63)
	Gender	5M/2F
	Selection criteria	NA
Outcomes	Arterial blood values, polysomnography, spirometry	
Results	CPAP or IPAP was shown to maintain nocturnal ventilation in patients with nocturnal respiratory failure, and to improve clinical measurements of respiratory function and quality of sleep.”	
RoB	High risk of bias for all reported outcomes, primarily due to the lack of a simultaneous control group.	

Gustafson et al.; Survival of patients with kyphoscoliosis receiving mechanical ventilation or oxygen at home (2006)

Study Description	Country	Sweden	
	Aim	Quote: "We aimed to study the effect on survival with regard to HMV or LTOT alone in patients with respiratory insufficiency due to kyphoscoliosis"	
	Design	Register study	
	Follow-up	12 and 24 month	
	Intervention	Procedure	Quote: "One hundred patients received HMV, and 27 of them also received supplementary oxygen therapy. Three patients were ventilated via tracheostomy, and the rest by nasal or oronasal masks. Mechanical ventilation was prescribed during sleep (<i>ie</i> , for < 8 h) to 75% of the patients and for > 12 h to only 2% of patients." In comparison group LTOT was prescribed for 16 to 24 h per day
		N total	244
		Loss	No loss to follow-up
Population	Age	Mean 62.4 yo in LTMV and 73.5 yo in the LTOT group	
	Gender	32M/68F (68% F) in LTMV and 45M/99F (69% F) in LTOT group	
	Selection criteria	Inclusion: All Swedish men and women with respiratory failure due to nonparalytic kyphoscoliosis (<i>ie</i> , scoliosis not related to neuromuscular disorders) who commenced long-term oxygen therapy (LTOT) or HMV from January 1, 1996, to December 31, 2004, were eligible for inclusion in the study.	
Outcomes	Survival		
Results	Quote: "Patients treated with HMV experienced better survival, even when adjusting for age, gender, concomitant respiratory diseases, and blood gas levels, with a hazard ratio of 0.30 (95% confidence interval, 0.18 to 0.51)."		
Comments	Concomitant respiratory disease for 33 % in HMV and 65 % in LTOT group		
RoB	Unclear risk of bias, data collection is retrospective, and the authors anticipate that about 85 to 95 of patients to whom LTOT or LTMV was prescribed were included. There are baseline differences between comparison groups being accounted for in the analysis, but there may be undetected differences between the groups that are not corrected for.		

Heinemann et al.; non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome (2007)

Study Description	Country	Germany
	Aim	Quote: "Our objective was to study the long-term effects of non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) on lung function and gas exchange in patients with the obesity hypoventilation syndrome (OHS)."
	Design	Prospective observational study (case series)
Intervention	Follow-up	12 and 24 month
	Procedure	NPPV was routinely applied via commercial nasal or full-face masks NPPV was usually started in the pressure support mode; after a phase of adaptation it was switched to a pressure-cycled assist-control mode. EPAP was set to overcome upper airway obstruction, IPAP was gradually increased to augment ventilation, targeting a normalization of $PaCO_2$. Oxygen was supplemented to achieve oxygen saturation >90% only when necessary after an increase in effective inspiratory pressure (IPAP-EPAP) as far as tolerated by the patient. Mean IPAP was 24 ± 3 cm H ₂ O, mean EPAP was 6 ± 2 cm H ₂ O, preset mean respiratory frequency was 18.8 ± 3.7 /min. Additional long-term oxygen therapy was

		initiated in 20 patients (57%), mean oxygen flow 1.07±1.09 l/min.
	N total	35
	Loss	3 at 12 months follow-up and 5 at 24 months follow-up
Population	Age	Mean 55.8 yo
	Gender	23M/12F
	BMI	Mean 45.9 (8.8) kg/m ²
	OSAS/AHI	The cut-off point for diagnosing obstructive sleep <i>apnea</i> was set at an apnea-hypopnea-index (AHI) ≥ 20/h. In 22 patients (71% of the patients with PSG), OHS was associated with significant obstructive sleep apnea. In 9 patients (29%) pure OHS without concomitant obstructive sleep apnea was found.
	Selection criteria	Inclusion: Obesity-hypoventilation syndrome with BMI > 30 kg/m ² , daytime hypercapnia while breathing room air (PaCO ₂ >6.0kPa), clinical symptoms of chronic ventilatory insufficiency. Exclusion: clinical signs of acute respiratory airway infection, acute hypercapnic decompensation, respiratory acidosis (pH<7.35) or left ventricular decompensation, patients with tracheostomy and patients who were switched from invasive ventilation to NPPV after acute hypercapnic respiratory failure
Outcomes	ABG, spirometry	
Results	After 12 and 24 months of NPPV hypercapnia was persistently normalized and hypoxemia was markedly improved while no changes in calculated alveolar-arterial oxygen difference occurred. Vital capacity (VC) and expiratory reserve volume (ERV) significantly increased after 12 and 24 months NPPV compared to the baseline values, though BMI was only slightly reduced. The 2-year survival rate was 91% with three patients (9%) discontinuing NPPV during the study period.	
RoB	High risk of bias for all reported outcomes, primarily due to the lack of a relevant control group.	

Jackson et al.; Long term non-invasive domiciliary assisted ventilation for respiratory failure following thoracoplasty (1994)

Study Description	Country	UK
	Aim	To assess the value of LTMV for patients with respiratory failure who have had thoracoplasty for tuberculosis
	Design	Retrospective observational study (case series)
	Follow-up	6 weeks, 6 months, 1 year, 2 year, 3 year, and 4 year
	Procedure	Six of 19 patients initially established on cuirass ventilation changed to NIPPV, and 13 were initially established on NIPPV (Monnal-D ventilator).
Intervention	N total	32
	Loss	
Population	Age	Mean age at the time of thoracoplasty 26 yo (15 to 46), and mean interval between thoracoplasty and start of LTMV was 36.6 years (20 to 46)
	Gender	36M/49F (58% F) in LTMV and 47M/56F (54% F) in LTOT group
	Selection criteria	Quote: “The indications for assisted ventilation included chronic stable but symptomatic ventilatory failure, evidence of progressively deteriorating ventilatory failure, and severe ventilatory failure during an apparently mild episode of upper or lower respiratory tract infection. The patients were receiving appropriate non-ventilatory management of their respiratory failure before starting long term domiciliary assisted ventilation.”
Outcomes	Arterial blood gas values, spirometry,	
Results	Quote: “The arterial pO ₂ , pCO ₂ , mean nocturnal oxygen saturation, vital capacity, and maximal inspiratory and expiratory pressures had all improved at the time of the initial	

	posttreatment assessment (mean 12 days after starting treatment), but no subsequent improvements were seen after up to 48 months of follow up.”
RoB	High risk of bias in all outcomes mainly due to lack of control group, possible co-interventions and loss to follow up.

Jäger et al.; Increased survival with mechanical ventilation in posttuberculosis patients with the combination of respiratory failure and chest wall deformity (2008)

Study Description	Country	Sweden
	Aim	Quote: “We aimed to study which treatment mode is associated with the best survival in patients with the combination of respiratory failure and chest wall deformity from tuberculosis.”
	Design	Prospective observational study
	Follow-up	10 years
Intervention	Procedure	Quote: “Only two patients received ventilation initially via tracheostomy, and the rest were treated using nasal or oronasal masks. Mechanical ventilation was prescribed for < 8 h/d to 84% of the patients and to the remainder for 8 to 12 h/d.” In comparison group LTOT was prescribed for 16 to 24 h per day
	N total	188 (85 LTMV, 103 LTOT)
	Loss	No loss to follow-up
Population	Age	Mean 72 yo in LTMV and 77 yo in the LTOT group
	Gender	36M/49F (58% F) in LTMV and 47M/56F (54% F) in LTOT group
	Selection criteria	Swedish men and women with the combination of respiratory failure and chest wall deformity from tuberculosis who commenced home mechanical ventilation or long-term oxygen therapy from January 1, 1996, to December 31, 2004, were eligible. They were included prospectively in a nationwide register (Swedevox), which covers approximately 90% of Swedish patients starting home mechanical ventilation and long term oxygen therapy.
Outcomes	Survival	
Results	Quote: “Mechanical ventilation was associated with a significantly better survival than oxygen therapy alone, even after adjustments for age, gender, concomitant respiratory disease, blood gas tensions, and vital capacity, with an adjusted hazard risk of death of 0.35 (95% confidence interval, 0.17 to 0.70)	
Comments	15 of these patients in the LTMV group did also receive supplemental oxygen therapy, 56 % in LTOT group and 36 % in LTMV group had concomitant respiratory disease.	
RoB	Unclear risk of bias, data collection is retrospective, and the authors anticipate that about 85 to 95 of patients to whom LTOT or LTMV was prescribed were included. There are baseline differences between comparison groups being accounted for in the analysis, but there may be undetected differences between the groups that are not corrected for.	

Janssens; Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: A 7-year prospective study in the Geneva Lake Area (2003)

Study Description	Country	Switzerland
	Aim	To describe a 7-year follow-up (1992 to 2000) of patients who were treated by home nasal positive-pressure ventilation (NPPV) for chronic hypercapnic respiratory failure.
	Design	Case series (prospective)
	Follow-up	7 years
Procedure	Between 1992 and 2000, there was a progressive shift in the choice of ventila-	

Intervention		tors. In 1992, all patients were equipped with volume-cycled ventilators (PLV 100; PV 501; Dräger EV 800). In 1993, bilevel pressure-cycled ventilators became available and were, as of 1994, the most frequently prescribed home ventilators. Over the whole study period, 62% of patients studied were treated with bilevel pressure-cycled ventilators (BiPAP S or ST; VPAP II and II/ST; PV101 or 102; Breas; or Moritz; MAP). Mean IPAP/EPAP in adipositas hypoventilation group: 18/7 cm H2O Mean IPAP/EPAP in kyphoscoliosis group: 17/3 cm H2O
	N total	211 (12=PPS; 19=KYPH, 28=NMD, 23=TB, 71=OHS, 58=COPD)
	Loss	NA
Population	Age	Mean 67 (PPS), 60 (KYPH), 47 (NMD), 75 (TB), 64 (OHS)
	Gender	NA
	BMI	Mean 42 (10) kg/m2 (OHS)
	OSAS	Fifty OHS patients (70%) had a presumptive diagnosis of associated obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)
	Selection criteria	Quote: "Patients were started on NPPV therapy either after an acute episode of hypercapnic respiratory failure or electively, due to the progression of alveolar hypoventilation. The decision to implement NPPV therapy for all patients included in this study was subjected to approval by a panel of experts from the Swiss Pulmonary League." The OHS group included 71 patients, all of whom had experienced at least one episode of severe hypercapnic respiratory failure, were markedly obese with daytime hypercapnia even while receiving long-term treatment with NPPV (Table 2). Patients with tracheostomies were not included.
Outcomes	ABG, hospitalization, lung function	
Results	Quote: "Patients with OHS, NM, and KYPH had the highest probability of pursuing NPPV, while patients with COPD had the lowest values. Overall, the compliance rate was high (non-compliance rate, 15%). As of 1994, COPD and OHS became the most frequent indications for NPPV, increasing regularly, while other indications remained stable. The use of pressure-cycled ventilators progressively replaced that of volume-cycled ventilators in most indications. Hospitalization rates decreased in all groups after initiating NPPV, when compared with the year before NPPV, for up to 2 years in COPD patients, and 5 years in non-COPD patients."	
RoB	High risk of bias for all reported outcomes, primarily due to the lack of a relevant control group.	

Laub and Midgren; The effects of nocturnal home mechanical ventilation on daytime blood gas disturbances (2006)

Study Description	Country	Sweden
	Aim	Quote:"In chronic alveolar hypoventilation, previous studies of selected patient groups have shown that nocturnal home mechanical ventilation (HMV) may result in improvements in chronic blood gas disturbances during daytime spontaneous breathing. We wished to examine the effects of this treatment in a large sample of non.-selected patients prospectively followed up in a national multicentric register"
Intervention	Design	Case series
	Follow-up	Mean 13,2 months
	Procedure	Nocturnal home mechanical ventilation
	N total	288 (36=polio; 20=Pulm; 58=NMD; 76=OHS; 41=Kyph; 31=TBC)
	Loss	NA
Population	Age	Mean 59 yo (67=polio; 59=Pulm; 47=NMD; 59=OHS; 59=Kyph; 72=TBC)
	Gender	NA

	BMI	NA
	Selection criteria	The patients selected for this study are those who started elective nocturnal ventilatory support after 1 January 1996, and were ventilated < 12 h per day and had sufficient reported baseline data on blood gases (spontaneous breathing, room air) and lung function (n = 741 patients).
Outcomes	ABG	
Results	Quote: "In 288 patients starting nocturnal HMV electively we found significant improvements in daytime blood gases after 6-24 months. There were no changes in vital capacity or calculated alveolo-arterial gradient.	
RoB	High risk of bias, primarily due to the lack of a relevant control group, but also because follow-up data is only reported from a small fraction (n=288) of the patients with sufficiently reported baseline data on blood gases (n=741).	

Leger et al.; Chest wall deformities due to idiopathic kyphoscoliosis or sequelae of tuberculosis (1992)

Study Description	Country	France
	Aim	To report long term results of use of non-invasive LTMV
	Design	Case series
	Follow-up	6 to 60 months
Intervention	Procedure	Quote: "...volume-cycled ventilator operating in control or assistcontrol mode. Tidal volume was calculated to provide 15-20 ml/kg body weight. Adjustments of volume, rate, inspiratory/expiratory ratio (I/E) and functional inspiratory oxygen (FiO2) were made, as necessary, to obtain comfort and to maintain nocturnal SaO2 >90% for more than 90% of the night and arterial carbon dioxide tension (PaCO2) < 45 mmHg. Delelmination of the settings and instruction in using NIPPV were made in hospital during a period of 4-7 days."
	N total	103 (61=Kyph; 42=TB)
	Loss	8 (1 year), 35 (2 year), 60 (3 years), and 84 (4 years)
Population	Age	Mean 59.7 yo (56=Kyph; 65=TB)
	Gender	49M/54F
	Selection criteria	Quote: "The decision to initiate NIPPY WRS made after a review of the patient's history, including prior and current symptoms, response to treatment, pulmonary function tests (PFT), arterial blood gases (ABO) on room air at rest and during exercise, nocturnal arterial oxygen saturation (SaO2), cardiac function, number of episodes of acute respiratory failure (ARF) and number of hospital days. Prior values were considered when obtained in steady-state during the year before starting NIPPY."
Outcomes	Hospitalization, quality of life, blood gas values, spirometry	
Results	Quote: "The two groups demonstrated a statistically significant increase in PaO2, decrease in PaCO2, and decrease in numbers of hospital days during the first year. These improvements remained stable during the follow-up. No significant modification of lung volumes was observed. The quality of life was considered better by 70% in spite of constant minor side-effects."	
RoB	High risk of bias in all outcomes mainly due to lack of control group, possible co-interventions and loss to follow up.	

Lucas-Ramos et al; Benefits at 1 year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome (2004)

Study Description	Country	Spain
	Aim	Quote: "Patients with the obesity-hypoventilation syndrome (OHS) benefit from non-invasive ventilatory support. We assessed the long-term physiopathological response to 12-months of nocturnal ventilatory assistance at home with bi-level positive airway pressure (BiPAP) via nasal mask in patients with this disease."
Intervention	Design	Case series (non-consecutive)
	Follow-up	12 months
	Procedure	Quote: "...non-invasive ventilatory assistance with BiPAP (Respironics Inc., Murrysville, PA, USA) via nasal mask was used. Initial setting of 16cm H ₂ O inspiratory positive airway pressure (IPAP) was then adjusted to improve PaCO ₂ taking into account the optimal comfort for the patient. Expiratory positive airway pressure (EPAP) was set at 5 cm H ₂ O in all patients. Nine patients received supplemental oxygen therapy; oxygen delivery was adjusted to obtain SaO ₂ greater than 90%." Mean IPAP/EPAP=19/5 cm H ₂ O
	N total	13
	Loss	NA
Population	Age	Mean 61.9 yo
	Gender	5M/8F
	BMI	Mean 42.2 (7.8) kg/m ²
	AHI	Mean 4.8 per hour (2 to 9)
	Selection criteria	Inclusion: BMI > 30 kg/m ² and PaCO ₂ at rest > 6.67 kPa and/or nocturnal hypercapnia defined as PaCO ₂ >6.67kPa in the presence of arterial oxygen saturation (SaO ₂)<90% (digital pulse oximetry) during more than 30% of the night, together with history of at least one episode of respiratory failure that required inpatient care. Exclusion: bronchiectasis, fibrosis of the pleural space (fibrothorax), obstructive sleep apnoea syndrome, neuromuscular disease and chronic obstructive pulmonary disease
Outcomes	Arterial blood gases, nocturnal digital pulse oximetry, spirometry, body plethysmography, maximum muscular respiratory pressures and ventilatory pattern with measurement of occlusion pressure	
Results	Quote: "After 12 months of non-invasive mechanical ventilation, there were significant (<i>P</i> <0.05) reductions of arterial carbon dioxide tension (PaCO ₂) and increases in arterial oxygen tension, forced vital capacity and ventilatory response to hypercapnia"	
RoB	High risk of bias for all reported outcomes, primarily due to the lack of a relevant control group and because the application of selection criteria are unclear (13 non-consecutive patients).	

Markström et al; Quality of life evaluation of patients with neuromuscular and skeletal diseases treated with non-invasive and invasive home mechanical ventilation (2002)

Study Description	Country	Sweden
	Aim	Quote: "... to assess the QoL of patients with neuromuscular disorders and skeletal deformities (ie, restrictive lung disease) receiving HMV"
	Design	Survey
	Follow-up	No follow up

Intervention	Procedure	Non-invasive LTMV using nasal mask, but ventilation procedures are not explained
	N total	62: Postpolio (n=33), neuromuscular disorders (n=16), <u>kyphoscoliosis (n=13)</u> and others (n=29)
	Loss	120 invited to participate; 91 (76%) returned the three questionnaires
Population	Age	Mean 58.8 for all groups combined
	Gender	40M/51F for all groups combined
	Selection criteria	Patient in need of respiratory support treated in ambulatory care settings in the county of Stockholm
Outcomes	QoL: Sickness impact profile (<5 %=no clinical dysfunction, >10 indicates functional disability), Health Index, and Sense of Coherence	
Results	Patient with tracheostomy scored better on the health index than patients on non-invasive LTMV.	
RoB	High risk of bias particularly because characteristics of patients in the different comparison groups are not stated in the article. Consequently, we do not know whether there are important baseline differences or confounders that should have been adjusted for in the analysis.	

Marti et al; Predictors of mortality in chest wall disease treated with noninvasive home mechanical ventilation (2010)

Study Description	Country	Spain
	Aim	Quote: "... analyze the variables associated with mortality in a cohort of chest wall disease patients with chronic respiratory failure undergoing long-term follow-up after starting treatment with NIHMV"
	Design	Prospective observational study (case series)
Intervention	Follow-up	1 month (ABG), 5-year (mortality)
	Procedure	Quote: "Ninety-three patients (84.5%) were treated with volume-cycled ventilators and 17 (15.5%) with pressure-cycled ventilators. Assist-control mode was used in 59 patients (53.6%), and control mode in the remaining 51 (46.4%). In order to overcome oral leaks, a chin strap was prescribed in 4 patients (3.6%). Twenty-four patients (21.8%) needed oxygen coupled to the ventilator."
	N total	110: tuberculosis sequelea (n=61) and kyphoscoliosis (n=49)
	Loss	34 patients died during follow-up, no other drop-outs
	Selection criteria	Stable patients with chronic hypercapnia (PaCO ₂ >45 mmHg), patients admitted due to acute hypercapnic respiratory failure requiring noninvasive mechanical ventilation, and patients with oxygen saturation <90% during ≥30% of the night. Exclusion: hypoventilation due to other respiratory diseases (neuromuscular, chronic obstructive pulmonary disease, and obesity-hypoventilation syndrome), tracheostomy for airway access and discontinuation of NIHMV due to noncompliance.
Outcomes	ABG, mortality (looking for predictor of mortality)	
Results	Improved PaCO ₂ following one month of LTMV. Maintained PaCO ₂ ≥50 mmHg at 1 month after starting LTMV and the presence of comorbid conditions are risk factors for mortality in patients with chest wall disease.	
RoB	High risk of bias for all reported outcomes, primarily due to the lack of an appropriate control group.	

Masa et al; The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation (2001)

Study Description	Country	Spain
	Aim	Quote:” To assess the effectiveness of nasal noninvasive mechanical ventilation (NIMV) in patients with obesity hypoventilation syndrome (OHS)”
	Design	Case series (non-consecutive)
	Follow-up	4 months
	Procedure	Quote: “A in-hospital adaptation period for NIMV adjustment lasted from 3 to 7 days. Patients were treated initially with a volume cycled ventilator (Monal DCC; Taema; Paris, France), but in the patients who manifested poor tolerance to this system, we subsequently changed over to a bilevel pressure device (Onix Plus; Mallinckrodt SEFAM; Nancy, France). Five patients in the OHS group (23%) and one patient in the kyphoscoliotic group (7%) were treated with the bilevel device. An interface commercially available nasal mask (Modular Mask Sullivan; Resmed Limited; North Ryde, Australia) was used in all the patients.”
	N total	36: OHS (n=22) and kyphoscoliosis (n=14)
	Loss	38 were included initially, but two refused treatment
Intervention	Age	Mean 61 yo in OHS group and 43 in kyphoscoliosis group
	Gender	6M/18F in OHS group and 7M/7F in kyphoscoliosis group
	BMI	Mean 40.8 (8) kg/m ²
	OSAS/AHI	AHI obtained from a complete polysomnographic study was < 20 events per hour for all included participants. Sleep studies using a commercially available system were obtained at baseline to screen out patients with significant sleep apnea syndrome (AHI > 20)
	Selection criteria	Inclusion OHS: BMI > 33, failure of dietetic treatment to induce weight loss with persistence of hypercapnic respiratory failure (Pco ₂ > 47 mm Hg) for at least 3 months before NIMV treatment, and refusal of surgical treatment of obesity based either on clinical criteria or by the patients themselves. Inclusion for kyphoscoliosis: scoliosis angle (Cobb)> 90° and hypercapnic respiratory failure (Pco ₂ > 47 mm Hg). Exclusion: FEV ₁ /FVC < 0.65 or if the apnea/hypopnea index (AHI) obtained from a complete polysomnographic study was > 20 events per hour.
Outcomes	Presence of morning headaches, morning drowsiness, sleepiness, dyspnea, leg edema, spirometry, ABG, polysomnography	
Results	Quote: “After 12 months of non-invasive mechanical ventilation, there were significant (<i>P</i> <0.05) reductions of arterial carbon dioxide tension (PaCO ₂) and increases in arterial oxygen tension, forced vital capacity and ventilatory response to hypercapnia”	
RoB	High risk of bias for all reported outcomes, primarily due to the lack of an appropriate control group.	

Murphy et al; Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomized controlled trial (2012)

Study Description	Country	UK
	Aim	To test the relative effectiveness of two LTMV procedures (Average volume assured pressure support and pressure support) for obesity hypoventilation syndrome
	Design	Randomised controlled trial (parallel arms)
	Follow-up	3 months
Procedure	All patients ventilated by BiPAP synchrony device. For participants in the fixed PS group, mean IPAP=25 (3) cmH ₂ O. In AVAPS group, mean Vte=657 (96) ml. Mean EPAP=10 (2) and 9 (1) cmH ₂ O, respectively	

Intervention	N total	50: AVAPS (n=25) and PS (n=25)
	Loss	1 in each group withdrew, and one in each group did not attende follow-up
Population	Age	AVAPS: mean 53 (9) PS: mean 56 (11)
	Gender	AVAPS: 12M/13F PS: 11M/14F
	BMI	AVAPS mean 50 (8) kg/m ² PS: mean 52 (8) kg/m ²
	OSAS/AHI	
	Selection criteria	Quote: “Study inclusion criteria were body mass index >40 kg/m ² ; daytime stable respiratory failure with PaCO ₂ >6 kPa and pH >7.35; absence of another identifiable cause of hypoventilation; ratio of forced expiratory volume in 1 s (FEV ₁) to forced vital capacity (FVC) >0.70; and FVC <70% predicted. The exclusion criterion was an inability to provide written informed consent.”
Outcomes	QoL (SRI), sleepiness (ESS), spirometry, ABG, actigraphy	
Results	Improvement in both groups when compared to baseline, but no important differences between the two ventilation modes.	
RoB	We only extract before versus after data for the purpose of this review, and for these data the risk of bias is high.	

Nauffal et al; Noninvasive positive pressure home ventilation in restrictive disorders: outcome and impact on health-related quality of life (2002)

Study Description	Country	Spain
	Aim	Quote: “To investigate the long-term effects of NIPPV upon dyspnea, HRQL, lung function and hospitalization rate in 35 patients with kyphoscoliosis and 27 individuals with several neuromuscular disorder's”
	Design	Prospective case series / cohort
Intervention	Follow-up	3-18 months
	Procedure	Quote: “patients were instructed to use the ventilator at night during a mean of 7 h using a commercial nasal mask (Sullivan's or Adams Ii) and a bilevel pressure ventilation system (DP90-". Taema" Paris, France) with a minimum inspiratory and expira-tory positive airway pressures of 10 and 4 cm H ₂ O, respectively. Both inspiratory and expiratory pressures were adjusted to maximize the change of arterial blood gases. Nonetheless, oxygen supplementation (2l/min) was indicated when PaO ₂ was below 55 mmHg before NIPPV.”
	N total	62 (35 with KS and 27 with NMD)
	Loss	2 in NMD group, 6 in KS group
Population	Age	NMD: mean 43 KS: mean 56 years
	Gender	NMD 5F / 15M KS: 14F/21M
	Selection criteria	Quote: “NIPPV was indicated if the patient showed dyspnea or morning headache plus at least one of the following features: forced vital capacity (FVC) <50% of predicted. MIP < 60 em H ₂ O. SaO ₂ <88% for 5 consecutive minutes during nocturnal monitoring or PaCO ₂ >45 mm Hg.”
Outcomes	Arterial blood gases, nocturnal pulse-oximetry, lung function, dyspnea and HRQL were assessed at 3, 6, 9, 12 and 18 months after the onset of home ventilation	
Results	Quote: “NIPPV had a higher impact on arterial blood gases, dyspnea and health-related quality of life in patients with kyphoscoliosis than in those with neuromuscular disorders; (b) most clinical and functional changes persisted at long term and (c) a significant decrease in the hospitalization rate after NIPPV occurred in both groups.”	
RoB	High risk of bias for all reported outcomes, primarily due to the lack of an appropriate control group.	

Perez de Llano et al; Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome (2005)

Study Description	Country	Spain
	Aim	To assess the effectiveness of LTMV in patients with OHS
	Design	Retrospective case series
	Follow-up	In average 50 months (inclusion criteria > 12 months follow-up)
	Procedure	Patients were initiated with bilevel pressure devices, but some were subsequently changed to volume-cycled ventilators due to insufficient response or poor tolerance. All patients used nasal masks. Pressures titrated from 10/6 cmH ₂ O and reached average values 18 [range 12 to 30] and 9 [range 5 to 13] respectively. O ₂ administered as needed (until arterial SaO ₂ ≥90%)
	N total	54
	Loss	
Intervention		
Population	Age	Mean 54 (13) years
	Gender	36M/18F
	BMI	Mean 44 (9) kg/m ²
	OSAS/AHI	47 (87%) of the patients had OSAS with mean AHI of 43.3 (25.6) events per hour.
	Selection criteria	BMI > 30 kg/m ² , hypercapnic respiratory failure (PaCO ₂ ≥ 50; PaO ₂ <60 mmHg), FEV ₁ /FVC ratio ≥ 70% and absence of other disorder possibly explaining gas-exchange impairment. Authors only included patients with follow-up period > 12 months. LTMV was started electively in 20 patients and following episodes of acute respiratory failure in the remaining 34 patients
Outcomes	Sleepiness, dyspnea, ABG, spirometry, polysomnography	
Results	Quote: “After 12 months of non-invasive mechanical ventilation, there were significant (<i>P</i> <0.05) reductions of arterial carbon dioxide tension (PaCO ₂) and increases in arterial oxygen tension, forced vital capacity and ventilatory response to hypercapnia”	
RoB	High risk of bias for all reported outcomes, primarily due to the lack of an appropriate control group and because data collection was retrospective.	

Piper et al; Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation (2008)

Study Description	Country	Australia
	Aim	Quote: “The aim of this study was to determine if one form of positive pressure is superior to the other in improving daytime respiratory failure.”
	Study design	Randomised controlled trial
Intervention	Follow-up	3 months
	Procedure	During the bilevel titration, the EPAP was commenced at 2cmH ₂ O below the pressure needed to abolish obstructive events during the CPAP titration or at 5cmH ₂ O, whichever was higher. The EPAP was then increased in 1cmH ₂ O increments if inspiratory efforts did not consistently trigger IPAP. The IPAP was initially set 4cmH ₂ O higher than EPAP, and then increased to eliminate hypopneas and improve saturation.
	N total	36
	Loss	None
Population	Age	CPAP group: 52 years Bilevel ventilation support: 47 years
	Gender	CPAP group: 14M/4F BiPAP: 9M/9F

	BMI	CPAP group: Mean 52 (7) kg/m ² BiPAP: 54 (9) kg/m ²
	OSA/AHI	CPAP group: Mean AHI=22 (29) events/h BiPAP group: Mean AHI=13 (12) events/h
	Earlier CPAP	Quote: "Following routine baseline sleep studies, spirometry and arterial blood gas measurements, a CPAP titration was performed. Those patients meeting the above criteria for significant and prolonged desaturation or significant carbon dioxide retention during the initial titration night at best CPAP pressures were excluded from randomisation. The remaining patients were then randomly allocated to either longer-term CPAP or BVS."
	Selection criteria	Inclusion criteria: (1) obesity with a BMI >30 kg/m ² ; (2) stable awake compensated respiratory failure with arterial carbon dioxide tension (Paco ₂) >45 mm Hg and pH >7.34; (3) the absence of any significant respiratory, neuromuscular or other disorder that could account for the hypercapnia; (4) ratio of forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity (FEV ₁ /FVC) >70%; (5) no major psychiatric illness that would affect the patient's ability to participate in the study; and (6) not currently being treated with positive pressure therapy. Exclusion criteria: (1) oxygen saturation remaining below 80% continuously (>10 min) in the absence of frank apnoea; (2) an acute rise in transcutaneous carbon dioxide pressure during episodes of rapid eye movement (REM) sleep >10 mm Hg; or (3) an increase in afternoon to morning Paco ₂ of >10 mm Hg in patients with an awake Paco ₂ >55 mm Hg.
	Outcomes	Quote: "The primary outcome was change in daytime carbon dioxide level. Secondary outcome measures included daytime sleepiness, quality of life, compliance with treatment and psychomotor vigilance testing."
	Results	Quote: "Following 3 months of treatment, daytime carbon dioxide levels decreased in both groups (CPAP 6 (8) mmHg; BVS 7 (7) mmHg) with no between-group differences. There was no difference in compliance between the two treatment groups (5.8 (2.4) h/night CPAP vs 6.1 (2.1) h/night BVS). Although both groups reported an improvement in daytime sleepiness, subjective sleep quality and psychomotor vigilance performance were better with BVS."
	Author conclusion	Quote: "Both CPAP and BVS appear to be equally effective in improving daytime hypercapnia in a subgroup of patients with obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal hypoxaemia"
	RoB	We suggest that this study is in general associated with low risk of bias. Be aware of the applied selection criteria that might cause problems with regard to the generalisability of the results

Piper et al; Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia (1994)

Study Description	Country	Australia
	Aim	Authors report their experience with LTMV as short-term intervention
	Study design	Case series
	Follow-up	7 to 18 days
Intervention	Procedure	Volume cycled portable ventilator, with rate volume and inspiratory flow set to patient comfort and tolerance while awake. Respiratory rates in range 18 to 24 per min with tidal volumes in range from 700 to 1200 ml. Almost all patient required positive end-expiratory pressure (5 to 10 cmH ₂ O)
	N total	13
	Loss	None
	Population	Age
	Gender	9M/4F
	BMI	48 (9) kg/m ²
	OSA/AHI	All having OSA

	Earlier CPAP	Nasal CPAP considered to have failed if apneas and hypopneas with significant oxygen desaturation persisted despite the use of high pressures, or if significant hypoventilation with oxygen desaturation occurred in REM sleep while receiving CPAP.
	Selection criteria	
Outcomes	Arterial blood gas	
Results	Quote: "After 7 to 18 days of NIPPV, significant improvements in daytime arterial blood gas values were achieved, with rise in arterial oxygen tension from 50 ± 2.6 (SEM) to 66 ± 3 mmHg ($p < 0.001$) and a fall in CO ₂ from 62 ± 2.5 to 46 ± 1 mmHg..."	
RoB	High risk of bias for all reported outcomes, primarily due to the lack of an appropriate control group	

Priou et al; Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome (2010)

Study Description	Country	France
	Aim	Quote: "... to determine long-term survival, treatment adherence, and prognostic factors in patients with OHS in whom NPPV was initiated in an acute setting vs under stable clinical conditions"
Intervention	Study design	Retrospective case series
	Follow-up	Mean 4.1 (2.9) years
	Procedure	Non-invasive LTMV (bi-level positive pressure) with nasal or full-mask connection. IPAP and EPAP adapted by 2 cm H ₂ O increments using oximetry and ABG to alleviate OSA-related desaturation, improve nocturnal SaO ₂ , and reduce daytime PaCO ₂ .
	N total	130
	Loss	Retrospective study with varying follow-up and discontinuation of treatment
Population	Age	59.9 years (60.7 in acute group and 59.7 in stable group)
	Gender	43% women (47.4% in acute group and 41.3% in stable group)
	BMI	44 (43.7% in acute group and 44.0% in stable group)
	OSA/AHI	Mean AHI=82.9 (36.4) events/h (71.6 in acute group and 86.5 in stable group)
	Earlier CPAP	No prior use of CPAP, all patients were hospitalized for adaption of LTMV and education
	Selection criteria	Quote: "All patients with OHS consequently discharged with NPPV from the Department of Respiratory Medicine of Angers University Hospital between January 1995 and December 2006 were included in the study. OHS was diagnosed according to the current definition by BMI ≥ 30 kg/m ² and daytime hypercapnia (PaCO ₂ >45 mmHg) in the absence of any other cause of hypoventilation on the basis of clinical examination, chest radiograph, and pulmonary function test..."
Outcomes	Survival, sleepiness, spirometry, ABG	
Results	ABG and sleepiness were both improved after 6 months of LTMV. The acute and stable groups did not differ in terms of ABG sleepiness at 6 months, or long-term survival.	
Comments	Supplemental O ₂ added for patients with persisting nocturnal hypoxia despite a difference between EPAP and IPAP of at least 10 cmH ₂ O.	
RoB	High risk of bias for all reported outcomes, primarily due to the lack of an appropriate control group. Other potential sources of bias are retrospective data collection and the potential impact of LTOT added as co-intervention for some patients.	

Storre et al; Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation (2006)

Study Description	Country	Germany
	Aim	To evaluate and better define the most efficient ventilator treatment modality for patients with obesity hypoventilation syndrome
Intervention	Study design	Randomized cross-over of different modalities (with and without AVAPS); for our purpose it should be viewed as a prospective case series
	Follow-up	6 weeks
	Procedure	Patient randomly assigned (in a cross-over design) to bilevel pressure ventilation S/T with or without AVAPS, average volume assured pressure support, implying that actual IPAP is not fixed during AVAPS. IPAP was set between EPAP and 30 mbar. AVAPS set between 7 and 10 mL/kg. EPAP was not changed with and without AVAPS. No supplemental oxygen was given. EPAP ranged from 4 to 8 mbar whereas IPAP was set up to 20 mbars (without AVAPS)
	N total	13
	Loss	3 discontinuation, one intolerant to mask and two intolerant to BiPAP
Population	Age	53.5 (11.7) years
	Gender	NS
	BMI	41.6 kg/m ² [30.1 to 65.4]
	OSA/AHI	All had OSAS in addition to OHS, mean apnea index 21 events per hour and no. of arousals 53 per hour
	Earlier CPAP	CPAP responders were excluded
	Selection criteria	Clinically stable OHS patients with BMI>30 and daytime hypercapnia (PaCO ₂ ≥45 mmHg) who failed to respond to CPAP. No other cause for chronic respiratory failure should be existent.
Outcomes	Quality of life, sleep parameters, ABG, apnea index, RDI score and more	
Results	The SRI summary scale improved during LTMV. Sleep quality, daytime PaCO ₂ , and oxygen saturation also improved	
RoB	This trial was design as a randomized cross-over trial to assess the difference in effectiveness between two ventilation procedures (with vs. without AVAPS). We are interested in comparing BiPAP vs no treatment (i.e. baseline), and thus the effect of randomization does not apply to the effect estimates we collect for inclusion in the current review – that is high risk of bias.	

Struik et al; Volume-targeted versus pressure-targeted noninvasive ventilation in patients with chest-wall deformity: a pilot study (2011)

Study Description	Country	The Netherlands
	Aim	Quote: “To determine whether volume controlled or pressure controlled NIV is easier to implement in patients with chronic respiratory failure due to chest wall deformity”
Intervention	Design	Randomised controlled trial (parallell arm)
	Follow-up	3 months
	Procedure	Volume NIV: continuous mandatory ventilation mode on Breas 501 ventilator; mean tidal volume 0,64 L. Pressure NIV: spontaneous/time-cycled mode on Synchrony 1; mean IPAP/EPAP 21/6 cmH ₂ O)

	N total	16 (9 to volume and 7 to pressure)
	Loss	Volume: 4 lost to follow up (2 discontinued intervention changed to pressure, 1 died, and 1 refused to return to hospital for measurements) Pressure: 1 lost to follow-up (1 died)
Population	Age	Age (Mean [SD]): Volume (65 [6]), Pressure (67 [9])
	Gender	Volume: 2M/3F Pressure: 6M/2F
	Selection criteria	Chest-wall deformity and slowly progressing chronic respiratory failure (PaCO ₂ >45 mmHg) and either nocturnal hypoventilation, daytime sleepiness, fatigue, morning headaches and/or dyspnea, or weight loss. All subjects NIV-naive
Outcomes	Blood gas	
Results	No significant differences in blood gas values between groups. Two patients did not tolerate volume NIV and chose to switch to pressure NIV	
RoB	This trial was designed as a randomized trial to assess the difference in effectiveness between two ventilation procedures (volume-targeted vs. pressure targeted). We are interested in comparing ventilation vs no treatment (i.e. baseline), and thus the effect of randomization does not apply to the effect estimates we collect for inclusion in the current review – that is high risk of bias.	

Tsolaki et al; Noninvasive ventilation in chronic respiratory failure: effects on quality of life (2011)

Study Description	Country	Greece
	Aim	Quote: “evaluate the effect of NIV on health-related quality of life (HRQoL) of patients with CRF during 2 years and to identify parameters associated with changes in HRQoL.”
Intervention	Study design	Propective observational study (Case series)
	Follow-up	2 years
	Procedure	Quote: “...pressure support ventilation delivered by a variable positive airway pressure device (VPAP III ST, ResMed, Sydney, N.S.W., Australia), set in the spontaneous/timed mode with a backup respiratory rate of 8–14 breaths/min...” RTD: IPAP/EPAP: 19(2,7)/6,8 (1,4) cmH ₂ O OHS: IPAP/EPAP: 21,8 (2,7)/8,2 (1,4) cmH ₂ O
	N total	101: RTD (n=17), OHS (n=28), COPD (n=35), NMD (n=11), lost (n=10)
	Loss	Quote: “Four patients refused regular visits at the hospital, 4 patients did not present in their first reevaluation schedule and 2 patients did not use the ventilator for more than 4 h daily, thus leaving 91 patients eligible for follow-up.”
Population	Age	64 years (RTD=65,8 and OHS=63,0)
	Gender	29M/16F (RTD=11/6 and OHS=18/10)
	BMI	RTD: 29,2 (0,9) kg/m ² OHS: 41,7 (6,6) kg/m ²
	OSA/AHI	RTD patients with OSA excluded (mean AHI=2,7 episodes per hour) OHS: mean AHI=41,7 episodes per hour
	Selection criteria	Quote: “Patients with symptoms of nocturnal hypoventilation (fatigue, dyspnea, morning headaches) combined with daytime hypercapnia (partial dioxide pressure PaCO ₂ >45 mmHg for patients with RTD and NMD, and PaCO ₂ >50 mmHg for COPD patients) met inclusion criteria. In the OHS group, we included patients with a BMI > 30, with hypercapnia (PaCO ₂ >45 mmHg) and hypoxemia (partial oxygen pressure, PaO ₂ <70 mm Hg) in the absence of other diseases. These patients had an overnight trial of continuous positive airway pressure titration and those patients who presented sustained hypoventi-

	<p>lation despite the elimination of apneas were switched to NIV. All patients were screened for sleep apnea with nocturnal polysomnography. All patients with an apnea-hypopnea index > 10/h were excluded from the study, apart from patients with OHS.”</p> <p>Exclusion criteria: Acute respiratory failure, LTMV other than BiPAP, poor compliance</p>
	Arterial blood gas
Outcomes	QoL, ABG, sleep
Results	Quote: Home NIV is consistently effective in improving HRQoL and physiological parameters in patients with CRF.
RoB	High risk of bias: Primarily due to the lack of an adequate control group and exclusion of patients with poor compliance

Windisch et al; Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life (2008)

Study Description	Country	Germany
	Aim	Comparably assessing the benefits and burdens associated with home mechanical ventilation (HMV) across different patient populations
	Design	Case series
	Follow-up	1 year
Intervention	Procedure	65 (76.5%) patients received pressure-limited NPPV (table 1) and 20 (23.5 %) patients received volume-limited NPPV. In total, 31 (36.5%) patients received supplementary oxygen in addition to NPPV.
	N total	In total 137; NMD (n=17); COPD (n=27), RTD (n=29), OHS (n=9)
	Loss	13 at 1 month assessment (1 died) 50 at 1 year assessment (14 died)
Population	Age	Age (Mean [SD]): NMD (53 [15]), COPD (61 [11]), RTD (63 [13]), OHS (59 [6])
	Gender	% female: NMD (29 %), COPD (26 %), RTD (66 %), OHS (23 %)
	BMI	Mean 40 (7) kg/m ²
	Selection criteria	NPPV-naïve and stable CAH patients who were hospitalised for elective HMV establishment on a ward specialised for NPPV were consecutively enrolled
Outcomes	SF-36, SRI, hospitalization	
Results	Quote: “Overall general and condition-specific health-related quality of life aspects improved following home mechanical ventilation establishment independent of the underlying disease, which, however, has an impact on changes within specific health-related quality of life domains. The need for hospitalization is low once home mechanical ventilation is carefully established.”	
RoB	High risk of bias for all reported outcomes, primarily due to the lack of an adequate control group	

Zaccaria et al; Home mechanical ventilation in kyphoscoliosis (1993)

Study Description	Country	Italy
	Aim	Quote: "... to determine whether intermittent positive pressure ventilation (IPPV), delivered either by nasal mask or by tracheostomy, is able to improve alveolar gas exchange in kyphoscoliotic patients with respiratory failure."
	Design	Retrospective (?) observational study
Intervention	Follow-up	1 month, 6 months and 1 year
	Procedure	Mechanical ventilation was performed overnight by means of a volume-cycled portable home ventilator (Monnal D, Air Liquide - France). The devices were set as follows: tidal volume between 10-15 ml·kg ⁻¹ of body weight; inspiratory expiratory ratio ranging from 1:1.2 to 1:1.5; frequency nearly the same as the patient's spontaneous respiratory rate; further adjustments were then performed according to arterial blood gas values. Supplemental oxygen was administered at night only to the patients on TIPPV.
	N total	In total 17; NIPPV (n=9); TIPPV (n=8)
	Loss	11, six patient available for 6 months and 1 year follow-up
Population	Age	Mean 51 yo among NIPPV users and 54 yo among TIPPV users
	Gender	3M/6F in NIPPV group and 4/4 in TIPPV group
	Selection criteria	na
Outcomes	Blood gas values, exacerbations	
Results	Quote: "... a significant improvement of the baseline blood gas values (PaO ₂ 53.9±7.68 mmHg (7.2±1.0 kPa), PaCO ₂ 66.6±13.5 mmHg (8.9±1.8 kPa)) was registered after one month (PaO ₂ 67.2±7.9 mmHg (9.0±1.1 kPa), p<0.0001, PaCO ₂ 44.2±4.3 mmHg (5.9±0.6 kPa), p<0.0001)	
RoB	High risk of bias for all reported outcomes for comparison between groups: there are baseline differences between the two groups at baseline, and patients in the tracheostomy(TPPV) group are given supplemental oxygen in addition to LTMV. Only six patients were available for one year follow-up.	

VEDLEGG 4 – EKSKLUDERTE STUDIER

Liste over noen studier som er vurdert for inklusjon, men som av ulike grunner ikke ble inkludert.

Studie	Design	Eksklusjonsårsak
Annane 2007 (53)	SR	Omhandler først og fremst nevrologisk sykdom
Carnevale 2006 (54)	Kvalitativ	Ekskludert på bakgrunn av design. Omhandler pårørendes erfaring med det å bo med barn som er avhengig av LTMV i hjemmet
Chiang 2006 (55)	RCT	Pasientmaterialet omfatter først og fremst pasienter med KOLS. Studien vurderes for inklusjon i delrapport 3
Domenech-Clar 2008 (56)	Kohort	Sammenligner ventilering på sykehus versus hjemme
McKim 2011 (50)	SR	Retningslinje som baserer seg på et systematisk søk, sammenstilling og kvalitetsvurdering av data. Rapporteringen av resultater fra enkeltstudier er overfladisk, og som oversikt har den begrenset kvalitet. Innholdsmessig er oversikten relevant, og forfatterens funn og konklusjoner blir trukket frem i diskusjonen
Wang 2004 (57)	Oversikt	Systematisk oversikt om barn som er avhengig av medisinsk teknologi. Omfatter ulike teknologiske hjelpemidler
Ward 2005 (58)	RCT	Ekskludert på bakgrunn av populasjon – stort sett nevrologiske lidelse og ingen resultater oppgitt separat for brystveggslidelser. Studien er inkludert i delrapport 1

VEDLEGG 5 – GRADE EVIDENCE PROFILES

Vedlegg 5A – Should LTMV vs no LTMV be used for adipositas hypoventilation syndrome?

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk No LTMV	Corresponding risk LTMV				
Survival - not measured	See comment	See comment	Not estimable -		See comment	We did not include trials in which this outcome was reported.
QoL SRI - summary scale. Scale from: 0 to 100. Follow-up: 6-52 weeks	See comment	See comment	Not estimable 73 (3 studies ¹)		⊕⊕⊕⊕ very low ^{3,4}	case series; mean ranged from 7 to 21 higher ⁵
QoL SF-36 (PCS and MCS). Scale from: 0 to 100. Follow-up: 12-24 months	See comment	See comment	Not estimable 37 (2 studies ¹)		⊕⊕⊕⊕ very low ^{3,4}	case series; not pooled
Hospitalisation No. hospitalised patients Follow-up: 4 months	See comment	See comment	Not estimable 22 (1 study ¹)		⊕⊕⊕⊕ very low ^{3,4}	case series; 16 events in 0 subjects ⁶
Hospitalisation No. hospital days Follow-up: 1 years	See comment	See comment	Not estimable 71 (1 study ¹)		⊕⊕⊕⊕ very low ^{3,4}	case series; mean 9 lower (0 to 0 higher) ⁷
Sleep SRI - Attendant symptoms an sleep. Scale from: 0 to 100. Follow-up: 6-52 weeks	See comment	See comment	Not estimable 73 (3 studies ¹)		⊕⊕⊕⊕ very low ^{3,4}	case series; mean ranged from 6 to 31 higher ⁸
Sleep Epworth sleepiness scale (ESS). Scale from: 0 to 24. Follow-up: mean 1 months	The mean ESS in the control groups was -2.1 points	The mean ESS in the intervention groups was 1.3 lower (0 to 0 higher) ⁹		37 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{10,11}	
Sleep Epworth sleepiness scale (ESS). Scale from: 0 to 24. Follow-up: 1-54 months	See comment	See comment	Not estimable 238 (5 studies ¹)		⊕⊕⊕⊕ very low ³	case series; - ¹²
Sleep Apnea hypopnea index (AHI) Follow-up: mean 1 months	The mean AHI in the control group was 6.3 episodes per hour	The mean AHI in the intervention groups was 40.3 lower (62.4 to 18.2 lower)		37 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{13,14}	
Sleep Apnea hypopnea index (AHI)	See comment	See comment	Not estimable 153 (3 studies ¹)		⊕⊕⊕⊕ very low ^{3,4}	case series; mean ranged from 21 to 73 lower ^{15,16}

Follow-up: 1-26 weeks					
Sleep Total sleep time (TST). Scale from: 0 to 1440. Follow-up: mean 1 months	The mean TST in the control groups was 13.3 minutes	The mean TST in the intervention groups was 27.1 lower (0 to 0 higher) ⁹	37 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{13,14}	
Sleep Total sleep time (TST). Scale from: 0 to 1440. Follow-up: 1-12 weeks	See comment	See comment	Not estimable 58 (3 studies ¹)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{3,4}	case series; mean ranged from 13 to 29 lower ^{17,18}

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Case series; ³ High risk of bias, e.g. lack of adequate control group; ⁴ Very few participants

⁵ Mean improvement after LTMV was 15 point in Storre (6 weeks follow up), 21 point in Windisch (52 weeks follow up), and 7 to 11 points for ACAPS and fixed level PS respectively (Murphy)

⁶ 16 of 22 patients were admitted at least once during the three years prior to LTMV-init. whereas no admittances eas observed during first 4 month after start of LTMV.

⁷ CI not available; No. of days in hospital was reduced from mean 26 days (95% CI 24-28) to 17 days (95% CI 15-19) in the first year after srta of LTMV (p=0,02).

⁸ One showed significant improvement in SRI attendant symptoms and sleep after one year of LTMV (+31 points, p<0,05). A study with 3 months follow-up reported an improvement for participant ventilated with AVAPS (62 after vs. 48 befor, p=0,003), but not for PS-ventilated patients (54 after vs 48 before; p=0,1). a third study with 6 week follow-up observed non-significant improvement (66 after vs 55 before).

⁹ 95 % CI not reported, but difference between groups reported as not significant (p>0.05)

¹⁰ Lack of blinding of the participants; ¹¹ Few participants, LTMV patients were older with higher baseline PaCO2

¹² All studies showed significant improvement in ESS; 16 before vs 6 after (p<0.05), 10 vs 4 (p<0.001), 16 before vs 7.6 after (p<0.0001), 11 vs 4 (p=0.05), and 12 before vs. 6.5 after (9<0,001).

¹³ Participant include patients with obstructive sleep apnea, and it was not tested whether these patients could be ventilated by the use of CPAP alone, Whether CPAP can be used to treat OSA is a question that falls beyond the scope of this review. Ideally, we would only include patient who were not satisfactory ventilated by CPAP.

¹⁴ Very few participants, and group differences at baseline

¹⁵ Storre et al: apnea index reduced from 21 events per hour to 0; Chouri-Pontarollo et al: AHI reduced from 62 to 11 events per hour; Priou: AHI reduced from 87 to 13. All three studies show statistically significant changes; ¹⁶ Statistically significant

¹⁷ Total sleep time changes from 307 (77) before to 279 (124) min. after in Storre et al., from 343 (68) to 312 (66) min in Chouri-Pontarollo, and from 347 (79) to 334 (64). Changes were not statistically significant.

¹⁸ Not statistical significant

Vedlegg 5B – Should BiPAP vs CPAP be used in patients with adipositas hypoventilation syndrome?

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	CPAP	LTMV with BiPAP				
Survival - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	
QoL SF-36 physical component summary (PCS). Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 3 months	The mean PCS in the control groups was 7 points	The mean PCS in the intervention groups was 13 higher (0 to 0 higher) ^{1,2}		36 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{3,4}	
QoL SF-36 mental component summary (MCS). Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 3 months	The mean MCS in the control groups was 12 points	The mean MCS in the intervention groups was 9 higher (0 to 0 higher) ^{1,2}		36 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{3,4}	
Sleep score Pittsburgh Sleep Quality Index . Scale from: 0 to 23. Follow-up: mean 3 months	The mean sleep score in the control groups was 1.93 points ⁵	The mean sleep score in the intervention groups was 3.67 lower (0.82 to 6.5 lower)		36 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{4,6}	
Sleepiness Epworth sleepiness scale (ESS). Scale from: 0 to 24. Follow-up: mean 3 months	The mean ESS in the control groups was 6 points ⁵	The mean ESS in the intervention groups was 2.9 lower (1.8 lower to 7.6 higher)		36 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{4,6}	
Hospitalisation - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	One uncontrolled observational study report reduced number of hospitalization after initiation of NIV - from 0.5 per month (before NIV) to 0 (after NIV)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Not estimated; ² Not statistically significant; ³ Short follow-up; ⁴ Only one small study is available for evaluation of this outcome; ⁵ Change in PSQI score; ⁶ Imprecise effect estimate

Vedlegg 5C LTMV versus no LTMV for patients with restrictive chest wall disease

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk LTMV				
Risk of death Risk ratio Follow-up: 1-10 years	Low 400 per 1000	232 per 1000 (164 to 332)	RR 0.58 (0.41 to 0.83)	432 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ low ¹	
	Moderate 600 per 1000	348 per 1000 (246 to 498)				
	High 800 per 1000	464 per 1000 (328 to 664)				
Survival One year survival Follow-up: 1 years	667 per 1000	987 per 1000 (687 to 1000)	RR 1.48 (1.03 to 2.13)	33 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{2,3}	
QoL SF-36. Scale from: 0 to 100. Follow-up: 3-24 months	See comment	See comment	Not estimable	81 (3 studies ^{4,5})	⊕⊖⊖⊖ very low ³	case series; not pooled ⁶
QoL SRI summary scale. Scale from: 0 to 100. Follow-up: 12 months	See comment	See comment	Not estimable	29 (1 study ^{4,5})	⊕⊖⊖⊖ very low ³	case series; mean 12 higher (0 to 0 higher) ⁷
QoL SIP summary scale. Scale from: 0 to 100. Follow-up: 9 months	See comment	See comment	Not estimable	35 (1 study ⁴)	⊕⊖⊖⊖ very low ³	case series; mean 1 lower (0 to 0 higher) ⁸
QoL Global QL . Scale from: 1=poor to 7=excellent. Follow-up: 9 months	See comment	See comment	Not estimable	35 (1 study ⁴)	⊕⊖⊖⊖ very low ³	case series; mean 0.2 higher (0 to 0 higher) ⁹
Hospitalisation Mean no. hospital admissions per patient Follow-up: median 1 years	See comment	See comment	Not estimable	35 (1 study ^{4,5})	⊕⊖⊖⊖ very low	case series; mean 0.4 lower (0 to 0 higher) ⁷
Hospitalisation No. of hospital days Follow-up: median 1 years	See comment	See comment	Not estimable	138 (2 studies ^{4,5})	⊕⊖⊖⊖ very low	case series; median ranged from 11 to 23 lower ¹⁰

Sleep Sleep efficiency (%). Scale from: 0 to 100. Follow-up: 1-2 years	See comment	See comment	Not estimable	34 (1 study ⁴)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{3,11}	case series; mean 1 higher (0 to 0 higher)
Sleep Sleep quality scale. Scale from: 1 to 4. Follow-up: mean 9 months	See comment	See comment	Not estimable	35 (1 study ^{4,5})	⊕⊖⊖⊖ very low ^{3,11}	case series; mean 0.5 lower (0 to 0 higher)
Sleep ESS (Epworth sleepiness scale). Scale from: 0 to 24. Follow-up: mean 24 months	See comment	See comment	Not estimable	17 (1 study ^{4,5})	⊕⊖⊖⊖ very low ^{3,11}	case series; mean 4 lower (0 to 0 higher)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Results were adjusted for possible confounders such as age, sex, concomitant respiratory disease, and blood gas levels at baseline.

² High risk of bias - baseline differences not adjusted for

³ Few participants

⁴ Case series

⁵ case series

⁶ Improvement in specific domains in both Windisch, Nauffal and Tsolaki, but difference in PCS or MCS summary scores were only observed by Tsolaki

⁷ CI not available, but stated that p<0.01

⁸ CI not available; total score reduced from 11.5 (8.6) to 10.5 (8.8), i.e. difference not significant

⁹ CI not available, mean score changed from 4.3 (1,4) to 4,5 (1,6), i.e. difference not significant

¹⁰ Leger: # days in hospital reduced from 35 (32) in the year before to 11 (29) during the first year with LTMV. Domenech: mean # hospital admission per year reduced from 1,2 before LTMV to 0,9 after start of treatment.

¹¹ High risk of bias - loss to follow-up

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

www.kunnskapssenteret.no

Rapport: ISBN 978-82-8121-499-6 ISSN 1890-1298

nr 14-2012



 kunnskapssenteret