

# Effekt av langtids mekanisk ventilasjon (LTMV) del 3 – kols og cystisk fibrose

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 12–2014

Systematisk oversikt



 kunnskapssenteret

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. Norske registerdata viser store regionale forskjeller i hvor mange pasienter som blir behandlet med langtids mekanisk ventilering. Kunnskapssenteret har laget en rapportserie bestående av tre delrapporter om effekt av langtids mekanisk ventilering. I denne tredje og siste delrapporten oppsummerer vi forskning om effekt av langtids mekanisk ventilering for pasienter med cystisk fibrose og kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). Oppsummeringen er basert på resultater fra to systematiske oversikter. **Hovedfunn:**

- Eksisterende forskning tyder ikke på at langtids mekanisk ventilering øker overlevelse eller reduserer behovet for sykehusinnleggelse for pasienter med alvorlig og stabil kols, men dokumentasjonen har for lav kvalitet til at vi kan trekke sikre konklusjoner.
- Langtids mekanisk ventilering har sannsynligvis liten eller ingen effekt på arterielle blodgassverdier hos

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
Rapport: ISBN 978-82-8121-687-7 ISSN 1890-1298

nr 12-2014



||| kunnskapssenteret

pasienter med stabil kols. • Vi trenger mer forskning før vi kan konkludere om langtids mekanisk ventilering påvirker søvn- og livskvalitet hos pasienter med alvorlig og stabil kols, og om tidspunktet som velges for oppstart av behandling har betydning for effektspørsmålet. • Vi trenger mer forskning før vi kan konkludere om langtids mekanisk ventilering påvirker overlevelse, sykkelighet, søvn- og livskvalitet hos pasienter med cystisk fibrose.

<b>Tittel</b>	Effekt av langtids mekanisk ventilasjon (LTMV) del 3 – kols og cystisk fibrose
<b>English title</b>	Effect of long-term mechanical ventilation (LTMV) part 3 – COPD and cystic fibrosis
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	Magne Nylenna, direktør
<b>Forfattere</b>	Brurberg, Kjetil Gundro, prosjektleder, Dahm, Kristin Thuve, seniorrådgiver
<b>ISBN</b>	978-82-8121-687-7
<b>ISSN</b>	1890-1298
<b>Rapport</b>	Nr 12 – 2014
<b>Prosjektnummer</b>	564
<b>Publikasjonstype</b>	Systematisk oversikt
<b>Antall sider</b>	51 (63 inklusiv vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Helsedirektoratet
<b>Emneord(MeSH)</b>	Cystic fibrosis, Chronic obstructive pulmonary disease, hypoventilation, positive-pressure respiration
<b>Sitering</b>	Brurberg KG, Dahm KT. Effekt av langtids mekanisk ventilasjon (LTMV) del 3 – kols og cystisk fibrose. Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 12–2014. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2014.

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. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Hanne K. Rosseland Kvåle og Lisbeth Sommervoll for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, juni 2014

# Hovedfunn

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. Norske registerdata viser store regionale forskjeller i hvor mange pasienter som blir behandlet med langtids mekanisk ventilering.

Kunnskapssenteret har laget en rapportserie bestående av tre delrapporter om effekt av langtids mekanisk ventilering. I denne tredje og siste delrapporten oppsummerer vi forskning om effekt av langtids mekanisk ventilering for pasienter med cystisk fibrose og kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). Oppsummeringen er basert på resultater fra to systematiske oversikter.

- Eksisterende forskning tyder ikke på at langtids mekanisk ventilering øker overlevelse eller reduserer behovet for sykehusinnleggelse for pasienter med alvorlig og stabil kols, men dokumentasjonen har for lav kvalitet til at vi kan trekke sikre konklusjoner.
- Langtids mekanisk ventilering har sannsynligvis liten eller ingen effekt på arterielle blodgassverdier hos pasienter med stabil kols.
- Vi trenger mer forskning før vi kan konkludere om langtids mekanisk ventilering påvirker søvn- og livskvalitet hos pasienter med alvorlig og stabil kols, og om tidspunktet som velges for oppstart av behandling har betydning for effektspørsmålet.
- Vi trenger mer forskning før vi kan konkludere om langtids mekanisk ventilering påvirker overlevelse, sykelighet, søvn- og livskvalitet hos pasienter med cystisk fibrose.

## Tittel:

Effekt av langtids mekanisk ventilasjonsstøtte (LTMV) del 3 – kols og cystisk fibrose

## Publikasjonstype:

### 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:

- Ikke effekt av LTMV på akutt forverring eller intensivbehandling
- Ikke helseøkonomi
- Ingen anbefalinger

## Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget på bestilling fra Helsedirektoratet

## Når ble litteratursøket utført?

Avsluttende oppdateringssøk utført i april 2014

## Fagfeller:

Hanne K. Rosseland Kvåle, spesialsykepleier i lungesykdommer, Akershus universitetssykehus HF

Lisbeth Sommervoll, klinikkssjef, Medisinsk klinikk, Sykehuset i Vestfold HF

---

# Sammendrag

---

## Bakgrunn

---

En rekke sykdommer kan medføre behov for langtids mekanisk ventilering (LTMV), og potensielle brukere varierer når det gjelder alder, diagnose, prognose og omfang av LTMV-bruk. Norske registerdata antyder at utbredelsen av LTMV per 31. desember 2007 var 20 per 100 000 innbyggere. Pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) utgjør den største enkeltstående brukergruppen av LTMV med 24 prosent av alle registrerte brukere.

Indikasjoner for behandling med LTMV er i enkelte tilfeller åpenbar. I andre tilfeller er det bare behov for understøttende ventilering gjennom deler av døgnet. De medisinske kriteriene for oppstart av LTMV er uklare, og norske registerdata viser store regionale variasjoner i hvilke pasientgrupper som blir behandlet med LTMV.

I to tidligere rapporter har vi oppsummert effekt av LTMV for pasienter med nevro-muskulær sykdom, svikt i sentral respirasjonsstyring, brystvegglidelser eller adipositas hypoventilasjonssyndrom. I denne tredje rapporten ser vi nærmere på effekt av LTMV for pasienter med kols eller cystisk fibrose. Vi ønsker primært å måle effekt av LTMV på pasientnære utfall som overlevelse, livskvalitet, søvn og uforutsette sykehusinnleggelseser.

---

## 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. Vi fant to systematiske oversikter som dekket problemstillingene. Kvaliteten ble vurdert ved hjelp av sjekklister. Vi vurderte den samlede kvaliteten på dokumentasjonen ved hjelp av GRADE.

---

## Resultat

---

Resultatene som presenteres i denne tredje delrapporten er basert på to systematiske oversikter – én om pasienter med cystisk fibrose (oppdatert søk per februar 2013) og én om pasienter med kols (oppdatert søk per august 2012).

Vi inkluderte én systematisk oversikt av god metodisk kvalitet som oppsummerer sju randomiserte studier (245 deltakere) om effekt av nattlig LTMV for pasienter med stabil kols. Oversikten konkluderer med at det ikke finnes konsistente resultater som peker i retning av at nattlig LTMV bidrar til vesentlig bedring i livskvalitet, søvneffektivitet, gassutveksling eller lungefunksjon på kort sikt (tre måneder). Oversiktsforfatterne sammenstilte også to studier som rapporterte livskvalitet, gassutveksling og lungefunksjon etter tolv måneders bruk av LTMV. Oversiktsforfatterne fant ingen bevis for en gunstig langtidseffekt, men understreker at resultatene er usikre grunnet få tilgjengelige studier med få deltakere.

Den inkluderte systematiske oversikten om kols rapporterte ikke overlevelse og uforutsette sykehusinnleggelser til tross for at relevante data ble rapportert i tre av primærstudiene. For å dekke utfallene som vi på forhånd hadde definert som de mest sentrale, valgte vi å hente ut overlevelsestall og innleggelsestall fra primærstudiene. Tre av primærstudiene som var inkludert i oversikten til Struik og medarbeidere, viste seg å rapportere dødelighet. Samlet sett viste de tre studiene ingen statistisk signifikant effekt av nattlig ikke-invasiv LTMV på dødelighet (RR 0,89, 95% KI 0,69 til 1,15), men vi vurderte dokumentasjonen til å være av lav kvalitet. Vi har følgende begrenset tillit til effektestimater, og finner det sannsynlig at den sanne effekten kan være vesentlig forskjellig fra dette effektestimater. Vi fant tre studier som rapporterte data om sykehusinnleggelser. Ingen av studiene fant noen forskjell i behov for sykehusinnleggelser i LTMV-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen, men igjen har dokumentasjonen for lav kvalitet til å tillate sikre konklusjoner.

Vi inkluderte én systematisk oversikt med god metodisk kvalitet som oppsummerer tre randomiserte overkryssingsstudier (27 deltakere) om effekt av nattlig ikke-invasiv LTMV for pasienter med cystisk fibrose. To av de tre inkluderte primærstudiene varte bare én natt, som er for kort til å belyse utfallsmålene vi definerte som primære for denne rapporten. I den tredje studien mottok pasientene nattlig ventilering med henholdsvis LTMV, oksygen og luft i tre perioder hver på seks uker. Ifølge oversiktsforfatterne rapporterte ikke studien overlevelse og sykehusinnleggelser, men studien antydte bedre score for enkelte livskvalitetsdomener og økt treningsytelse ved bruk av LTMV sammenlignet med luftkontroll. Kvaliteten på dokumentasjonen var for lav til å trekke sikre konklusjoner.

---

## Diskusjon

---

Nyere norske og svenske prevalensdata viser lokale og regionale ulikheter i bruk av LTMV, en variasjon som antyder ulikheter i hvilke kriterier som legges til grunn for oppstart av LTMV. Variasjonen viser at behandlingsindikasjonen ikke alltid er åpenbar, og at det er behov for forskning som belyser når oppstart av LTMV kan være hensiktsmessig.

Vi fant, som forventet, lite forskning om effekt av LTMV ved cystisk fibrose. Cystisk fibrose er en relativt sjelden tilstand som gjør det vanskelig å rekruttere deltakere til studier, og for denne pasientgruppen blir mekanisk ventilering oftest brukt i et mer kortsiktig perspektiv for å stabilisere hypoksemi/acidose og i forbindelse med transplantasjon.

Det finnes flere robuste studier som undersøker effekt av LTMV hos pasienter med stabil kols, og vi kan være ganske sikre på at LTMV ikke bidrar til vesentlig bedre gassutvekslingen på kort sikt (3 mnd.). Effekten av LTMV på lengre sikt (1 år) er mer usikre, særlig gjelder dette viktige pasientnære utfall som overlevelse, livskvalitet og uforutsette sykehusinnleggelser. Eksisterende forskning gir også begrenset grunnlag for å vurdere ulike LTMV-teknikker opp mot hverandre, det er for eksempel uklart om høyintensitetsbehandling der man tilstreber IPAP-verdier mellom 20 og 40 cmH<sub>2</sub>O kan assosieres med bedre resultater eller om bruk av LTMV har gunstige effekter når det kombineres med andre rehabiliteringsstrategier.

---

## Konklusjon

---

- Forskning tyder ikke på at LTMV bedrer overlevelsen eller reduserer behovet for sykehusinnleggelse blant pasienten med stabil kols, men dokumentasjonen har for lav kvalitet til at vi kan trekke sikre konklusjoner.
- LTMV har sannsynligvis liten eller ingen effekt på arterielle blodgassverdier blant pasienter med stabil kols.
- Vi trenger mer forskning før vi kan konkludere om LTMV påvirker søvn- og livskvalitet hos pasienter med alvorlig og stabil kols og om effekten påvirkes av tidspunktet som velges for oppstart av behandling.
- Vi trenger mer forskning før vi kan konkludere om LTMV påvirker overlevelse, sykkelighet, søvn- og livskvalitet hos pasienter med cystisk fibrose

Det trengs mer forskning om effektene av behandling med LTMV på lang sikt, med spesiell vekt på pasientnære utfall som overlevelse, livskvalitet og behov for sykehusinnleggelser.

## Key messages (English)

Patients who fail to maintain adequate respiration by themselves may need long-term mechanical ventilation (LTMV) for shorter or longer periods. Recent Norwegian data suggests considerable regional differences in the indication for initiation of LTMV.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services has prepared three consecutive reports about LTMV. This is the third report in the series in which we review the effects of LTMV for patients with cystic fibrosis or COPD. The report overview two systematic reviews – one about the effect of LTMV for patients with cystic fibrosis and one about LTMV for patients with stable COPD

- Current evidence does not suggest that LTMV is associated with improved survival or reduced need for hospitalisation in patient with stable COPD, but the quality of the evidence is too low to allow firm conclusions
- LTMV probably have little or no effect on arterial blood gas values among patients with stable COPD
- We need more evidence before concluding how LTMV affect sleep efficiency and quality of life in patients with stable COPD, and whether the effect of LTMV among patients with stable COPD is affected by the time selected for initiation of therapy
- We need more evidence before concluding about the effectiveness of LTMV on survival, hospitalisation, sleep efficiency and quality of life in patients with cystic fibrosis

### Title:

Effect of long-term mechanical ventilation (LTMV) part 3 – COPD and cystic fibrosis

### Type of publication:

Systematic review

### Type of publication:

Systematic review

A review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyse data from the studies that are included in the review. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyse and summarise the results of the included studies.

### Doesn't answer everything:

- Not about treatment of acute COPD exacerbations
- No health economy
- No recommendations

### Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

### Updated:

Last search for studies: April, 2014.

### Peer review:

Hanne K. Rosseland Kvåle, Akershus University Hospital

Lisbeth Sommervoll, Vestfold Hospital Trust



---

# Executive summary (English)

---

## Background and objectives

---

Patients with a variety of disorders may require long-term mechanical ventilation (LTMV). The potential users are heterogeneous in terms of pathophysiology, age, and prognosis. Recent Norwegian data suggests that 19.9 LTMV-users per 100 000 inhabitants. Patients with COPD constitute the largest group of LTMV-users accounting for 23.7 percent of all registered users.

The indications for treatment with LTMV are in some cases obvious. Frequently, however, the need for LTMV is less obvious with patients only needing ventilator support some hours each day, for example during the night. The medical indications underlying initiation of LTMV are unclear and Norwegian data show substantial regional variations in the use of LTMV.

In two previous reports, we summarized the evidence for the use of LTMV among patients with neuromuscular disease, central respiratory failure, chest wall disorders, or obesity hypoventilation syndrome (OHS). In this third report, we focus on patients with lung disease (COPD or cystic fibrosis). Our primary interest lays in the patient centered outcomes survival, quality of life, hospitalization and sleep efficiency.

---

## Method

---

We searched for systematic reviews and primary studies in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, HTA, Cochrane CENTRAL, and ISI Web of Science. Two reviewers independently screened all titles and abstracts, and selected relevant systematic reviews and primary studies. We identified two systematic reviews that covered our objectives, and we assessed the quality of these reviews according to a checklist. We assessed the overall quality of the evidence for the use of LTMV by using GRADE.

---

## Results

---

In this report, we present results based on two systematic reviews – one about patients with cystic fibrosis (search updated February 2013) and one about patients with COPD (search updated August 2012).

The systematic review about LTMV for patients with stable COPD summarized seven randomized trials (245 participants). The overview concludes that there are no consistent results suggesting that nocturnal LTMV contribute to significant improvement in quality of life, sleep efficiency, gas exchange and lung function in the short term (three months). The review authors did not find evidence for a long-term effect of LTMV on quality of life, gas exchange and lung function either, but these results are imprecise due to few available studies with few included patients.

The included review about LTMV and stable COPD did not report survival and hospitalization even though three of the included trials reported on these outcomes. Consequently, we decided to extract these data from the original trials. We identified three trials reporting 1-3 year mortality. Taken together, they did not show a statistically significant effect of nocturnal non-invasive LTMV on mortality (RR 0.89; 95 % CI 0.69 to 1.15), but we considered that the quality of the evidence was too low to allow firm conclusions. Neither did we find difference in the mean number of hospitalizations in LTMV group compared with the control group, but also for this outcome the quality of the evidence is too low to allow reliable conclusions.

The included systematic review summarized three randomized crossover trials about LTMV and patients with cystic fibrosis (27 participants). Two of the three primary studies had too short follow-up to (one night studies) to give information about the outcomes we defined as primary for this report. In the third study, the patients received nocturnal non-invasive ventilation, oxygen and air for three periods of six weeks respectively. According to the review authors, data on survival and hospitalizations were not reported in the trial, but it showed improved scores for some quality of life domains and increased exercise performance following LTMV compared with air control. The quality of the evidence was insufficient to allow firm conclusions.

---

## Discussion

---

Norwegian and Swedish register data shows considerable local and regional variation in the use of LTMV, probably reflecting differences in the criteria for initiation of LTMV. The variation also illustrates that it is not always obvious when treatment

with LTMV should be initiated, and there is a need for research to assess when, and for whom, LTMV is an appropriate treatment strategy.

As expected, we found limited research investigating the long-term effect of LTMV among patient with cystic fibrosis. It is a relatively rare condition making it difficult to recruit participants to trials. For these patients, mechanical ventilation is usually used to stabilize hypoxemia / acidosis and as a bridge towards transplantation.

The effect of LTMV for patients with stable COPD has been investigated in several methodically robust trials. By now, we can be quite confident that standard LTMV does not contribute significant short-term (3 months) improvements in the gas exchange. The long-term (> one year) effect of LTMV seems more uncertain, particularly with regard to important patient-related outcomes such as survival, quality of life and hospitalization. Moreover, our current knowledge provides a limited basis for evaluating various LTMV techniques against one another. For example, it is unclear whether high intensity ventilation (IPAP between 20 and 40 cmH<sub>2</sub>O) may be associated with better outcomes than standard LTMV. There is also a need to investigate whether the beneficial effects of LTMV are more evident when used as a component in a more comprehensive rehabilitation strategy.

---

## **Conclusion**

---

- Current evidence does not suggest that LTMV is associated with improved survival or reduced need for hospitalisation in patient with stable COPD, but the quality of the evidence is too low to allow firm conclusions.
- LTMV probably have little or no effect on arterial blood gas values among patients with stable COPD
- We need more evidence before concluding how LTMV affect efficiency and quality of life in patients with stable COPD, and whether the effect of LTMV among patients with stable COPD is affected by the time selected for initiation of therapy
- We need more evidence before concluding about the effectiveness of LTMV on survival, hospitalisation, sleep efficiency and quality of life in patients with cystic fibrosis.

Further research on the effects of LTMV among patients with stable COPD or cystic fibrosis is needed before we can draw firm conclusion about the effect. New trials should be designed with a particular interest in patient-centred outcomes such as survival, quality of life and hospitalizations.

---

# Innhold

<b>HOVEDFUNN</b>	<b>2</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>3</b>
<b>KEY MESSAGES (ENGLISH)</b>	<b>6</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)</b>	<b>7</b>
<b>INNHold</b>	<b>10</b>
<b>FORORD</b>	<b>12</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>13</b>
<b>BEGREP OG FORKORTELSER</b>	<b>14</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>16</b>
Langtids mekanisk ventilering (LTMV)	16
Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)	17
Cystisk fibrose (CF)	19
<b>METODE</b>	<b>21</b>
Litteratursøk	21
Inklusjonskriterier	22
Eksklusjonskriterier	22
Artikkelutvelging	23
Dataauthenting og sammenstilling	23
Kvalitet på dokumentasjon	24
<b>RESULTAT</b>	<b>25</b>
Kunnskapsgrunnlaget	25
KOLS	26
Cystisk fibrose	35
Oppdateringssøk april 2014	40
<b>DISKUSJON</b>	<b>41</b>
Hovedfunn	41
Overenstemmelse med andre systematiske oversikter	42
Styrker og svakheter	43
Behov for videre forskning	45

<b>KONKLUSJON</b>	<b>46</b>
Behov for videre forskning	46
<b>REFERANSER</b>	<b>47</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>522</b>
Vedlegg 1 Sjekkliste for kvalitetsvurdering av systematisk oversikt	533
Vedlegg 2 Karakteristika for inkluderte oversikter	544
Vedlegg 3 Evidenstabeller	566
Vedlegg 4 Pågående studier	622

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag av Helsedirektoratet å oppsummere tilgjengelig forskning om effekt av behandling med 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. To tidligere delrapporter omhandler effekt av LTMV for pasienter med nevro-muskulær sykdom, pasienter med svikt i respirasjonsstyringen i sentralnervesystemet, pasienter med restriktive brystvegglidelser og pasienter med adipositas hypoventilasjonssyndrom (7, 8). I denne tredje og siste delrapporten oppsummerer vi forskning som undersøker effekt av LTMV ved lungesykdom, herunder kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) og cystisk fibrose (CF).

Denne rapporten inngår som dokumentasjonsgrunnlag i nasjonale retningslinjer for bruk av langtids mekanisk ventilering i hjemmet. Den interne prosjektgruppen for de tre delrapportene har bestått av Kjetil G. Brurberg (prosjektleder), Brynjar Landmark, Ingvild Kirkehei, Kristin T. Dahm, Kari Håvelsrud, Hilde T. Myrhaug og Liv Merete Reinar. Forskningsbibliotekar Elisabet Hafstad gjennomførte oppdateringssøk og søk etter pågående studier. Tove Ringerike og Elisabeth Jeppesen takkes for å ha gjort en grundig jobb som interne fagfeller. Hanne K. Rosseland Kvåle (Akershus universitetssykehus HF) og Lisbeth Sommervoll (Sykehuset i Vestfold) har vært eksterne fagfeller, og de takkes for nyttige innspill.

Gro Jamtvedt  
*Avdelingsdirektør*

Liv Merete Reinar  
*Seksjonsleder*

Kjetil G. Brurberg  
*Prosjektleder*

---

# Problemstilling

Helsedirektoratet skal utarbeide nye nasjonale faglige retningslinjer om bruk av langtids mekanisk ventilering (LTMV) utenfor sykehus og ønsker en oversikt over dokumentasjon om effekt av LTMV for pasientgrupper som er aktuelle for slik behandling. Forskningen som presenteres i denne rapporten inngår som en del av dokumentasjonsgrunnlaget i retningslinjer for bruk av LTMV i Norge.

Denne delrapporten omhandler effekt av LTMV ved behandling av respirasjonssvikt hos personer med kols eller cystisk fibrose (CF).

Underspørsmål:

- Hva er effekten av LTMV sammenlignet med ingen LTMV?
- Gitt at LTMV har effekt, hva er beste tidspunkt for oppstart av behandling?

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

# Begrep og forkortelser

<b>Arterielle blodgasser</b>	En form for blodprøve tatt fra arterieblod der man får oversikt over blodets syre-base-status, dvs. nivå på blant annet mengden oksygen, karbondioksid, bikarbonat, og pH (surhetsgraden) i blodet. PaO <sub>2</sub> er partialtrykk av oksygen og PaCO <sub>2</sub> er partialtrykket av karbondioksid
<b>BIPAP</b>	Maskeventileringsmaskin som gir kontinuerlig luftveisovertrykk med 2 nivåer
<b>CPAP</b>	Maskeventileringsmaskin som gir kontinuerlig luftveisovertrykk med 1 nivå (IPAP = EPAP)
<b>Effekttestimat</b>	Mål for effekt, f.eks. gjennomsnitt, frekvens, prosent, relativ risiko, odds ratio, "number needed to treat", standardisert gjennomsnittlig forskjell eller vektet gjennomsnittlig forskjell
<b>EPAP</b>	Expiratory Positive Airway Pressure, det vil si trykket på ventilatorluften i utåndingsfasen
<b>FVC</b>	Forsert vitalkapasitet; den maksimale mengde luft man klarer å blåse ut når man har fylt lungene maksimalt og presser alt ut
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Forsert ekspiratorisk volum = volumet man puster ut i løpet av det første sekundet etter maksimal inspirasjon. Mål på hvor raskt lungene kan tømmes. Måles ved spirometri og oppgis ofte i prosent av forventet verdi (justert etter alder, kjønn og kroppshøyde)
<b>GRADE</b>	Metode for å vurdere kvalitet på dokumentasjon og styrken på anbefalinger
<b>Heterogen</b>	Ulik, uensartet.
<b>Hyperkapni</b>	Forhøyet konsentrasjon av karbondioksid (CO <sub>2</sub> ) i blod
<b>Hypoksemi</b>	Redusert innhold av oksygen i blod
<b>Hypoventilasjon</b>	Se underventilering
<b>IPAP</b>	Inspiratory Positive Airway Pressure, det vil si trykket på ventilatorluften i innåndingsfasen
<b>LTOT</b>	Langtidsbehandling med oksygen
<b>LTMV</b>	Langtids behandling med mekanisk ventilator, f.eks. BiPAP
<b>Lungefunksjonstester</b>	Lungefunksjon måles ved en del forskjellige tester, disse inkluderer FVC, FEV <sub>1</sub> , kombinasjon av FEV <sub>1</sub> /FVC, PaO <sub>2</sub> , SaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub>
<b>Meta-analyse</b>	Statistisk teknikk for å sammenstille resultater av relaterte studier
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Partialtrykket av karbondioksid i arterielt blod (PaCO <sub>2</sub> ) brukes for å måle lungenes funksjon. Høy PaCO <sub>2</sub> kan indikere utilstrekkelig



	lungefunksjon. For lav PaCO <sub>2</sub> kan inntreffe ved hyperventilering.
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Partialtrykket av oksygen i arterielt blod.
<b>Random/tilfeldig effektmodell</b>	I meta-analyse: statistisk modell der både utvalgsfeil innen hver studie og variasjon mellom studier inkluderes ved beregning av usikkerheten (konfidensintervaller) til meta-analyser. Når det er heterogenitet mellom resultatene til inkluderte studier, utover det som kan forventes fra utvalgsfeil, vil "random effect modell" gi bredere konfidensintervaller enn "fixed effect model"
<b>Randomisering</b>	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
<b>Risiko ratio (RR)</b>	Også kalt relativ risiko eller risikoforhold. 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
<b>Respirasjon</b>	Pusteevne - innbefatter både inspirasjon og ekspirasjon
<b>Respirasjonssvikt</b>	Se underventilering
<b>SaO<sub>2</sub> og pulsoksimetri</b>	Pulsoksimetri er en metode for å måle oksygeninnhold (SaO <sub>2</sub> ) i blod ved hjelp av en "klype" på fingeren = % hemoglobin bundet til oksygen
<b>Statistisk signifikant</b>	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
<b>Underventilering</b>	(eller hypoventilasjon eller respirasjonssvikt) betegner tilstander der respirasjonsapparatets evne til å tilføre oksygen og oksygeninnholdet i blodet avtar (hypoksemi). Respirasjonssvikt type I betegner tilstander der hypoksemi ikke sammenfaller med for høyt nivå av karbondioksid i blod. Respirasjonssvikt type II betegner tilstander der hypoksemi ledsages av for høyt nivå av karbondioksid i blod (hyperkapni). PaCO <sub>2</sub> >6,0 kPa (45 mmHg) brukes ofte som grenseverdi som bekrefter hypoventilasjon hos lungefriske.
<b>Vitalkapasitet (VC)</b>	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 utveksling av luft i lungene enten gjennom hele eller gjennom store deler av døgnet. Årsakene til underventilering kan være at pustemusklene 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 (1, 2). Kronisk underventilering utvikler seg gradvis, og kliniske tegn som rask og overfladisk respirasjon, ødemer og redusert hostekraft opptrer ofte sent i forløpet (1, 2). For å motvirke kronisk underventilering kan pasientens naturlige ventilering understøttes med langtids mekanisk ventilering (LTMV). Ofte vil det være tilstrekkelig å understøtte ventileringen deler av døgnet, for eksempel om natten, men ofte er det uklart om og når behandling med LTMV skal starte.

Mekaniske ventilatorer til bruk utenfor sykehus blåser luft med høyt trykk inn i pasientens lunger. Gassutvekslingen i lungeblærene og oksygeneringen av blodet blir dermed mer effektiv (3). Ventileringssøtte kan bli gitt med en forhåndsbestemt frekvens (kontrollert ventilasjon), eller ved at apparatet trigges av pasienten selv (assistert ventilasjon) eventuelt i kombinasjon med at det defineres et minimum for antall åndedrett per minutt, og at 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 forhåndsdefinert trykk på luften (trykkkontrollert modus) (4), og man kan koble pasienten til ventilator med maske (ikke-invasivt) eller via trakeostomi (invasivt) (3).

Primære målsettinger for oppstart av LTMV kan være livsforlengelse eller bedret livskvalitet, men de medisinske kriteriene for oppstart av LTMV er uklare og bruken varierer (5, 6). Norske registerdata antyder omtrent 20 brukere av LTMV per 100.000 innbyggere (5), og blant voksne brukere er de vanligste underliggende diagnosene stabil kols (24%) og adipositas hypoventilasjonssyndrom (22%).

Sykdomskategorier som kan lede frem til behov for LTMV kan deles i fem hovedgrupper: Nevromuskulær sykdom, svikt i sentral respirasjonsregulering, brystvegglidelser, adipositas hypoventilasjonssyndrom og lungesykdom (1;2). Vi har tidligere publisert to delrapporter som oppsummerer bruk av LTMV ved nevrologisk sykdom eller svikt i sentral respirasjonsregulering (7) og brystvegglidelser eller adipositas hypoventilasjonssyndrom (8) der årsakene til ineffektiv respirasjon er mekaniske, muskulære eller nevrologiske. I denne tredje delrapporten søker vi å besvare om LTMV bidrar til livsforlengelse eller bedret livskvalitet når årsakene til underventilering skyldes lungesykdommene kols og cystisk fibrose.

---

## Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)

---

### Sykdomsbilde

Kols er en samlebetegnelse for flere beslektede sykdommer der fellestrekket er nedsett lungefunksjon og luftstrømsobstruksjon og omfatter kronisk astmatisk bronkitt, kronisk bronkitt med obstruksjon og lungeemfysem. Luftstrømsobstruksjonen er vanligvis progressiv og forbundet med en unormal betennelsesreaksjon i lungene (9).

Pasienter med kols er plaget av tung pust ved fysiske anstrengelser, og symptomene forverres av luftveisinfeksjoner. Mange pasienter med kols opplever at kulde, rått vær eller sterke lukter fører til økt pustebesvær. Pasienter med kols kan utvikle kronisk hypoksemi (oksygenmangel i blodet), og det er vanlig å kategorisere stabil sykdom etter økende alvorlighetsgrad (Tabell 1) beskrevet av GOLD (9).

Pasienter med kols kan også oppleve episoder med akutte forverringer i form av plutselige symptomforsterkninger. Akutt forverring kan skyldes en inflammatorisk respons i luftveiene som fører til økt respirasjonsfrekvens, økt pustemotstand og mindre effektiv gassutveksling i blodbanen. Episoder med akutt forverring kan trigges av infeksjoner eller miljømessige faktorer.

*Tabell 1. GOLD-klassifisering av obstruksjon (9). Spirometriresultater i stabil fase målt etter inhalasjon med bronkodilator*

Stadium	Alvorlighetsgrad	Postbronkodilator spirometri
I	Mild	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70 og FEV <sub>1</sub> ≥ 80 % forventet
II	Moderat	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70 og FEV <sub>1</sub> 50-79 % forventet
III	Alvorlig	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70 og FEV <sub>1</sub> 30-49 % forventet
IV	Svært alvorlig	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70 og FEV <sub>1</sub> < 30 % forventet

## **Årsak og forekomst**

Røyking og yrkeseksponering for støv og gasser er dominerende risikofaktorer for utvikling av kols, og røykeslutt og reduksjon av andre kjente risikofaktorer er følgelig viktig i forbindelse med forebygging og behandling. Utendørs luftforurensing, passiv røyking, hyppige lungeinfeksjoner i barndommen og astma anses også som risikofaktorer for utvikling av kols (9). I tillegg til miljømessige risikofaktorer finnes det også data som indikerer at genetikk påvirker sykdomsrisiko (10).

En befolkningsundersøkelse fra Hordaland i 1996-97 viste at om lag 7 % av alle nordmenn mellom 26 og 82 år tilfredsstilte ett av GOLD-kriteriene til luftstrømsobstruksjon (11, 12). Med utgangspunkt i tallene fra Hordaland kan vi anslå at om lag 200 000 nordmenn har kols stadium I-IV, hvorav omtrent 20 000 har sykdommen i alvorlig eller meget alvorlig grad (13). Selv om kols også forekommer blant yngre øker forekomsten kraftig i eldre aldersgrupper.

## **Behandling**

Det er vanlig å skille mellom behandling og oppfølging som retter seg mot stabil kols og behandling av akutte kolsforverring. Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging av kols, anbefaler tiltak ved behandling av både stabil kols og episoder med akutt forverring (14). En systematisk oversikt over 14 enkeltstudier viser at bruk av ikke-invasiv ventilering ved behandling av akutte forverring kan gi redusert dødelighet, redusert behov for intubasjon, kortere sykehusopphold i tillegg til raskere bedring av fysiologiske mål (15). I de nasjonale retningslinjene skriver Helsedirektoratet at alle sykehusavdelinger som behandler akutt kolsforverring må kunne tilby behandling med BiPAP (14). Det hersker større uenighet om hvorvidt LTMV er nyttig ved behandling av alvorlig kols i stabil fase.

## **Hvordan LTMV kan virke**

Det er lansert flere teorier som kan forklare en mulig effekt av LTMV ved behandling av stabil kols (16). Pasienter med alvorlig kols bruker mye energi på å skaffe kroppen nok luft, og bruk av LTMV kan bidra til at pustemuskulaturen får tid til restitusjon (17). Bruk av LTMV om natten kan potensielt bidra til bedre søvnkvalitet blant pasienter med kols som puster uregelmessig samtidig som nattlig underventilering med påfølgende hyperkapni (forhøyet konsentrasjon av CO<sub>2</sub> i blodet) kan motvirkes (18, 19). I denne oversikten oppsummerer vi resultatene av kliniske studier som undersøker effekten av LTMV ved behandling av kols i stabil fase.

---

## Cystisk fibrose (CF)

---

### Sykdomsbilde og forekomst

CF er en genetisk betinget og arvelig sykdom som gir en defekt i et transportprotein, CFTR\*, som sørger for transport av salt og vann gjennom epitelcellenes cellemembran. CF rammer først og fremst kroppens eksokrine (ytresekretoriske) kjertler som produserer et seigt og klebrig slim som følge av for lite væske i sekretet (20, 21). Det seige slimet tetter igjen kjertler og utførselsganger i ulike organer, spesielt i luftveiene og tarmene.

De alvorligste komplikasjonene ved CF oppstår i lungene som følge av at det tyktflytende slimet ikke fraktes ut av luftveiene. Opphopning av seigt slim kan føre til at de små luftrørsgeinene tilstoppes (20, 21). Økt motstand mot luftens passasje (obstruksjon) gjør det vanskelig å puste og hindrer effektiv gassutveksling i lungeblærene. Seigt slim gir også gode betingelser for oppvekst av bakterier og luftveisinfeksjoner, som igjen kan medføre redusert lungekapasitet, utposning på bronkiene og vekst av bakterier som er vanskelig å behandle med antibiotika (21-23). Ved fremkreden lungesykdom kan de kroniske forandringene i lungene medføre respirasjonssvikt.

Pasienter med CF er også utsatt for symptomer fra mage-tarmkanalen grunnet mangelfull absorpsjon av næring fra tarmen (21, 24). Blant annet produserer bukspyttkjertelen (pankreas) enzymer som er viktig for å spalte næringsstoffer slik at de kan tas opp av cellene i tarmslimhinnen. Ved CF tilstoppes de små utførselsgangene i pankreas slik at enzymene ikke når tarmen, og dermed forhindres normal fordøyelse av maten (21, 24).

Ifølge Norsk forening for cystisk fibrose fødes det mellom åtte og ti barn med cystisk fibrose hvert år, og i 2013 var det registrert i overkant av 300 personer med denne sykdommen i Norge (25). Det er stor individuell variasjon i symptombilde og sykdomsutvikling mellom ulike pasienter gjennom livsløpet (25). Selv om CF er en alvorlig sykdom, har gjennomsnittlig levealder for personer med CF økt betraktelig i de senere år, mye grunnet nye trenings- og behandlingsopplegg (20).

### Behandling

Selv om cystisk fibrose per i dag ikke kan helbredes finnes det mange behandlingsmuligheter som lindrer symptomer og forebygger forverring av sykdommen. Leveut-

---

\* Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

siktene er særlig avhengig av hvor godt luftveiene behandles (23). Behandling av lungekomplikasjoner kan bestå i inhalasjon av slimløsende midler, og antibiotika brukes for å forebygge og behandle infeksjoner (23). Mange har også nytte av mekaniske hjelpemidler og lungefysioterapi som hjelp til å få opp slim fra luftveiene og lungefysioterapi (22). Lungetransplantasjon kan være aktuelt ved fremskreden sykdom (23). Symptomer som relaterer seg til mangelfull opptak av næringsstoffer i tarmen kan behandles med tilskudd av vitaminer og bukspyttkjertelenzymer (24).

### **Hvordan LTMV kan virke**

LTMV kan være et nyttig hjelpemiddel ved behandling av kronisk respirasjonssvikt, og det foreligger dokumentasjon som tyder på at LTMV kan bidra til å stabilisere blodgassverdier og motvirke acidose (26-28). For pasienter med cystisk fibrose og kronisk respirasjonssvikt brukes LTMV først og fremst i påvente av transplantasjon (2, 29).

---

# Metode

---

## Litteratursøk

---

Litteratursøket ble utarbeidet av forskningsbibliotekar Ingvild Kirkehei. Søkestrategien innebar at vi utarbeidet ett felles søk for alle relevante diagnoser og sammenligninger. Søket er identisk for alle delrapportene, og fullstendig søkestrategi er vedlagt første delrapport (7). For å lage et søk med tilfredsstillende sensitivitet og spesifisitet ble det gjennomført i to omganger (to ulike strategier). Fullstendig søkestrategi ble oppdatert i 2012.

### Søk 1

Dette søket ble avgrenset av søkeord definert av diagnoser og behandlingsstrategier i tillegg til søkeord som skulle begrense treffene til behandling som 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 utvalgte publikasjoner for å identifisere artikler som vi ikke fant i det primære litteratursøket. Vi kontaktet utvalgte fageksperter for å høre om de kjente flere artikler som var relevant for inklusjon.

### Oppdateringssøk

I april 2014 gjennomførte vi et oppdateringssøk for å identifisere artikler som var publisert siden 2012. Oppdateringssøket var begrenset til å fange opp systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte forsøk om effekt av LTMV for pasienter med

kols eller cystisk fibrose. Treff som ble ansett som mulig relevante etter gjennomlesing av titler er presentert i egne tabeller, men ikke endelig vurdert for inklusjon.

### **Pågående studier**

Før avslutning av prosjektet gjennomførte vi enkle søk etter pågående studier i WHO's søkeportal<sup>†</sup> med *ventilat\**, *BiPAP*, *COPD* og *cystic fibrosis* som søkeord.

---

### **Inklusjonskriterier**

---

<b>Populasjon:</b>	Kronisk underventilerte pasienter med en kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) eller cystisk fibrose (CF)
<b>Tiltak:</b>	LTMV utenfor sykehus; både invasiv (trakeostomi) og ikke-invasiv (maskebehandling) ventilering, og uavhengig av om ventilatoren benyttes kontinuerlig eller periodevis (for eksempel bare om natten).
<b>Sammenligning:</b>	Standard behandling uten bruk av LTMV
<b>Primærutfall:</b>	Overlevelse, livskvalitet, komplikasjoner (for eksempel målt ved behov for sykehusinnleggelse) og søvnkvalitet.
<b>Sekundærutfall:</b>	Funksjonsnivå, lungefunksjon, gassutveksling, luftveissymptomer og arbeidstoleranse
<b>Språk:</b>	Ingen restriksjoner
<b>Studiedesign:</b>	Primært ønsket vi å basere oss på systematiske oversikter av høy kvalitet, men i tilfelle vi ikke skulle finne systematiske oversikter som dekket våre behov søkte vi også etter randomiserte kontrollerte studier.

---

### **Eksklusjonskriterier**

---

<b>Populasjon:</b>	Pasienter under intensivbehandling eller med akutt respirasjonssvikt (herunder akutt kolsforverring)
<b>Tiltak:</b>	Oksygenbehandling, CPAP, undertrykksbehandling og sammenligning av ulike ventilatorinnstillinger som trykk- versus volumkontrollert modus

---

<sup>†</sup> <http://apps.who.int/trialsearch/>



---

## 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 tittel eller sammendrag 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, sorterte vi artiklene i henhold til tema (diagnose) og studiedesign. For hver diagnose vurderte vi videre strategi i forhold til intensjonen om å basere rapporten på best tilgjengelig kunnskap, det vil si at vi ikke ville inkludere andre design hvis vi fant systematiske oversikter av høy kvalitet som dekket de forhåndsdefinerte problemstillingene våre.

### Vurdering av metodisk kvalitet og risiko for skjevheter

Vi sorterte relevante artikler etter studiedesign. Etter at denne sorteringen var gjennomført satt vi med lister over relevante systematiske oversikter og relevante randomiserte kontrollerte forsøk som tilfredstilte våre inklusjonskriterier. Deretter brukte vi Kunnskapssenterets sjekkliste (vedlegg 1) til å vurdere den metodiske kvaliteten til systematiske oversikter. Vi inkluderte bare oversikter av høy kvalitet.

Kort oppsummert bestod altså artikkelutvelgingsstrategien av tre trinn:

1. Identifisere systematiske oversikten om effekt av LTMV for henholdsvis kols og CF
2. Vurdere metodisk kvalitet til relevante oversikter. Dersom nyeste og beste systematiske oversikt holdt høy metodisk kvalitet stoppet vi, og brukte oversikten til å hente informasjon om tilgjengelige primærstudier, sammenstillingsbetingelser og resultater
3. Hvis vi ikke fant oversikter av høy metodisk kvalitet, eller dersom tilgjengelige oversikter ikke besvarte alle våre forhåndsdefinerte spørsmål, skulle vi forsøke å besvare spørsmålet ved å hente informasjon direkte fra identifiserte enkeltstudier.

---

## Dataauthenting og sammenstilling

---

Primært ønsket vi å basere rapporten på data som var hentet fra systematiske oversikter, men ved behov ville vi gå inn i primærstudiene for å hente ut supplerende data og informasjon. I arbeidet med rapporten viste det seg for eksempel at oversikten vi hadde definert som den nyeste og beste ikke rapporterte på alle våre forhåndsde-

finerte utfall. Vi gikk da inn i de enkeltstående randomiserte kontrollerte studiene for å undersøke hvilke studier som rapporterte de aktuelle utfallene. Resultater ble sammenstilt deskriptivt eller i meta-analyser. Meta-analyser ble laget i Review Manager 5.2 ved bruk av tilfeldige effektmodeller. For dikotome utfall beregnet vi RR (risikoforhold) og absolutte forskjeller.

---

## Kvalitet på dokumentasjon

---

Vi gjorde en samlet vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen for hvert enkelt primærutfall/endepunkt ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation<sup>\*</sup>). GRADE 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 rapporteringsskjevheter. 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 2).

Alle GRADE-vurderinger som er presentert i denne rapporten er gjort uavhengig av om GRADE ble benyttet i oversiktene vi baserer oss på.

Tabell 2. GRADE-kategorier for vurdering av kvalitet på samlet forskningsdokumentasjon

Kvalitet	Fortolkning
<b>Høy</b>	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten
<b>Middels</b>	Vi har middels tillit effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at det kan være forskjellig
<b>Lav</b>	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater
<b>Svært lav</b>	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten

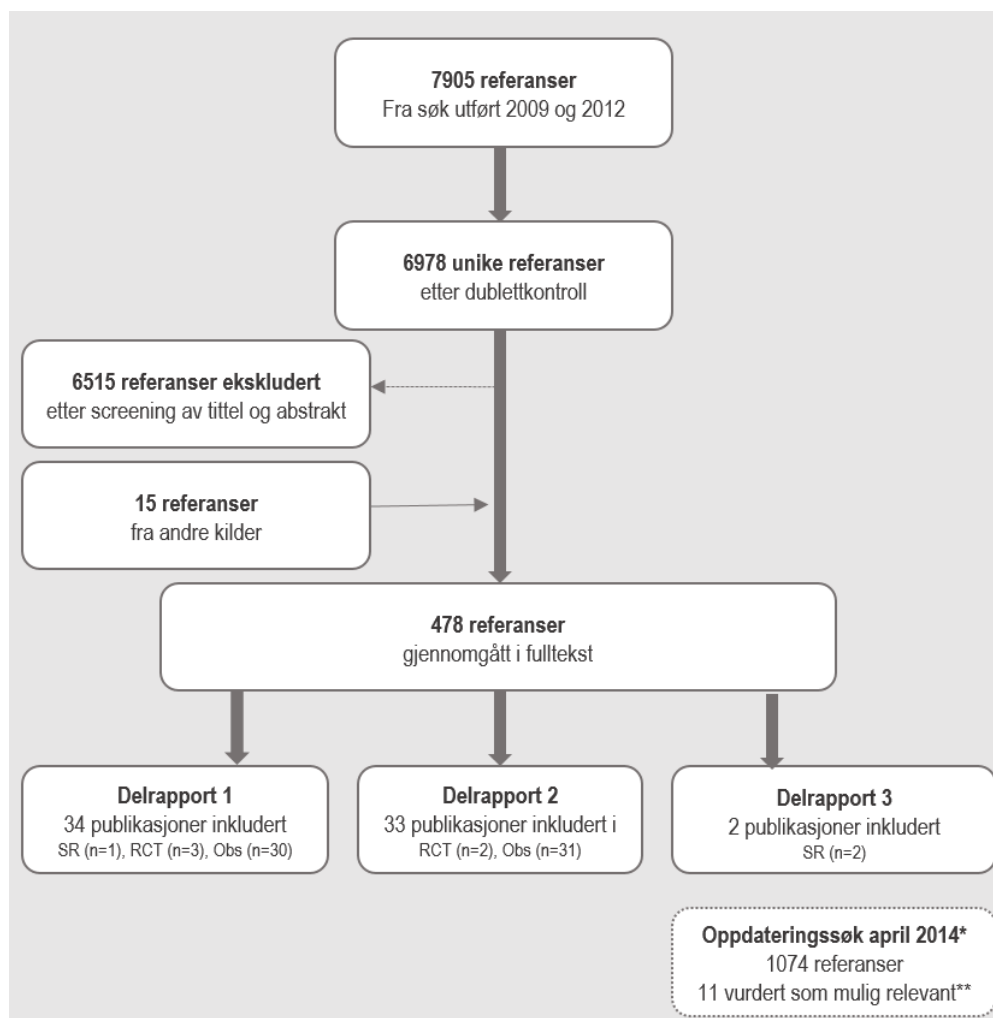
---

<sup>\*</sup> <http://www.gradeworkinggroup.org/>

# Resultat

## Kunnskapsgrunnet

De opprinnelige litteratursøkene genererte 6978 treff etter dublettkontroll hvorav 478 ble bestilt og gjennomgått i fulltekst (Figur 1). Deler av resultatet er tidligere publisert i form av to delrapporter – én om LTMV ved nevro-muskulære lidelser (7) og én om LTMV ved brystveggslidelser og adipositas hypoventilasjonssyndrom (8)



Figur 1. Flyttdiagram som oppsummerer inklusjons- og eksklusjonsprosessen.

\*Oppdateringssøket er oppdatert per april 2014, men omfatter bare søk etter systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier med relevans for tredje delrapport.

\*\*De 11 referansene fra oppdateringssøket (52-62) er ikke innhentet i fulltekst og endelig vurdert for inklusjon. **SR** Systematisk oversikt, **RCT** randomiserte kontrollerte studier, **Obs** Observasjonsstudier

Ved gjennomgang av søkeresultatene identifiserte vi både enkeltstudier og systematiske oversiktsartikler. I det opprinnelige søket fra 2009 fant vi flere relevante systematiske oversikter om effekt av LTMV for pasienter med stabil kols eller CF (30-34). Ingen av disse oversiktsartikler var oppdatert etter 2003, og siden vi fant at det var publisert nye og relevante studier etter 2003 anså vi de identifiserte oversiktene som utdaterte. Våren 2010 kontaktet vi forfatterne av to oversikter som var utgitt av Cochrane-samarbeidet med lister over mulig relevante enkeltstudier, og vi fikk vite at oppdateringsprosesser var under planlegging. For å unngå dobbeltarbeid valgte vi å avvente ferdigstilling av vår tredje delrapport om LTMV i påvente av oppdaterte oversikter fra Cochrane-samarbeidet.

En ny versjon av Cochrane-oversikten om effekt av LTMV for pasienter med cystisk fibrose (søk fra februar 2013) ble publisert i april 2013 (35), og en ny versjon av oversikten om effekt av LTMV for pasienter med stabil kols (søk fra august 2012) ble publisert i juni 2013 (36).

---

## **KOLS**

---

### **Oversikt og metoder**

I 2013 publiserte Cochrane-samarbeidet en oppdatert versjon av en systematisk oversikt om effekt av LTMV for pasienter med stabil kols (36). Den systematiske oversikten (Vedlegg 2a) baserer seg på individuelle pasientdata (IPD). Meta-analyser av individuelle pasientdata anses ofte for å være en mer pålitelig metode enn meta-analyser som utføres på aggregerte data fordi tilgang til individuelle pasientdata muliggjør standardisering av analyser og rapportering på tvers av studier (37). Tilgang til individuelle pasientdata åpner også for å utnytte andre bedre statistiske tilnærminger enn meta-analyser basert på aggregerte data. Struik og medarbeidere (36) valgte å analysere data ved hjelp av en lineær marginal modell (LMM), og vår vurdering er at denne oversikten holder høy metodisk kvalitet (Vedlegg 1).

### **Inkluderte enkeltstudier**

Oversiktsforfatterne inkluderte sju randomiserte kontrollerte studier med data for til sammen 245 deltakere (19, 38-43). Alle studier inkluderte både menn og kvinner, og gjennomsnittlig alder for alle deltakerne som inngikk i IPD-analysene var 67 år. Lungefysiologiske mål, oppfølgingstid og ventilatorinnstillinger varierte noe mellom de ulike studiene (Tabell 3). I alle studiene ble LTMV brukt om natten, i gjennomsnitt mellom 6 og 7 timer per natt (36).

To små studier ble av oversiktsforfatterne vurdert til å være utsatt for risiko for fallsskjevhet da pasienter som ikke tålte LTMV ble ekskludert fra analysene (40, 43), men utover det anså oversiktsforfatterne risikoen metodiske skjevheter i den enkelte studie som liten (36).

**Tabell 3. Deskriptive data fra inkluderte enkeltstudier om effekt av LTMV ved stabil kols**

Førsteforfatter, år Design, land	Pasientkarakteristika	Sammenligning
Casanova, 2000 (38) RCT, parallelle grupper 12 mnd oppfølging Spania	Inklusjonskriterier <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt; 45% av forventet</li> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 70%</li> </ul> Observerert gjennomsnitt <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>: 0.84 L</li> <li>• PaCO<sub>2</sub>: 51 mmHg</li> </ul>	Gr1: LTMV (n=26) <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPAP: 12-14 cmH<sub>2</sub>O</li> <li>• EPAP: 4 cmH<sub>2</sub>O</li> </ul> Gr2: Standard (n=26)
Clini, 2002 (39) RCT, parallelle grupper 24 mnd oppfølging Italia	Inklusjonskriterier <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>&lt;1.5L</li> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 60%</li> </ul> Observerert gjennomsnitt <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>: 0.75 L</li> <li>• PaCO<sub>2</sub>: 56 mmHg</li> </ul>	Gr1: LTMV (n=43) <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPAP: 14 cmH<sub>2</sub>O</li> <li>• EPAP: 2 cmH<sub>2</sub>O</li> </ul> Gr2: Standard (n=47)
Gay, 1996 (16) RCT, parallelle grupper 3 mnd oppfølging USA	Inklusjonskriterier <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt; 40% av forventet</li> </ul> Observerert gjennomsnitt <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> 0.68 L</li> <li>• PaCO<sub>2</sub> 52 mmHg</li> </ul>	Gr1: LTMV (n=7) <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPAP: 10 cmH<sub>2</sub>O</li> <li>• EPAP: 2 cmH<sub>2</sub>O</li> </ul> Gr2: CPAP/sham (n=6)
McEvoy, 2009 (41) RCT, parallelle grupper 36 mnd oppfølging Australia	Inklusjonskriterier <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt; 50% av forventet</li> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 60%</li> </ul> Observerert gjennomsnitt <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>: 0.65 L</li> <li>• PaCO<sub>2</sub>: 54 mmHg</li> </ul>	Gr1: LTMV (n=72) <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPAP: 13 cmH<sub>2</sub>O</li> <li>• EPAP: 5 cmH<sub>2</sub>O</li> </ul> Gr2: Standard (n=72)
Meecham Jones, 1995 (19) RCT, overkryssing 3 mnd oppfølging UK	Inklusjonskriterier <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt; 50% av forventet</li> </ul> Observerert gjennomsnitt <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>: 0.84 L</li> <li>• PaCO<sub>2</sub>: 56 mmHg</li> </ul>	Gr1: LTMV (n=14) <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPAP: 18 cmH<sub>2</sub>O</li> <li>• EPAP: 2 cmH<sub>2</sub>O</li> </ul> Gr2: Standard (n=14)
Sin, 2007 (42) RCT, parallelle grupper 3 mnd oppfølging Kanada	Inklusjonskriterier <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt; 70% av forventet</li> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC ratio &lt; 70%</li> </ul> Observerert gjennomsnitt <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>: 0.88 L</li> <li>• PaCO<sub>2</sub>: 43 mmHg</li> </ul>	Gr1: LTMV (n=11) <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPAP: 16 cmH<sub>2</sub>O</li> <li>• EPAP: 4 cmH<sub>2</sub>O</li> </ul> Gr2: CPAP/sham (n=12)
Strumpf, 1991 (43) RCT, overkryssing 3 mnd oppfølging USA	Inklusjonskriterier <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 75%</li> </ul> Observerert gjennomsnitt <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>: 0.54 L</li> <li>• PaCO<sub>2</sub>: 46 mmHg</li> </ul>	Gr1: LTMV (n=7) <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPAP: 15 cmH<sub>2</sub>O</li> <li>• EPAP: 2 cmH<sub>2</sub>O</li> </ul> Gr2: Standard (n=7)

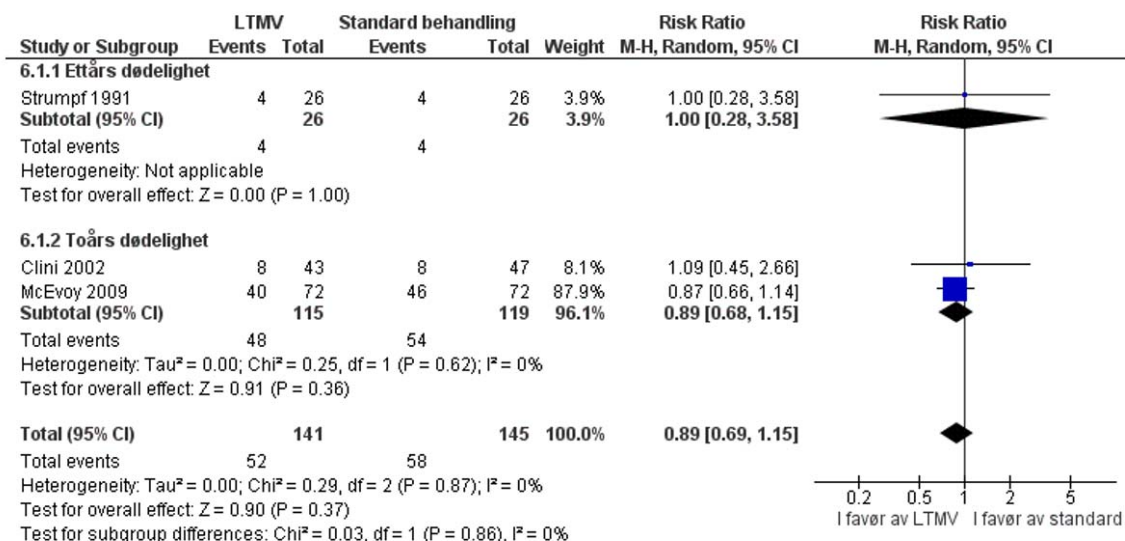
## Effekt av LTMV versus standard oppfølging ved stabil kols

### Overlevelse

Struik og medarbeidere rapporterte ikke overlevelse som utfall i sin systematiske oversikt. Siden vi søkte systematisk etter primærstudier kan vi slå fast at oversikten til Struik og medarbeidere dekker alle kjente relevante primærstudier. Vi gjennomgikk de sju studiene som var inkluderte i oversiktsartikkelen, og fant at tre rapporterte overlevelse (38, 39, 41). De tre studiene hadde oppfølgingstider på henholdsvis ett (38) og to år (45, 47). De tre studiene viste ingen statistisk signifikant effekt av LTMV hver for seg eller samlet (RR 0,89; 95% KI 0,69 til 1,15; Figur 2).

I en gruppe bestående av 1000 personer med høy utgangsrisiko for død, for eksempel 40%, vil man i snitt observere 44 færre dødsfall gjennom en treårsperiode. Dette estimatet er usikkert, men det riktige estimatet befinner seg med 95% sikkerhet et sted mellom 124 færre og 60 flere dødsfall. Vi vurderer at disse resultatene er for usikre til å trekke sikre konklusjoner om effekt av LTMV på dødelighet (Tabell 4).

I sin studie gjennomførte McEvoy og medarbeidere Cox analyser der de justerte for utgangsforskjeller i PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> og livskvalitet, og i disse justerte analysene ble LTMV assosiert med en positiv effekt på overlevelse (HR 0,63; 95 % KI 0,40 til 0,99).



Figur 2. Forestplott som viser risiko for død for LTMV versus standard behandling. Ingen studier viser statistisk signifikante forskjeller i risikoratio (RR) i disse ujusterte analysene.

Tabell 4. Overlevelse ved bruk av nattlig ikke-invasiv LTMV vs. standardbehandling for pasienter med stabil kols. Tredje kolonne oppsummerer vår GRADE-vurdering (vedlegg 3a)

Utfall (oppfølging)	Oppsummert resultat	Kvalitet på dokumentasjon
Overlevelse (1-3 år)	Sammenstilte data fra tre randomiserte kontrollerte studier (286 deltakere) viser ingen statistisk signifikant forskjell i dødelighet for LTMV sammenlignet med standard oppfølging; RR=0,89 (95% KI 0,69 til 1,15) og ARR=-0,03 (95% KI -0,12 til 0,07)	⊕⊕○○ Lav

### Livskvalitet

Struik og medarbeidere rapporterer endringer i livskvalitet etter tre og tolv måneders bruk av LTMV i sin systematiske oversikt (Tabell 5).

#### Kortidsoppfølging (tre måneder)

Ifølge oversiktsforfatterne er det én studie som rapporterer forskjeller i livskvalitet ved tre måneder (19). Studien målte sykdomsspesifikk livskvalitet (St. George Respiratory Questionnaire) og viste større effekt av LTMV + oksygenbehandling (LTOT) enn av LTOT alene ( $p=0,03$ ). Størrelsen på forskjellen ble ikke rapportert (19).

#### Langtidsoppfølging (12 måneder)

I følge oversikten til Struik og medarbeidere er det to studier som rapporterte endringer i livskvalitet 12 måneder etter randomisering til LTMV eller standard behandling (39, 41). Begge studiene rapporterte endringer i sykdomsspesifikk livskvalitet ved bruk av St. George Respiratory Questionnaire. Sammenstilling av resultatene fra de to studiene viste ifølge oversiktsforfatterne ingen statistisk signifikant forskjell mellom LTMV og standard behandling (MD 0,9; 95 % KI -19,2 til 21,0), men det var heterogenitet mellom studiene som ikke var forklart ( $p=0,03$ ). Vi vurderte kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon til lav, det vil si at den sanne effekten kan være vesentlig forskjellig fra de estimatene som fremkommer her.

Tabell 5. Livskvalitet ved bruk av nattlig ikke-invasiv LTMV versus standardbehandling for pasienter med stabil kols. Tredje kolonne oppsummerer vår GRADE-vurdering (vedlegg 3a)

Utfall (oppfølging)	Oppsummert resultat	Kvalitet på dokumentasjon
SGRQ (3 mnd)	En randomisert kontrollert studie (14 deltakere) antyder bedret sykdomsspesifikk livskvalitet etter tre måneders bruk av LTMV sammenlignet med standard oppfølging. Størrelsen på forskjellen ble ikke rapportert i primærstudien.	⊕⊕○○ Lav
SGRQ (12 mnd)	Sammenstilling av data fra to randomiserte kontrollerte (103 deltakere) viste ingen statistisk signifikant forskjell i sykdomsspesifikk livskvalitet ved bruk av LTMV sammenlignet med standard oppfølging; MD 0,9 (95 % KI -19,2 til 21,0)	⊕⊕○○ Lav

## ***Søvn og søvnkvalitet***

I sin systematiske oversikt rapporterer Struik og medarbeidere endringer i søvneffektivitet etter tre og tolv måneders bruk av LTMV (Tabell 6). Søvneffektivitet er definert som forholdet mellom antall minutter med faktisk søvn og antall minutter som tilbringes i sengen.

### ***Kortidsoppfølging (tre måneder)***

Ifølge oversiktsforfatterne er det tre studier (24 deltakere) som rapporterer forskjeller i søvneffektivitet ved tre måneder (19, 40, 43). Da oversiktsforfatterne sammenstilte resultatene fra de tre studiene fant de ingen statistisk signifikant forskjell mellom LTMV og kontrollgruppen (MD -9,1; 95% KI -38,1 til 19,9), men det var uforklart heterogenitet mellom studiene.

### ***Langtidsoppfølging (12 måneder)***

I følge oversikten til Struik og medarbeidere er det to studier som rapporterte søvn-data 12 måneder etter oppstart av LTMV eller standard behandling (39, 41), men søvnkvalitet ble målt ulikt i de to studiene. McEvoy og medarbeidere (41) rapporterte søvneffektivitet, men gjennomførte bare oppfølgingsmålinger for LTMV-gruppen. Clini og medarbeidere (39) målte pasientrapportert søvnkvalitet på en skala mellom én (best) og fire (verst), og viste en grensesignifikant forskjell i favør av LTMV-gruppen (MD 0,3; 95% KI 0,0 til 0,7).

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er gjennomgående svært lav (Tabell 6), og det er derfor ikke er mulig å trekke sikre konklusjoner om effekten av LTMV på søvn og søvnkvalitet for pasienter med stabil kols.

***Tabell 6. Søvnkvalitet ved nattlig ikke-invasiv LTMV versus standardbehandling for pasienter med stabil kols. Tredje kolonne oppsummerer vår GRADE-vurdering, vedlegg 3a***

Utfall (oppfølging)	Oppsummert resultat	Kvalitet på dokumentasjon
Søvneffektivitet (3 mnd)	Sammenstilte data fra tre randomiserte kontrollerte studier (24 deltakere) viste ingen statistisk signifikant forskjell i søvneffektivitet ved bruk av LTMV sammenlignet med standard oppfølging; MD -9,1 (95 % KI -38,1 til 19,9)	⊕○○○ Svært lav
Søvnkvalitet (12 mnd)	Én randomisert kontrollert studie (90 deltakere) målte egenrapportert søvnkvalitet på en skala fra 1 til 4 med bedre resultater i LTMV-gruppen sammenlignet med standard oppfølging; MD 0,3 (95 % KI 0,0 til 0,7)	⊕○○○ Svært lav



### **Behov for sykehusinnleggelse**

Struik og medarbeidere rapporterte ikke sykehusinnleggelser som utfall i sin systematiske oversikt (36). På samme måte som for utallet overlevelse gikk vi gjennom primærstudiene for å hente ut data om behov for sykehusinnleggelser. Tre studier rapporterte forskjeller i antall sykehusinnleggelser ved behandling med LTMV versus standard behandling (38, 39, 41).

Clini og medarbeidere (39) rapporterer at gjennomsnittlig antall sykehusinnleggelser per pasient per år var 0,9 blant pasientene i LTMV-gruppen og 1,4 i kontrollgruppen som tilsvarende en gjennomsnittlig forskjell på 0,5 innleggelser (95 % KI -1,3 til 0,3). Forfatterne fant heller ikke statistisk signifikante forskjeller i antall innleggelser på intensivavdeling mellom de to gruppene (MD -0,2; 95% KI -0,5 til 0,1). Casanova og medarbeidere rapporterer ikke effektestimater for antall sykehusinnleggelser, men oppgir at det ikke ble observert statistisk signifikante forskjeller mellom LTMV og kontrollgruppe gjennom observasjonsperioden på ett år (38).

Clini og medarbeidere (39) rapporterer også antall dager som hver pasient i gjennomsnitt tilbrakte på sykehus per år. For pasienter i LTMV gruppen var dette tallet 13,6 sammenlignet med 19,3 i kontrollgruppen, men forskjellen var ikke statistisk signifikant (MD -5,7; 95 % KI -16,7 til 5,3). McEvoy og medarbeidere fant heller ikke statistisk signifikante forskjeller i antall liggedøgn på sykehus mellom LTMV og kontroll (41). Pasientene i LTMV gruppen ble observert i til sammen 62182 dager og i denne perioden tilbrakte de 2020 dager på sykehus. Pasientene i kontrollgruppe ble registrerte med 1679 sykehusdøgn over i alt 54708 observasjonsdøgn. Gjennomsnittlig antall liggedøgn per pasient per år var således 11,9 i LTMV gruppen og 11,3 i kontrollgruppen – en forskjell som ikke var statistisk signifikant ( $p=0,161$ ).

Vi vurderer kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon til lav, det vil si at den sanne effekten av LTMV på behovet for sykehusinnleggelser kan være vesentlig forskjellig fra de estimatene som fremkommer her (Tabell 7).

*Tabell 7. Behov for sykehusinnleggelse for pasienter med stabil kols ved LTMV versus standard behandling. Tredje kolonne oppsummerer vår GRADE-vurdering, vedlegg 3a*

Utfall (oppfølging)	Oppsummert resultat	Kvalitet på dokumentasjon
Innleggelser per pasient per år (24 mnd)	Én randomisert kontrollert studie (90 deltakere) fant ingen statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig antall innleggelser per pasient per år mellom LTMV og kontrollgruppe (MD -0,5 innleggelser; 95 % KI fra -1,3 til 0,3). Funnene understøttes av en annen randomisert kontrollert studie som ikke rapporterer effektestimater.	⊕⊕○○ Lav
Liggedøgn per pasient per år (24 mnd)	Én randomisert kontrollert studie (90 deltakere) fant ingen statistisk forskjell i antall liggedøgn på sykehus per pasient per år mellom LTMV og kontroll (MD -5,7 døgn; 95 % KI fra -16,7 til 5,3).	⊕⊕○○ Lav

### **Episoder med akutt forverring**

Struik og medarbeidere rapporterte ikke akutt forverring som utfall i sin systematiske oversikt (36). Vi gikk derfor gjennom primærstudiene for å hente ut relevante data. Én studie sammenlignet antall registrerte episoder med akutt forverring i LTMV versus kontrollgruppen (38). Forfatterne skriver at det ikke ble observert signifikante forskjeller mellom de to gruppene etter ett år, men de oppga ingen effektestimater (38). Kvaliteten på denne dokumentasjonen er lav (Tabell 8), og vi kan derfor ikke utelukke at LTMV påvirker antall gjennomgåtte episoder med akutt forverring.

*Tabell 8. Antall gjennomgåtte episoder med akutt forverring ved bruk av nattlig ikke-invasiv LTMV versus standard behandling for pasienter med stabil KOLS. Tredje kolonne oppsummerer vår GRADE-vurdering*

Utfall (oppfølging)	Oppsummert resultat	Kvalitet på dokumentasjon
Episoder med akutt forverring (24 mnd)	Én randomisert kontrollert studie (52 deltakere) registrerte antall episoder med akutt forverring. Forskjellen mellom LTMV og standard oppfølging beskrevet som ikke signifikant, men ingen effektestimater er tilgjengelig.	⊕⊕○○ Lav

### **Sekundærutfall**

#### **Lungefunksjon**

I sin oversikt basert på individuelle pasientdata hadde Struik og medarbeidere tilgang til lungefunksjonsdata målt 3 måneder etter oppstart av LTMV fra fem studier med i alt 83 deltakere (16, 19, 38, 42, 43). Sammenstilling av resultatene fra de fem studiene viste ifølge oversiktsforfatterne ingen statistisk signifikant forskjell mellom LTMV og standard behandling verken for FEV<sub>1</sub> (MD -0,01 L; 95% KI -0,09 til 0,07) eller FVC (MD 0,00 L; 95% KI -0,13 til 0,14).

For langtidsoppfølging (12 måneder) hadde oversiktsforfatterne tilgang til individuelle pasientdata fra to studier med i alt 125 deltakere (39, 41). Sammenstilling av resultatene viste ifølge oversiktsforfatterne ingen statistisk signifikant forskjell mellom LTMV og standard behandling verken for FEV<sub>1</sub> (MD -0,01 L; 95% KI -0,07 til 0,04) eller FVC (MD 0,04 L; 95% KI -0,12 til 0,20).

Vi vurderte at tilgjengelig dokumentasjon holdt lav kvaliteten for lungefunksjonsutfall (vedlegg 3a), det vil si at den sanne effekten kan være vesentlig forskjellig fra de estimatene som fremkommer her (vedlegg 3a).

### *Respiratorisk muskelfunksjon*

Struik og medarbeidere hadde tilgang til individuelle pasientdata for maksimalt inspiratorisk ( $PI_{max}$ ) og ekspiratorisk trykk ( $PE_{max}$ ) etter tre måneders behandling fra tre studier med i alt 48 deltakere (16, 38, 43). Oversiktsforfatterne fant ikke statistisk signifikante forskjeller mellom LTMV og kontroll verken for  $PI_{max}$  (MD 4,9 cm H<sub>2</sub>O; 95% KI -1,5 til 11,2) eller  $PE_{max}$  (MD 22,1 cm H<sub>2</sub>O; 95% KI -23,5 til 67,7), men på grunn av upresise resultater (brede konfidensintervall) er det ikke mulig å trekke sikre konklusjoner for disse utfallene.

Respiratorisk muskelfunksjon ble rapportert i én langtidsstudie med 90 deltakere (39), og viste ingen statistisk signifikant forskjell i  $PI_{max}$  mellom LTMV og kontrollgruppe (MD 2,1 cm H<sub>2</sub>O; 95% KI -3,6 til 7,7). Vi vurderte at den tilgjengelige dokumentasjon holdt lav kvaliteten for dette utfallet, det vil si at den sanne effekten kan være vesentlig forskjellig fra de estimatene som presenteres her.

### *Arteriell blodgass*

I sin oversikt basert på individuelle pasientdata hadde Struik og medarbeidere tilgang til blodgassdata ved tre måneders oppfølging fra seks studier med 162 deltakere (16, 19, 38, 39, 42, 43). Sammenstilling av resultatene fra de seks studiene viste ifølge oversiktsforfatterne ingen statistisk signifikant forskjell mellom LTMV og standard behandling verken for PaCO<sub>2</sub> (MD -2,5 mmHg; 95% KI -5,3 til 0,3) eller PaO<sub>2</sub> (MD 1,3 mmHg; 95% KI -0,7 til 3,3).

Ved 12-månedersoppfølging var data tilgjengelig for to studier med 118 deltakere, og sammenstilling av resultatene viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom LTMV og standard behandling verken for PaCO<sub>2</sub> (MD -1,0 mmHg; 95% KI -3,6 til 1,6) eller PaO<sub>2</sub> (MD -1,8 mmHg; 95% KI -8,6 til 5,1).

Vi vurderte at tilgjengelig dokumentasjon holdt moderat kvalitet for dette utfallet (vedlegg 3a). Det betyr at effektestimaterne vi presenterer sannsynligvis gir et godt bilde av hvordan LTMV påvirker arterielle blodgassverdier blant pasienter med stabil kols.

### *Fysisk kapasitet*

I sin oversikt basert på individuelle pasientdata inkluderte Struik og medarbeidere gangtestresultater (6MWD) ved tre måneders oppfølging fra tre studier med 40 deltakere (16, 19, 42). Sammenstilling av resultatene viste ifølge oversiktsforfatterne ingen statistisk signifikant forskjell mellom LTMV og standard behandling verken (MD 27,7 m; 95% KI -11,0 til 66,3). For langtidsoppfølging var data bare tilgjengelig fra studien til Clini og medarbeidere – en studie som ikke viste statistisk signifikante resultater (MD -4,4 m, 95% KI -37,5 til 28,6). Vi vurderte kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon til lav, det vil si at den sanne effekten kan være vesentlig forskjellig fra de estimatene som fremkommer her (vedlegg 3a).

### ***Subgruppeanalyser***

Gitt at LTMV har tilsiktet effekt på relevante utfall blant pasienter med stabil kols er det aktuelt å spørre seg om det finnes grupper av pasienter som kan forventes å ha større nytte av behandling enn andre. Én mulighet er at pasientkarakteristika som alder eller komorbiditet kan predikere behandlingsrespons. Et annet viktig spørsmål er om forventet effekt avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad. Det siste spørsmålet er viktig fordi det kan belyse hva som er et hensiktsmessig tidspunkt for å introdusere LTMV som en behandlingsmulighet.

I sin systematiske oversikt forhåndsdefinerte Struik og medarbeidere noen hypoteser om forventede subgruppeeffekter (36). Forfatterne postulerte blant annet at effekten av LTMV skulle vise samvariasjon med graden av hyperkapni og bedre effekt ved bruk av høye inspirasjonstrykk (IPAP). Subgruppeanalysene er bare utført blant pasienter som fikk tilbud om LTMV og bare for ett utfall ( $\text{PaCO}_2$ ). Slike subgruppeanalyser kan være hypotesegenererende og nyttig for å vise vei for videre forskning, men analysene er observasjonelle av natur og det er ikke mulig å trekke konklusjoner basert på slike subgruppeanalyser.

Resultatene av subgruppeanalysene er utgitt i en egen publikasjon (44) og antyder bruk av høye IPAP ( $\geq 18$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ ) kan assosieres med større endring i  $\text{PaCO}_2$  enn lave IPAP (MD -3,24 mmHg; 95% KI -5,83 til -0,64). Pasienter som er mer hyperkapniske ved oppstart av behandling ( $\text{PaCO}_2 \geq 55$  mmHg) opplever større endring i  $\text{PaCO}_2$  enn pasienter som er mer moderat hyperkapniske ved oppstart av behandling (MD -4,02 mmHg; 95% KI -6,25 til -1,79).

---

## Cystisk fibrose

---

### Oversikt og metoder

I 2013 publiserte Cochrane-samarbeidet (Vedlegg 2b) en oppdatert versjon av en systematisk oversikt om effekt av ikke-invasiv LTMV for pasienter med cystisk fibrose (35). Ved inklusjon av overkrysningsstudier rapporterte forfatterne resultater ved første overkryssning. Oversikten er etter vår vurdering av høy kvalitet (Vedlegg 1), og har to definerte delspørsmål:

- Hvilken effekt har nattlig LTMV av pasienter med cystisk fibrose på utfall som livskvalitet, lungefunksjon og blodgassverdier?
- Hva er effekten av ikke-invasiv mekanisk ventilering sammenlignet med fysioterapi med henblikk på oppklaring av luftveiene (airway clearance)?

### Inkluderte enkeltstudier

Oversiktsforfatterne inkluderte tre randomiserte kontrollerte studier med til sammen 27 deltakere som søkte å besvare på det første delspørsmålet i listen over (26, 27, 45), og fire randomiserte kontrollerte forsøk med totalt 79 deltakere med relevans for andre delspørsmål (46-49). Av de to delspørsmålene er det bare det første som faller inn under til vår rapport's inklusjonskriterier, og det er resultatene fra disse studiene vi velger å videreformidle her (Tabell 9).

De tre identifiserte studiene var utført i USA og Australia, og alle var randomiserte overkryssingsforsøk. I to av studiene brukte deltakerne bare ventilator gjennom én natt før utfall ble målt (26, 27). Young og medarbeidere opererte med behandlingsvarighet på seks uker adskilt av en to-ukers utvaskingsperiode (45). Det er primært studien til Young og medarbeidere som bidrar med data for utfallene vi har definert som primære.

Ifølge oversiktsforfatterens vurderinger hadde en av studiene lav risiko for systematiske skjevheter (45). For de to andre studiene bedømte de risiko for systematiske skjevheter til uklar (26, 27).

**Tabell 9. Deskriptive data fra inkluderte enkeltstudier om effekt av nattlig LTMV ved cystisk fibrose**

Førsteforfatter, år Design, land	Pasientkarakteristika	Behandling
Gozal, 1997 (26)  RCT, overkryssing (n=6)  USA	CF med moderat og alvorlig lungesykdom  Observert gjennomsnitt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alder: 22,3 år</li> <li>• FEV<sub>1</sub>: 29,4 % av forventet</li> </ul>	Tre netter innenfor 15 dager: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Natt a: Romluft</li> <li>• Natt b: Oksygen</li> <li>• Natt c: LTMV ± oksygen</li> </ul>
Milross, 2001 (27)  RCT, overkryssing (n=13)  Australia	CF med alvorlig lungesykdom  Observert gjennomsnitt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alder: 26 år</li> <li>• FEV<sub>1</sub>: 31,7 % av forventet</li> </ul>	Tre netter innenfor én uke: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Natt a: Romluft + CPAP (4 - 5 cm H<sub>2</sub>O)</li> <li>• Natt b: Oksygen + CPAP (4- 5 cm H<sub>2</sub>O)</li> <li>• Natt c: LTMV ± oksygen</li> </ul>
Young, 2008 (45)  RCT, overkryssing (n=8)  Australia	CF med moderat og alvorlig lungesykdom  Observert gjennomsnitt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alder: 37 år</li> <li>• FEV<sub>1</sub>: 35 % av forventet</li> <li>• PaCO<sub>2</sub>: 52 mmHg</li> </ul>	Tre perioder á 6 uker med to- ukers utvaskingstid: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periode a: luft</li> <li>• Periode b: oksygen</li> <li>• Periode c: LTMV</li> </ul>

## Effekt av LTMV versus luft eller oksygen ved cystisk fibrose

### Overlevelse

Alle tilgjengelige primærstudier hadde kort oppfølgingsperiode og målte ikke effekten av LTMV med henblikk på overlevelse.

### Behov for sykehusinnleggelse

Alle tilgjengelige primærstudier hadde kort oppfølgingsperiode og ingen målte effekten av LTMV på utfall som antall sykehusinnleggelser.

### Livskvalitet

Oversiktsartikkelen til Moran og medarbeidere (35) videreformidler livskvalitetsdata for én studie (45). Young og medarbeidere (45) målte sykdomsspesifikk livskvalitet kalt CF QoL der fire ulike domener blir vurdert på en skala fra 0 til 100, der 100 er best og 0 er verst (50). Ifølge oversiktsforfatterne ble det ikke observert forskjeller i noen livskvalitetsdomener mellom LTMV og oksygen eller mellom LTMV og luft<sup>§</sup>. Den eneste tilgjengelige studie som undersøker effekt av LTMV på livskvalitet er altså en overkrysningsstudie som omfatter svært få pasienter (n=8) med begrenset oppfølging (6 uker). Vår vurdering er at den tilgjengelige dokumentasjonen holder lav kvalitet, det vil si at den sanne effekten kan være vesentlig forskjellig fra de estimatene som fremkommer her (Tabell 10).

Tabell 10. Effekt av nattlig ikke-invasiv LTMV på livskvalitet for pasienter med cystisk fibrose. Tredje kolonneopsummerer vår GRADE-vurdering (vedlegg 3b/c)

Utfall	Oppsummert resultat	Kvalitet på dokumentasjon
Sammenligning av LTMV versus luft		
QoL (6 uker)	Én randomisert overkrysningsstudie (n=15) viste at LTMV førte til bedring i domenet «Brystsymptomer» av CF-QoL sammenlignet med bruk av luft (MD 10 poeng med 95 % KI fra 5 til 16). Liten eller ingen forskjell i øvrige domener, men effektestimater og konfidensintervall er ikke rapportert i primærstudien	⊕⊕○○ Lav
Sammenligning av LTMV versus oksygen		
QoL (6 uker)	Én randomisert overkrysningsstudie (n=15) viste LTMV hadde liten eller ingen innvirkning på sykdomsspesifikk livskvalitet målt med CF-QoL sammenlignet med oksygen, men effektestimater og konfidensintervall ikke rapportert i primærstudien	⊕⊕○○ Lav

<sup>§</sup> I sin studie viste Young statistisk signifikant forskjell mellom LTMV og luft målt på livskvalitetsdomenet «Chest symptoms» (MD 10 poeng; 95% KI 5 til 16). Avviket skyldes at Young et al benytter parett-test, mens oversiktforfatterne benytter en uparet test

## Søvn og søvnkvalitet

Oversikten vi baserer oss på (35) inkluderte én studie som rapporterte søvnrelaterte utfall for pasienter med cystisk fibrose ved bruk av LTMV om natten (45). Young og medarbeidere fant ingen forskjell i Epworth tretthetsskala\*\* ved bruk av LTMV versus oksygen (MD 0,0 poeng; 95% KI -5,6 til 5,6) eller mellom LTMV og luft (MD 0,0 poeng; 95% KI -5,1 til 5,1). Heller ikke på Pittsburg søvnkvalitetsindeks (PSQI)\*\* fant forfatterne forskjeller mellom behandling med LTMV og oksygen (MD 0,0; 95% KI -2,6 til 2,6) eller mellom LTMV og luft (MD -1,0; 95% KI -4,0 til 2,0).

Studien som undersøker effekt av LTMV på ESS og PSQI er en overkrysningsstudie som omfatter svært få pasienter (n=8). Oppfølgingsperioden er begrenset til seks uker. Vi vurderer at kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er lav, og at den sanne effekten kan være vesentlig forskjellig fra de estimatene som fremkommer her (Tabell 11).

Tabell 11. Effekt av nattlig ikke-invasiv LTMV på søvn og søvnkvalitet for pasienter med cystisk fibrose. Tredje kolonne oppsummerer vår GRADE-vurdering (vedlegg 3b/c)

Utfall	Oppsummert resultat	Kvalitet på dokumentasjon
Sammenligning av LTMV versus luft		
PSQI (6 uker)	Én randomisert overkrysningsstudie (n=15) viste at LTMV hadde liten eller ingen innvirkning på søvnkvalitet målt med Pittsburgh Sleep Quality Index sammenlignet med luftkontroll (MD -1 poeng med 95 % KI fra -4 til 2 poeng)	⊕⊕○○ Lav
ESS (6 uker)	Én randomisert overkrysningsstudie (n=15) viste at LTMV hadde liten eller ingen innvirkning på tretthet målt på Epworth tretthetsskala sammenlignet med luftkontroll (MD 0 poeng med 95 % KI fra -5 til 5)	⊕⊕○○ Lav
Sammenligning av LTMV versus oksygen		
PSQI (6 uker)	Én randomisert overkrysningsstudie (n=15) viste at LTMV hadde liten eller ingen innvirkning på søvnkvalitet målt med Pittsburgh Sleep Quality Index sammenlignet med bruk av oksygen (MD=0 med 95 % KI fra -3 til 3 poeng)	⊕⊕○○ Lav
ESS (6 uker)	Én randomisert overkrysningsstudie (n=15) viste at LTMV hadde liten eller ingen innvirkning på tretthet målt på Epworth tretthetsskala sammenlignet med bruk av luft (MD 0 poeng med 95 % KI fra -5 til 5)	⊕⊕○○ Lav

\*\* Epworths sleepiness scale (ESS), skala fra 0 (best) til 24 (dårligst) der score  $\geq 9$  indikerer at man sover for lite eller for dårlig: <http://epworthsleepinessscale.com>

\*\* Pittsburgh sleep quality index (PSQI), skala fra 0 (best) til 23 (dårligst) der score mindre enn 5 tolkes som god søvnkvalitet: <http://www.sleep.pitt.edu/content.asp?id=1484&subid=2316>



## ***Sekundærutfall***

### ***Lungefunksjon***

Endring i lungefunksjon etter seks ukers bruk av henholdsvis nattlig LTMV, LTOT og luft ble rapportert i studien til Young og medarbeidere (45), og ifølge oversiktsforfatterne (35) viste studien ingen statistisk signifikant endring i FEV<sub>1</sub> mellom LTMV og oksygen (MD 1,0 % av forventet; 95 % KI -8,1 til 10,1) eller mellom LTMV og luft (MD 1,0% av forventet; 95% CI -8,6 til 10,6). Heller ikke for FVC fant forfatterne forskjeller mellom LTMV og LTOT (MD 4,0 % av forventet; 95% KI -11,2 til 19,2) eller mellom LTMV og luft (MD 4,0% av forventet; 95% KI -10,3 til 18,3). Milross og medarbeidere (27) viser, ifølge oversikten til Moran og medarbeidere (35) at LTMV gir økt tidevolum under søvn sammenlignet med både oksygen (MD 0,08 L; 95% KI 0,04 til 0,12) og luft (MD 0,10 L; 95% KI 0,04 til 0,16). Grunnet kort oppfølgingstid, få pasienter og upresise resultater holder kvaliteten på dokumentasjonen lav kvalitet, noe som gjør det vanskelig å trekke sikre konklusjoner om effekt av LTMV på lungefunksjon hos pasienter med CF.

### ***Respiratorisk muskelfunksjon***

Vi identifiserte ikke relevante data i oversikten til Moran og medarbeidere (35).

### ***Arteriell blodgass***

Oversikten vi baserer oss på (35) inkluderte én studie som rapporterte søvnrelaterte utfall for pasienter med cystisk fibrose ved bruk av LTMV om natten (45). Ifølge oversikten (35) ble det ikke observert statistisk signifikante endringer i PaCO<sub>2</sub> (MD -1,0 mmHg; 95% KI -7,1 til 5,1) eller PaO<sub>2</sub> (MD -4,0 mmHg; 95% KI -13,4 to 5,4) etter seks uker med behandling med LTMV sammenlignet med oksygen. Heller ikke for sammenligningen av LTMV mot luft fant forfatterne statistisk signifikante forskjeller i PaCO<sub>2</sub> (MD -2,0 mmHg; 95% KI -8,1 til 4,1) eller PaO<sub>2</sub> (MD -2,0 mmHg; 95% KI -8,6 til 4,6). Vi vurderte at den tilgjengelige dokumentasjon holdt lav kvaliteten for dette utfallet, det vil si at den sanne effekten kan være vesentlig forskjellig fra de estimatene som presenteres her (vedlegg 3b/c).

### ***Fysisk kapasitet***

Ifølge vår inkluderte oversikt (35) ble relevante data bare presentert i studien til Young og medarbeidere (45), og de fant ingen forskjell i resultatene av en gangtest (51)\*\* etter seks ukers behandling med henholdsvis LTMV og LTOT (MD 56,0 m; 95% KI -76,7 til 188,7). Resultatene av gangtesten var imidlertid signifikant bedre for LTMV sammenlignet mot luftkontroll (MD 83,0 m; 95% KI 21,5 til 144,5). Dokumentasjonen er imidlertid av lav kvalitet, det vil si at den sanne effekten kan være vesentlig forskjellig fra de estimatene som presenteres her.

---

\*\* Modified shuttle walk test

---

## Oppdateringssøk april 2014

---

### Oppdateringssøk

De to systematiske oversiktene som er inkludert i denne rapporten er basert på søk fra august 2012 og februar 2013. For å avdekke studier publisert i tidsvinduet fra august 2012 og frem til i dag gjennomførte vi et oppdatert litteratursøk i april 2014.

Gjennom oppdateringssøket fant vi ingen nye artikler som var aktuelle for inklusjon for spørsmålet om effekt av LTMV for pasienter med cystisk fibrose. Det oppdaterte litteratursøket avdekket tre systematiske oversikter om bruk av LTMV ved stabil kols (52-54) i tillegg til en oversikt som foreløpig bare er publisert som konferansesammendrag (55). De tre oversiktene som var tilgjengelig i fulltekst hadde gjennomført søk i 2010 (52, 53) og 2011 (54), det vil si at søkene var eldre enn i oversiktene vi baserer vår resultatrapportering på. De tilgjengelige oversiktene viser stor grad av overlapp når det kommer til inkluderte studier, og resultatene er konsistente med resultatene som presenteres i vår rapport.

Oppdateringssøket ledet til funn av sju mulig relevante randomiserte kontrollerte forsøk ble publisert etter 2011 (56-62), men disse artiklene er ikke innhentet i fulltekst og er følgelig ikke endelig vurdert med tanke på inklusjon.

### Pågående studier

Søk etter pågående studier i Verdens helseorganisasjons internasjonale register over kliniske forsøk (ICTR) og PROSPERO resulterte i en liste med 266 treff. Etter å ha fjernet åpenbart irrelevante treff ble listen redusert til 21 oppføringer (Vedlegg 4). De identifiserte pågående studiene søker å besvare ulike delspørsmål, men det ser ut til å være stor forskningsaktivitet på området. Spesielt kan det nevnes at en gruppe i Birmingham har igangsatt arbeid med en stor HTA-rapport med planlagte kostnadsanalyser. Arbeidet ventes ferdigstilt i februar 2015<sup>§§</sup>.

---

<sup>§§</sup> [http://www.nets.nihr.ac.uk/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/81772/PRO-11-27-01.pdf](http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0007/81772/PRO-11-27-01.pdf)

---

# Diskusjon

I denne tredje delrapporten om LTMV inkluderte vi to systematiske oversikter om effekt av behandling med LTMV for pasienter kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) og cystisk fibrose (CF). De to systematiske oversiktene inkluderer til sammen ti enkeltstående randomiserte kontrollerte forsøk der bruk av LTMV sammenlignes med standard oppfølging. Sju enkeltstudier – to med overkrysningsdesign – omhandler pasienter med stabil, men alvorlig eller svært alvorlig KOLS. Tre enkeltstudier omhandler cystisk fibrose og har et overkrysningsdesign.

---

## Hovedfunn

---

### Kols

Vi inkluderte én systematisk oversikt som samlet individuelle pasientdata fra sju randomiserte kontrollerte studier. Alle de inkluderte studiene sammenlignet bruk av nattlig ikke-invasiv LTMV versus standard oppfølging (ofte LTOT), og oversiktsforfatterne valgte å skille mellom korttidsoppfølging (tre måneders behandling) og langtidsbehandling (tolv måneders behandling). Oversiktsforfatterne viser at LTMV ikke assosieres med statistisk signifikante endringer i sykdomsspesifikk livskvalitet på lang sikt, men resultatene er usikre og kvaliteten på dokumentasjonen for lav til å kunne konkludere. Kvaliteten på dokumentasjonen er også for lav til å vite om LTMV har positiv innvirkning på søvnkvalitet og lungefunksjon på lang sikt.

Oversiktsforfatterne rapporterte ikke på to av de utfallene vi definerte som primære, det vil si «overlevelse» og «behov for sykehusinnleggelse». For å dekke disse utfallene gikk vi selv gjennom primærstudier og hentet ut data. Vi fant da at overlevelsesdata var tilgjengelig i tre primærstudier (38, 39, 41). Samlet viste de tre studiene ingen statistisk signifikant endring i 1-3 års dødelighet eller behov for sykehusinnleggelser ved bruk av LTMV versus standard oppfølging, men kvaliteten på dokumentasjon var for lav til å konkludere sikkert.

### Cystisk fibrose

Vi inkluderte én systematisk oversikt som hadde tre primærstudier inkludert. To av disse tre studiene er korttidsstudier som gjennomførte polysomnografiske undersøkelser gjennom én natts bruk av ikke-invasiv mekanisk ventilering versus oksygen

eller luft, og disse studiene bidrar ikke med informasjon om langtidseffekter av slik behandling. I én randomisert kontrollert studie med overkryssing fikk pasientene (n=8) tilbud om nattlig ventilering (mekanisk ventilator, oksygen eller luft) gjennom tre perioder á seks uker.

Gjennom oversikten til Moran og medarbeidere fant vi ingen studier som undersøkte om LTMV kan gi økt overlevelse og færre sykehusinnleggelser for pasienter med cystisk fibrose. Én av studiene som var inkludert i oversikten til Moran og medarbeidere sammenlignet LTMV versus oksygen (LTOT) med hensyn på sykdomsspesifikk livskvalitet og søvnkvalitet uten å finne forskjeller, men siden kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er svært lav er det ikke mulig å konkludere sikkert. Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er også for lav til å trekke konklusjoner om størrelsen på eventuelle effekter når det kommer til sekundærutfall som lungefunksjon, arterielle blodgassverdier og fysisk kapasitet.

---

## **Overenstemmelse med andre systematiske oversikter**

---

For spørsmålet om effekt av LTMV blant pasienter med cystisk fibrose har vi ikke identifisert andre relevante oversikter enn oversikten til Moran og medarbeidere (35). Vårt oppdateringssøk fra april 2014 viste derimot at det publisert flere systematiske oversikter om effekt av LTMV for behandling av stabil kols (52-54). Oversikten til Chen og medarbeidere (52) baserer seg på samme primærstudier som Struik og medarbeidere (36, 44). Forskjellen mellom de to oversiktene er at Chen og medarbeidere analyserer data på aggregert nivå, men resultatene er konsistente. Resultatene som rapporteres i form av en HTA i Ontario Health Technology Series (53) er også helt konsistente med resultatene som er gjengitt i resultatdelen av vår rapport.

I arbeidet med sin oversikt opererte Shi og medarbeidere (54) med mindre stringente inklusjonskriterier enn Struik og medarbeidere (36), noe som førte til inklusjon av to korttidsstudier (63, 64), to studier der LTMV er gitt i kombinasjon med rehabiliteringstiltak (65, 66) og en kinesisk studie (67) som ikke var inkludert i oversikten til Struik og medarbeidere. Oddsforholdet (OR) for dødelighet mellom LTMV og kontrollgrupper oppgis i oversikten til Shi og medarbeidere å være 0,82 (95% KI 0,48 til 1,41) som er konsistent med resultatene vi rapporterer i denne rapporten. I motsetning til Struik fant Shi og medarbeidere (54) statistisk signifikant reduksjon i PaCO<sub>2</sub> for pasienter som fikk tilbud om LTMV sammenlignet med kontroll, men forskjellen kan forklares av at Shi og medarbeidere ekskluderte overkryssningsstudier fra sine analyser. For øvrig var resultatene som ble rapportert Shi og medarbeidere konsistente med oversikten til Struik og medarbeidere.

---

## Styrker og svakheter

---

I arbeidet med dette prosjektet valgte vi å gjennomføre søket etter litteratur som ett felles søk på tvers av mange relevante diagnosegrupper. På forhånd visste vi at randomiserte kontrollerte studier var fraværende for mange av de aktuelle diagnosene, og for å lage en relevant rapport bestemte vi derfor at vi skulle basere oss på «best available evidence» for hver enkelt diagnosegruppe fremfor å definere en fast cut-off basert på design (for eksempel bare inkludere systematiske oversikter eller randomiserte kontrollerte studier). Den brede innfallsvinkelen skapte utfordringer i seleksjonsprosessen idet vi fikk mange søketreff å jobbe med, men førte samtidig til at vi sitter med god oversikt over tilgjengelig forskning på ulike felt. I denne delrapporten baserer vi oss for eksempel på to systematiske oversikter. Siden vi selv søkte etter både oversikter og primærstudier vet vi at de to oversiktene omfatter samme primærstudier som vi fant gjennom vårt litteratursøk, noe vi kan se som ekstra kvalitetskontroll av de to oversiktene vi baserer oss på.

Resultatene som er presentert i denne rapporten er ifølge oversiktsforfatterne basert på studier som er metodisk godt gjennomført, men frafall fra behandling er en potensiell kilde til bias to av studiene som omhandler kols (40, 43). I tillegg til at enkelte studier kan påvirkes av frafall kan det også være verdt å merke seg at resultatene også kan påvirkes gjennom dårlig etterlevelse idet flere studier rapporterer om pasienter som bruker LTMV færre timer per natt enn anbefalt. Sin og medarbeidere observerte for eksempel at pasienter i kontrollgruppen, som ble ventilert med CPAP, benyttet ventilatoren 5,3 timer per natt i gjennomsnitt (42). Blant pasientene i LTMV-gruppen var tilsvarende tall 3,7. Det er vanskelig å gi en sikker fortolkning av disse observasjonene. På den ene siden kan sub-optimal bruk føre til at den observerte behandlingseffekten blir kunstig lav. På den andre siden kan sub-optimal bruk være forårsaket av at pasientene ikke mener behandlingseffekten veier opp for ulempene de opplever.

En generell begrensning med oversikten til Struik og medarbeidere er at den bare inkluderer randomiserte kontrollerte studier der nattlig ikke-invasiv LTMV sammenlignes med standard oppfølging. Oversikten forteller ikke om LTMV kan ha effekt i andre settinger. Her er det verdt å nevne to randomiserte kontrollerte studier som ble ekskludert fra oversikten til Struik og medarbeidere. Duiverman og medarbeidere publiserte i 2011 resultatene av en studie der ikke-invasiv LTMV ble gitt i tillegg til deltakelse i et rehabiliteringsprogram (65). Når det gjaldt livskvalitet målt med «Chronic Respiratory Questionnaire» og hyppighet av forverringsepisoder fant de ikke statistisk signifikante forskjeller mellom LTMV + rehabilitering versus rehabilitering alene. For livskvalitet («Maugeri Respiratory Failure»), angst og depresjon (HADS), fysisk funksjon (6-MWD) og arterielle blodgassverdier pekte resultatene i favør av LTMV-gruppen. Disse resultatene støttes til dels av en britisk randomisert

kontrollert studie der LTMV + trening (program med fire ukers varighet) sammenlignes mot trening alene (66). Studien viste større forbedring i treningstoleranse og livskvalitet i gruppen som fikk tilbud om LTMV og trening, men viste ingen forskjell mellom de to gruppene for HADS-score, PaCO<sub>2</sub> og respiratorisk muskelfunksjon (66).

Oversikten til Struik og medarbeidere gir heller ikke grunnlag for å vurdere om effekt av LTMV varierer med tekniske apparatinnstillinger. Alle studiene som ble inkludert i oversikten til Struik og medarbeidere opererte med EPAP < 5 cm H<sub>2</sub>O og IPAP mellom 12 og 18 cm H<sub>2</sub>O. Enkelte mener man bør tilstrebe ventilering med høyere IPAP for å oppnå tilsiktet effekt i denne pasientgruppen, en strategi som ofte refereres til som høyintensitetsventilering (36). Ved høyintensitetsbehandling tilstrebes IPAP-verdier mellom 20 og 40 cm H<sub>2</sub>O. Det finnes en ikke-randomisert studie (68) og en randomisert overkryssingsstudie (69) av høy- versus lavintensitetsbehandling som tyder på at høyintensitetsbehandling kan assosieres med bedring av livskvalitet, lungefunksjon og blodgassverdier. Oppdateringssøket vi gjorde i april 2014 samt søket etter pågående studier tyder på at det er igangsatt forskningsprosjekter for å besvare denne problemstillingen, og at det derfor blir mulig å gi sikrere svar på disse spørsmålene i nær fremtid. Forhåpentligvis kan også videre forskning bidra til å avgjøre om det finnes subgrupper av pasienter som kan forventes å ha større effekt av LTMV enn andre.

Foreløpige tall kan tyde på at effekten av LTMV er størst blant de mest hyperkapniske pasientene (PaCO<sub>2</sub> ≥ 55 mmHg), men disse resultatene er svært usikre og må undersøkes videre. Å besvare spørsmålet om hvem som har nytte av LTMV er helt essensielt for å sikre pasienter lik tilgang til behandling og for å unngå å bruke ressurser på å tilby behandling uten tilsiktet effekt. I et større helse- og samfunnsøkonomisk perspektiv hadde det vært interessant å veie kostnader og nytteverdi forbundet med oppstart av LTMV, men dette var ikke en del av det opprinnelige oppdraget til Kunnskapssenteret og er ikke gjennomført i denne omgang. En forskningsgruppe i Birmingham har imidlertid varslet at de vil publisere en HTA i løpet av 2015 – en rapport som også vil inkludere kostnadsanalyser.

---

## Behov for videre forskning

---

Eksisterende forskning viser at LTMV har liten eller ingen effekt på gassutveksling og lungefunksjon hos pasienter med stabil kols og hyperkapni, men vi har begrenset kunnskap om hvordan LTMV påvirker pasientnære utfall som overlevelse, livskvalitet og behov for sykehusinnleggelse på lang sikt. Mer forskning er derfor nødvendig før vi kan trekke tydelige og endelige konklusjoner om effekt. Randomiserte kontrollerte forsøk med lang oppfølgingstid er foretrukket design. Avbrutte tidsserier basert på registerdata kan også gi bedre kunnskap, for eksempel om hvordan LTMV påvirker behov for sykehusinnleggelse.

For å avgjøre om og i tilfelle hvilke pasienter som kan ha nytte av LTMV er det viktig å finne svar på om det finnes subgrupper av pasienter som har større nytte av behandling enn andre og om forventet effekt varierer mellom ulike ventileringssteknikker. Selv om listen over potensielle subgruppeanalyser og –effekter er uuttømmelige finnes det noen som er særlig relevante å utforske videre. Subgruppeanalysene som ble gjennomført av Struik og medarbeidere (44) peker på grad av hyperkapni og høyintensitetsbehandling som relevante faktorer.

Ved planlegging av fremtidige studier bør man derfor tilstrebe design som besvarer om effekten av LTMV er større blant pasienter med alvorlig hyperkapni ( $\text{PaCO}_2 > 55$  mmHg) og om LTMV med høye inspirasjonstrykk (IPAP  $> 20$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ ) er mer effektivt enn LTMV med lavere IPAP. Gjennom randomiserte kontrollerte forsøk kan man finne gode svar på spørsmålet om effektforskjeller mellom pasientgrupperinger gjennom randomisering ved stratifisering. Gode svar på spørsmål om effektforskjeller mellom ulike ventileringsstrategier kan man få ved å gjennomføre randomiserte kontrollerte forsøk med flere armer, for eksempel tre behandlingsgrupper som tilbys henholdsvis kontroll, lavintensitets- og høyintensitetsbehandling.

Når det gjelder cystisk fibrose har vi foreløpig svært begrenset kunnskap om nytten av LTMV. Per i dag er ikke LTMV i utstrakt bruk for denne pasientgruppen. Nye studier med robuste design kan bidra til å understøtte eksisterende eller bidra til å endre praksis.

---

# Konklusjon

- Dokumentasjon av moderat kvalitet viser at LTMV ikke bidrar til vesentlig bedring i gassutveksling hos pasienter med stabil kols
- Forskning gir per i dag ikke grunnlag for å hevde at LTMV bedrer overlevelse eller reduserer behovet for sykehusinnleggelse ved stabil kols, men dokumentasjonen har for lav kvalitet til at vi kan trekke sikre konklusjoner
- Vi trenger mer forskning før vi kan konkludere om LTMV påvirker søvn- og livskvalitet hos pasienter med alvorlig og stabil kols og i hvor stor grad tidspunktet for oppstart påvirker effekten av LTMV
- Vi trenger mer forskning før vi kan konkludere om LTMV påvirker overlevelse, sykkelighet, søvn- og livskvalitet hos pasienter med cystisk fibrose

---

## Behov for videre forskning

---

Det er behov for mer forskning om effektene av behandling av kols med LTMV, særlig med tanke på pasientnære utfall som overlevelse, livskvalitet og behov for sykehusinnleggelser. Videre forskning bør innrettes på en slik måte at den gir gode svar på om det finnes subgrupper av pasienter som kan forvente større nytte av LTMV enn andre, og om ventilatorinnstillinger (høy- eller lavintensivt) er avgjørende for effekten.



---

# Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for langtids mekanisk ventilasjon (LTMV). Oslo: 2012.
2. Helsedirektoratet. Nasjonal veileder for langtids mekanisk ventilasjon (LTMV). Oslo: 2012.
3. Brochard L. Mechanical ventilation: invasive versus noninvasive. *Eur Respir J Suppl* 2003;47:31s-37s.
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):170-178.
5. Tollefsen E, Gulsvik A, Bakke P, Fondenes O. Prevalens av hjemmerespiratorbehandling i Norge. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009;129(20):2094-2097.
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. Brurberg KG, Landmark B, Myrhaug HT, Kirkehei I, Reinart LM. Effekt av langtids mekanisk ventilasjon (LTMV) del 1 - ved nevrologisk sykdom eller svikt i sentral respirasjonsstyring. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2012. (Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 13 - 2012).
8. Brurberg KG, Landmark B, Haavelsrud K, Kirkehei I, Reinart LM. Effekt av langtids mekanisk ventilasjonsstøtte (LTMV) del 2 - brystvegglidelse eller adipositas hypoventilasjonssyndrom. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2012 (Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 14 - 2012).
9. Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). [Lest 9. juli 2013]. Tilgjengelig fra: <http://www.goldcopd.org/>.
10. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009;5(3):e1000421.
11. Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A. Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(8):926-932.
12. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005;60(10):842-847.

13. Folkehelseinstituttet. Fakta om kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). Oslo: Folkehelseinstituttet. [Oppdatert 10. desember 2012; Lest 9. juli 2013]. Tilgjengelig fra: <http://www.fhi.no/artikler/?id=55604>.
14. Helsedirektoratet. Kols Nasjonal faglig retningslinje og veilder for forebygging, diagnostisering og oppfølging. Oslo: 2012.
15. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2004(3):CD004104.
16. Gay P. Nocturnal ventilatory support in COPD, Last updated 8. Oct. 2012. I: Hollingsworth H, red. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2012.
17. Ambrosino N, Montagna T, Nava S, Negri A, Brega S, Fracchia C, et al. Short term effect of intermittent negative pressure ventilation in COPD patients with respiratory failure. Eur Respir J 1990;3(5):502-508.
18. Elliott MW, Mulvey DA, Moxham J, Green M, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. Eur Respir J 1991;4(9):1044-1052.
19. Meecham-Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995;152(2):538-544.
20. Skjøsberg OH. Cystisk fibrose. SNL. [Lest 17. mars 2014]. Tilgjengelig fra: [http://sml.snl.no/cystisk\\_fibrose](http://sml.snl.no/cystisk_fibrose).
21. Norsk forening for cystisk fibrose. Cystisk fibrose (CF). [Oppdatert 2010; Lest 17. mars 2014]. Tilgjengelig fra: <http://cfnorge.no/om-cf/cf-hva-hvem-hvordan/>.
22. Norsk forening for cystisk fibrose. Lungefysioterapi ved CF. [Lest 17. mars 2014]. Tilgjengelig fra: <http://cfnorge.no/om-cf/cf-hva-hvem-hvordan/>.
23. Norsk forening for cystisk fibrose. Behandling av luftveiene ved cystisk fibrose. [Oppdatert høsten 2010; Lest 17. mars 2014]. Tilgjengelig fra: <http://cfnorge.no/om-cf/cf-hva-hvem-hvordan/>.
24. Norsk forening for cystisk fibrose. Fordøyelsesproblemer ved CF. [Oppdatert desember 2008; Lest 17. mars 2014]. Tilgjengelig fra: <http://cfnorge.no/om-cf/cf-hva-hvem-hvordan/>.
25. Norsk forening for cystisk fibrose. CF - hva hvem hvordan. [Oppdatert oktober 2013; Lest 17. mars 2014]. Tilgjengelig fra: <http://cfnorge.no/om-cf/cf-hva-hvem-hvordan/>.
26. Gozal D. Nocturnal ventilatory support in patients with cystic fibrosis: comparison with supplemental oxygen. Eur Respir J 1997;10(9):1999-2003.
27. Milross MA, Piper AJ, Norman M, Becker HF, Willson GN, Grunstein RR, et al. Low-flow oxygen and bilevel ventilatory support: effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(1):129-134.

28. Piper AJ, Parker S, Torzillo PJ, Sullivan CE, Bye PT. Nocturnal nasal IPPV stabilizes patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1992;102(3):846-850.
29. Hodson ME, Madden BP, Steven MH, Tsang VT, Yacoub MH. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients - a potential bridge to transplantation. *Eur Respir J* 1991;4(5):524-527.
30. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007;30(2):293-306.
31. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD002769.
32. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Casanova C, Gay PC, Jones JM, et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003;124(1):337-343.
33. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3):CD002878.
34. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: a scientific review. *JAMA* 2003;290(17):2301-2312.
35. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD002769.
36. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD002878.
37. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010;340:c221.
38. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000;118(6):1582-1590.
39. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20(3):529-538.
40. Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1996;71(6):533-542.
41. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64(7):561-566.
42. Sin DD, Wong E, Mayers I, Lien DC, Feeny D, Cheung H, et al. Effects of nocturnal noninvasive mechanical ventilation on heart rate variability of patients with advanced COPD. *Chest* 2007;131(1):156-163.

43. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD, et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(6):1234-1239.
44. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med* 2014;108(2):329-337.
45. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. [Included online data supplement]. *Thorax* 2008;63(1):72-77.
46. Fauroux B, Boule M, Lofaso F, Zerah F, Clement A, Harf A, et al. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: improved tolerance with nasal pressure support ventilation. *Pediatrics* 1999;103(3):E32.
47. Holland AE, Denehy L, Ntoumenopoulos G, Naughton MT, Wilson JW. Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax* 2003;58(10):880-884.
48. Kofler AMCA, Cutrera R, Leone P, Lucidi V, Rosati S, et al. BiPAP versus PEP as chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998;26(Suppl 17):344.
49. Placidi G, Cornacchia M, Polese G, Zanolla L, Assael BM, Braggion C. Chest physiotherapy with positive airway pressure: a pilot study of short-term effects on sputum clearance in patients with cystic fibrosis and severe airway obstruction. *Respir Care* 2006;51(10):1145-1153.
50. Gee L, Abbott J, Conway SP, Etherington C, Webb AK. Development of a disease specific health related quality of life measure for adults and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax* 2000;55(11):946-954.
51. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Reliability, repeatability, and sensitivity of the modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Chest* 2000;117(6):1666-1671.
52. Chen H, Liang BM, Xu ZB, Tang YJ, Wang K, Xiao J, et al. Long-term non-invasive positive pressure ventilation in severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Chin Med J* 2011;124(23):4063-4070.
53. COPD Working Group. Noninvasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series* 2012;12(9):1-51.
54. Shi J-X, Xu J, Sun W-K, Su X, Zhang Y, Shi Y. Effect of noninvasive, positive pressure ventilation on patients with severe, stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Chin Med J* 2013;126(1):140-146.
55. Patil M, El Solh A. Effectiveness of use of noninvasive positive pressure ventilation on severe stable COPD patients-a systematic review. *Chest* 2012;142 (4 MeetingAbstracts):684A.

56. Bhatt SP, Peterson MW, Wilson JS, Durairaj L. Noninvasive positive pressure ventilation in subjects with stable COPD: a randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:581-589.
57. De Backer L, Vos W, Dieriks B, Daems D, Verhulst S, Vinchurkar S, et al. The effects of long-term noninvasive ventilation in hypercapnic COPD patients: a randomized controlled pilot study. *Int J Copd* 2011;6:615-624.
58. Funk GC, Breyer MK, Burghuber OC, Kink E, Kirchheiner K, Kohansal R, et al. Long-term non-invasive ventilation in COPD after acute-on-chronic respiratory failure. *Resp Med* 2011;105(3):427-434.
59. Lu P, Wu X-M, Li Z-G, Yang C-C. Clinical observation of home noninvasive positive pressure ventilation in hypercapnic patient with stable severe chronic obstructive pulmonary disease. *Natl Med J China* 2012;92(6):401-404.
60. Mahmood A. To assess the impact of inspiratory pressure levels in non invasive ventilation in COPD. *Pak J Med Health Sci* 2012;6(4):854-855.
61. Murphy PB, Brignall K, Moxham J, Polkey MI, Craig DA, Hart N. High pressure versus high intensity noninvasive ventilation in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: A randomized crossover trial. *Int J Copd* 2012;7:811-818.
62. Nicolini A, Mollar E, Grecchi B, Landucci N. Comparison of intermittent positive pressure breathing and temporary positive expiratory pressure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. [Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2014;50(1):18-24.
63. Diaz O, Begin P, Andresen M, Prieto ME, Castillo C, Jorquera J, et al. Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *Eur Respir J* 2005;26(6):1016-1023.
64. Lin CC. Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):353-358.
65. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, Vonk JM, Zijlstra JG, Kerstjens HA, et al. Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2011;12:112.
66. Garrod R, Mikelsons C, Paul EA, Wedzicha JA. Randomized controlled trial of domiciliary noninvasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1335-1341.
67. Zhou XH SC. Effect of non-invasive positive pressure ventilation and long-term oxygen therapy in patients with stable COPD. *Clin Med J China* 2008;15.
68. Windisch W, Haenel M, Storre JH, Dreher M. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci* 2009;6(2):72-76.
69. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax* 2010;65(4):303-308.

---

# **Vedlegg**

## Vedlegg 1 Sjekkliste for kvalitetsvurdering av systematisk oversikt

Sjekkliste for systematiske oversikter*		Ja	Uklart	Nei
<b>1</b>	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?			
Kommentar				
<b>2</b>	Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)			
Kommentar				
<b>3</b>	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?			
Kommentar				
<b>4</b>	Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
Kommentar				
<b>5</b>	Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?			
Kommentar				
<b>6</b>	Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?			
Kommentar				
<b>7</b>	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			
Kommentar				
<b>8</b>	Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?			
Kommentar				
<b>9</b>	Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?			
Kommentar				
<b>10</b>	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?			
Kommentar				

\*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. [www.epoc.cochrane.org](http://www.epoc.cochrane.org)

Study (ref)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Moran (35)	ja	ja	ja	ja	nei	ja	ja	ja	ja	God
Struik (36)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	God

## Vedlegg 2 Karakteristika for inkluderte oversikter

### Vedlegg 2A

#### **Struik et al**, Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease (2013)

<b>Objectives</b>	Quote: “To assess the effects of nocturnal-NIPPV at home via nasal mask or face mask in people with COPD by using a meta-analysis based on individual patient data (IPD).”
<b>Selection criteria:</b>	<b>Inclusion</b>
<i>Patients</i>	People with stable COPD according to ATS 1995
<i>Intervention</i>	NIPPV, applied through a nasal or facemask, for at least five hours during the night, for at least three consecutive weeks. Participants also received their usual standard COPD therapy, which comprised supplemental oxygen, bronchodilators, theophylline and corticosteroids.
<i>Comparison</i>	Standard care without non invasive ventilation
<i>Outcome</i>	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterial blood gas tensions</li> <li>• Six minute walk distance</li> <li>• QoL</li> </ul> <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lung function, respiratory muscle strength, sleep efficiency, dypnoea</li> </ul>
<b>Search</b>	<p>The following data-bases were searched:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochrane Central Register of Controlled Trials</li> <li>• CINAHL</li> <li>• EMBASE</li> <li>• MEDLINE</li> <li>• PSYCINFO</li> <li>• AMED</li> <li>• Handsearching of respiratory journals</li> </ul>
<b>Review methods</b>	Individual patient data review including RoB-assessment and use of GRADE. Analysed IPD using a linear mixed model to compare the treatment effects. Treatment and time of follow-up (3 and 12 months) were analysed with interaction terms as fixed factors
<b>Quality assessment</b>	Our quality assessments suggest that this is a high quality review
<b>No. included studies</b>	7 RCT, (2 cross-over, 5 parallel arm)



## Vedlegg 2B

<b>Moran et al, Non-invasive ventilation for cystic fibrosis (2013)</b>	
Objectives	Quote: “ The aim of this review is to compare the effect of pressure pre-set or volume pre-set NIV (that aims to increase minute ventilation) to no NIV in people with CF.”
Selection criteria:	
<i>Patients</i>	<b>Inclusion</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. People with CF (any age)</li><li>2. Diagnosed on the basis of clinical criteria and sweat testing or genotype analysis</li></ol>
<i>Intervention</i>	Non invasive ventilation, pressure preset or volume preset
<i>Comparison</i>	Standard care without non invasive ventilation
<i>Outcome</i>	Primary <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortality</li><li>• QoL</li><li>• Symptoms of sleep disordered breathing</li></ul> Secondary <ul style="list-style-type: none"><li>• Lung function, gas exchange, respiratory symptom scores, exercise tolerance, health resource use, polysomnography, adverse events etc.</li></ul>
Search	The following data-bases were searched: <ul style="list-style-type: none"><li>• Cochrane Central Register of Controlled Trials</li><li>• EMBASE</li><li>• MEDLINE</li><li>• Handsearching: <i>Pediatric Pulmonology</i> and the <i>Journal of Cystic Fibrosis</i></li></ul>
Review methods	Standard Cochrane systematic review including RoB-assessment. GRADE not used
Quality assessment	Our quality assessments suggest that this is a high quality review
No. included studies	3 RCT with cross-over were relevant for our question

## Vedlegg 3 Evidenstabeller

### Vedlegg 3A

**Question:** Should LTMV be used for stable COPD?

**Bibliography:** Struik et al, Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease (2013)

Quality assessment							No of patients		Effect estimate (95% CI)		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	LTMV	Control	Relative	Absolute		
<b>1-3 year mortality (follow-up 2 years)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>1</sup>	none	52/141 (36.9%)	58/145 (40%)	RR 0.89 (0.69 to 1.15)	44 fewer per 1000 (from 124 fewer to 60 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>No hospital days per patient per year (follow-up mean 12 months; range of scores: 0-365; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,3</sup>	none	39	47	-	MD 5.7 lower (16.7 lower to 5.3 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>No hospital stays per patient per year (follow-up mean 12 months; range of scores: 0-365; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,3</sup>	none	39	47	-	MD 0.5 lower (1.3 lower to 0.3 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>SGRQ-Quality of life (short-term) (follow-up mean 3 months; measured with: St. George Respiratory Questionnaire; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>4</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,3,5</sup>	none	14	14	-	0 higher (0 to 0 higher) <sup>6</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>SGRQ-Quality of life (long-term) (follow-up mean 12 months; measured with: St. George Respiratory Questionnaire; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious	no serious	no serious	very serious <sup>2,3,8</sup>	none	51	52	-	MD 0.90 higher	⊕⊕⊕⊕	CRITICAL

		risk of bias	inconsistency	indirectness						(19.21 lower to 21.01 higher) <sup>6</sup>	LOW	
<b>Sleep efficiency (short-term) (follow-up 3 months; measured with: TST/time in bed; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>7</sup>	no serious indirectness	very serious <sup>2,3,9</sup>	none	12	12	-	MD 9.1 lower (38.1 lower to 19.9 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Sleep quality (short-term) (follow-up mean 3 months; measured with: rating scale; range of scores: 1-4; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>10</sup>	very serious <sup>2,3,8</sup>	none	43	47	-	MD 0.3 lower (0 to 0.7 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Arterial blood gas tension PaO2 (short term) (follow-up mean 3 months; Measured in mmHg; Better indicated by higher values)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>8</sup>	none	~81	~81	-	MD 1.3 mm Hg higher (0.7 lower to 3.3 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>Arterial blood gas tension PaCO2 (short term) (follow-up mean 3 months; Measured in mmHg; Better indicated by lower values)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>8</sup>	none	~81	~81	-	MD 2.5 mm Hg lower (5.3 lower to 0.3 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>Lung function FEV1 (short term) (follow-up mean 3 months; Measured in litres; Better indicated by higher values)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,3,8</sup>	none	~41	~42	-	0.01 L lower (0.09 lower to 0.07 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Physical capacity 6MWD (short-term) (follow-up mean 3 months; Measured in metres; Better indicated by higher values)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,3,8</sup>	none	~20	~20	-	27.7 metres higher (11.0 lower to 66.3 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup>95% confidence limits range from a large mortality reduction to a clinically significant increased mortality rate; <sup>2</sup> Need confirmatory evidence from more studies; <sup>3</sup> Few patients; <sup>4</sup> Cross-over trial;

<sup>5</sup> One study and no available effect estimates and/or confidence interval; <sup>6</sup> Symptom score significantly better during LTMV than during LTOT. Effect estimate not reported, but p-value reported to 0.03.

<sup>7</sup> Unexplained heterogeneity between study results; <sup>8</sup> Wide confidence intervals both no clinical effect as well as clinical benefit; <sup>9</sup> Very wide and imprecise confidence intervals ranging from benefit to harm

<sup>10</sup> Not validated questionnaire

## Vedlegg 3B

**Question:** Should LTMV vs air be used for cystic fibrosis?

**Bibliography:** Moran et al, 2013 Non-invasive ventilation for cystic fibrosis

Quality assessment							No of patients		Effect estimate (95% CI)		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	LTMV	Air	Relative	Absolute		
<b>Mortality - not measured</b>												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
<b>Hospitalisations - not measured</b>												
0	-	-	-	-	-	none	0	-	-	-		CRITICAL
<b>QoL (follow-up mean 6 weeks; measured with: CF-QoL (chest symptoms); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,6</sup>	none	7	8	-	MD 7 higher (11.7 lower to 25.7 higher) <sup>4,5</sup>	⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>QoL (follow-up mean 6 weeks; measured with: CF-QoL (physical functioning); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,6</sup>	none	7	8	-	MD 1 lower (0 to 0 higher) <sup>4,7</sup>	⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>QoL (follow-up mean 6 weeks; measured with: CF-QoL (treatment issues); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,6</sup>	none	7	8	-	MD 2 lower (0 to 0 higher) <sup>4,7</sup>	⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>QoL (follow-up mean 6 weeks; measured with: CF-QoL (Emotional responses); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,6</sup>	none	7	8	-	MD 6 lower (0 to 0 higher) <sup>4,7</sup>	⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

<b>Sleep (follow-up mean 6 weeks; measured with: Epworth Sleepiness Scale; range of scores: 0-24; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,6</sup>	none	7	8	-	MD 0.0 higher (5.1 lower to 5.1 higher) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Sleep (follow-up mean 6 weeks; measured with: Pittsburgh Sleep Quality Index; range of scores: 0-23; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,6</sup>	none	7	8	-	MD 1.0 lower (4.0 lower to 2.0 higher) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Arterial blood gas tension PaO2 (short term) (follow-up mean 6 weeks; Measured in mmHg; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>6,8</sup>	none	7	8	-	MD 2.0 lower (8.6 lower to 4.6 higher) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
<b>Arterial blood gas tension PaCO2 (short term) (follow-up mean 6 weeks; Measured in mmHg; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>6,8</sup>	none	7	8	-	MD 2.0 lower (8.1 lower to 4.1 higher) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
<b>Lung function FEV1 (short term) (follow-up mean 6 weeks; Measured in % of predicted value; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>6,8</sup>	none	7	8	-	MD 1.0 higher (8.6 lower to 10.6 higher) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> Cross-over trial; <sup>2</sup> Need confirmatory evidence from more studies; <sup>4</sup> As reported by Moran et al (2013) – estimate based on the period before cross-over;

<sup>5</sup> Reported as significant in the original trial (Young et al, 2008), as they report paired t-test (MD 10.0 with 95% CI 5 to16); <sup>6</sup> Very few patients; <sup>7</sup> Difference reported as "not significant", 95% CI not reported

<sup>8</sup> Very wide confidence interval ranging from benefit to harm

### Vedlegg 3C

Question: **Should LTMV vs oxygen be used for cystic fibrosis?**

Bibliography: **Moran et al, 2013 Non-invasive ventilation for cystic fibrosis**

Quality assessment							No of patients		Effect estimate (95% CI)		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	LTMV	Oxygen	Relative	Absolute		
<b>Mortality - not measured</b>												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		CRITICAL
<b>Hospitalisations - not measured</b>												
0	-	-	-	-	-	none	0	-	-	-		CRITICAL
<b>QoL (follow-up mean 6 weeks; measured with: CF-QoL (Chest symptom); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,3</sup>	none	7	8	-	MD 3.0 higher (15.7 lower to 21.7 higher) <sup>4</sup>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>QoL (follow-up mean 6 weeks; measured with: CF-QoL (physical functioning); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,3</sup>	none	7	8	-	MD 3 higher (0 to 0 higher) <sup>4,5</sup>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>QoL (follow-up mean 6 weeks; measured with: CF-QoL (treatment issues); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,3</sup>	none	7	8	-	MD 2 higher (0 to 0 higher) <sup>4,5</sup>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>QoL (follow-up mean 6 weeks; measured with: CF-QoL (Emotional responses); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,3</sup>	none	7	8	-	MD 4 lower (0 to 0 higher) <sup>4,5</sup>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

<b>Sleep (follow-up mean 6 weeks; measured with: Epworth Sleepiness Scale; range of scores: 0-24; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,3</sup>	none	7	8	-	MD 0.00 higher (5.57 lower to 5.57 higher) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Sleep (follow-up mean 6 weeks; measured with: Pittsburgh Sleep Quality Index; range of scores: 0-23; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,3</sup>	none	7	8	-	MD 0.0 higher (2.6 lower to 2.6 higher) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Arterial blood gas tension PaO2 (short term) (follow-up mean 6 weeks; Measured in mmHg; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>3,6</sup>	none	7	8	-	MD 4.0 lower (13.4 lower to 5.43 higher) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
<b>Arterial blood gas tension PaCO2 (short term) (follow-up mean 6 weeks; Measured in mmHg; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>3,6</sup>	none	7	8	-	MD 1.0 lower (7.1 lower to 5.1 higher) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
<b>Lung function FEV1 (short term) (follow-up mean 6 weeks; Measured in % of predicted value; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>3,6</sup>	none	7	8	-	MD 1.0 higher (8.1 lower to 10.1 higher) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> Cross-over trial; <sup>2</sup> Need confirmatory evidence from more studies; <sup>3</sup> Very few patients; <sup>4</sup> As reported by Moran et al (2013) – estimate based on the period before cross-over

<sup>5</sup> Difference reported as "not significant", 95% CI not reported; <sup>6</sup> Very wide confidence interval ranging from benefit to harm

---

## Vedlegg 4 Pågående studier

---

### Studier registrert som pågående april 2014 - kols

- P1. The effect of NIV on QoL and exercise capacity in a COPD exercise rehabilitation program. NCT02100709. 2014. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02100709>
- P2 .Non-invasive mechanical ventilation as a rescue therapy to relieve dyspnea in patients with stable severe COPD. NCT02012101. 2013. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02012101>
- P3.Effectiveness of TNI vs. BiPAP in chronic global insufficiency in COPD patients. NCT02007772. 2013. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02007772>
- P4. NPPV added inspiratory muscle training in severe COPD. NCT01926275. 2013. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01926275>
- P5. Trial of non-invasive ventilation for stable COPD. NCT01722773. 2012. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01722773>
- P6. Long-term home non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease patients. NCT01526642. 2012. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01526642>
- P7. Home non invasive ventilation (NIV) treatment for COPD-patients after a NIV-treated exacerbation. NCT01513655. 2012. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01513655>
- P8. Home non invasive ventilation (NIV) on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patient functionality. NCT01464736. 2011. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01464736>
- P9. Exacerbation prevention GOLD IV COPD with non invasive mechanical ventilation. NCT01481727. 2011. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01481727>
- P10. Effects of non-invasive ventilation on rehabilitation outcome in COPD-patients. NCT01384981. 2011. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01384981>
- P11. The role of long-term use of noninvasive ventilation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. JPRN-UMIN000005519. 2011. <http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>
- P12. Home mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and hypercapnic response. NCT01120574. 2010. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01120574>
- P13. Effect of noninvasive ventilation on physical activity and inflammation in COPD patients. NCT01037387. 2009. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01037387>



- P14. Domiciliary application of non-invasive positive pressure ventilation with average volume assured pressure support to subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who remain hypercapnic following the application of non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) for an acute exacerbation. ISRCTN80279999. 2008. <http://isrctn.org/ISRCTN80279999>
- P15. Non-invasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). NCT00710541. 2008. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00710541>
- P16. Non-invasive ventilation versus sham ventilation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). NCT00429156. 2007. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00429156>
- P17. Effects of NIMV on the health status of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. NCT00114426. 2005. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00114426>
- P18. Systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of community based non-invasive ventilation (NIV) in patients with stable end stage COPD with hypercapnic respiratory failure. CRD42012003286. PROSPERO 2012. [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42012003286#.U2jUJvI\\_t1A](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012003286#.U2jUJvI_t1A)

### **Studier registrert som pågående april 2014 - CF**

- P19. Effects of noninvasive ventilation on functional capacity of patients with cystic fibrosis. NCT01987271. 2013. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01987271>
- P20. Randomised 12 month trial of non-invasive ventilation (NIV) with or without oxygen versus oxygen alone in treatment of sleep disordered breathing in Cystic Fibrosis. ACTRN12605000420640. 2005. <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000420640.aspx>
- P21. Effect of non-invasive ventilation in cystic fibrosis patient with chronic respiratory failure. NCT00208078. 2005. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00208078>