

**Retningslinjer for
behandling med**

Non-Invasiv Ventilation
-
**ved kronisk obstruktiv lungesygdom og
ved akut respiratorisk svigt**

**Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
Dansk Lungemedicinsk Selskab
December 2021**



DANSK LUNGEMEDICINSK SELSKAB
DANISH SOCIETY OF RESPIRATORY MEDICINE



DASAIM

Dansk Selskab
for Anæstesiologi
og Intensiv Medicin

Forord

Indeværende guideline er en opdatering af retningslinjer vedrørende behandling med non-invasiv ventilation (NIV) ved kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) i exacerbation fra 2006, med efterfølgende opdatering i 2015. Der var i 2006 evidens for brug af NIV til exacerbation i KOL og denne evidens er siden styrket. I de sidste år er fokus i mange studier flyttet fra den nu veletablerede NIV-behandling til KOL i exacerbation til brug af NIV hos andre patientgrupper med akut respiratorisk svigt, derfor indbefatter de opdaterede retningslinjer fra 2015 og indeværende opdaterede retningslinje også behandling med NIV til andre tilstande end KOL i exacerbation. I forbindelse med aktuelle opdatering er enkelte afsnit røget ud, idet disse vurderedes for komplekse til relevant at kunne belyses kort, og endvidere var på grænsen af det overordnede emne, som primært fokuserer på NIV brugt i hospitalsregi. Disse afsnit var NIV til neuromuskulære/restriktive tilstande og NIV til patienter med cystisk fibrose. Der er fortsat et afsnit om hjemme-NIV til patienter med KOL, og ligeledes et afsnit om medicinsk behandling af KOL i exacerbation, disse er bibeholdt, idet vi mener de supplerer hovedfokus i retningslinjerne, der fortsat er patienter med KOL i exacerbation, godt.

Siden opdateringen i 2015 er der udkommet en fælles guideline fra European Respiratory Society (ERS) og American Thoracic Society (ATS) vedrørende NIV ved akut respiratorisk svigt.¹ De aktuelle opdaterede retningslinjer er i tråd med guidelinen fra ERS og ATS, men indeholder herudover yderligere relevante sektioner, indbefattende bl.a. praktisk vejledning til opstart af NIV-behandling og information om typer af udstyr foruden hjemmebehandling med NIV ved KOL og medicinsk behandling af KOL i exacerbation.

NIV er i denne retningslinje defineret som maskeventilation med et højere luftvejstryk under inspiration end under eksspiration (Bi-level positive airway pressure) i modsætning til continuous positive airway pressure (CPAP), hvor der appliceres et konstant tryk, der er ens i in- og eksspirationsfasen.

Vi har i arbejdsgruppen forsøgt at udvise den fornødne respekt for de forrige versioner i aktuelle opdatering.

Tidligere deltagere i arbejdsgrupper 2006 og 2015:

Fra Dansk Lungemedicinsk Selskab:

Ejvind Frausing Hansen, Philip Tønnesen, Henrik Andersen, Torben Seefeldt og Tina Brandt Sørensen og Ingrid Titlestad

Fra Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin:

Ole Nørregaard, Hans-Henrik Bülow, Michael Rasmussen, Morten Freundlich, Karsten Gadegaard, Mads Kristian Holten, Martin Ruben Jørgensen, Jacob Koefoed-Nielsen, Klaus Kristiansen, Kaare Lundstrøm, Sebastian Nyby og Thomas Mohr

Opdateringsarbejdsgruppen 2020, nedsat primært fra Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, men med repræsentation fra Dansk Lungemedicinsk Selskab: Birgitte Riis Andersen; Stine Estrup, Mikael Felding, Eline Gantzhorn, Thomas Hildebrandt, Michael Ibsen, Dorte Golbækdal Illum, Mette Marie Boel Jørgensen, Charlotte Dahl Rossau, Save Schröder og Olav Lilleholt Schjørring.

Anbefalinger er anført med evidensgrad og styrke A-D i henhold til den gældende internationale praksis på området (tabel 1).

Tabel 1: Evidensniveauer og styrke af anbefalinger

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse, systematisk oversigt Randomiseret, kontrolleret studie (RCT)	Ia Ib	A
Kontrolleret, ikke-randomiseret studie Kohorteundersøgelse Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)	IIa IIb	B
Casekontrolundersøgelse Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode) Beslutningsanalyse Deskriptiv undersøgelse	III	C
Mindre serier, oversigtsartikel Ekspertvurdering, ledende artikel	IV	D

Indholdsfortegnelse

Forord	2
Resumé af anbefalinger	6
Kapitel 1. Patofysiologi ved exacerbation i KOL og effektivitet af NIV	10
1.1. Patofysiologi ved exacerbation i KOL.....	10
1.2. Effekt af behandling med NIV ved KOL i exacerbation.....	10
Kapitel 2. Indikationer, kontraindikationer og bivirkninger	12
2.1. Indikationer	12
2.2. Kontraindikationer	12
2.3. Bivirkninger og komplikationer	13
Kapitel 3. Behandlingsalgoritme og monitorering af effekt	14
Kapitel 4. NIV til ikke-KOL-relaterede tilstande	16
4.1. Akut respiratorisk svigt, ikke-KOL-relateret	16
4.1a. Astma.....	16
4.1b. Kardiogent lungeødem	17
4.1c. Pneumoni (inkl. COVID-19)	17
4.1d. Acute respiratory distress syndrome (ARDS)	18
4.1e. Immunkompromitterede patienter.....	19
4.1f. Post-operativt lungesvigt	19
4.1g. Obesity-hypoventilation-syndrom	20
4.2. Efterforløb af invasiv respiratorbehandling	21
4.2a. Tidlig ekstubation	21
4.2b. Ekstubationsstøtte.....	22
4.2c. Alternativ til reintubation	23
4.3. Do-not-intubate	24
4.4. Palliation	24
Kapitel 5. Ventilationsformer og respiratorer til NIV	26
5.1. Ventilationsformer	26
5.2. Trigger-måde	26
5.3. Pressure rise time	26
5.4. Kravspecifikation til en non-invasiv respirator.....	26
Kapitel 6. Masker, ilttilførsel, fugtere og forstøvere.....	28
6.1. Masker.....	28
6.2. Luftlækager.....	29
6.3. Oxygen	30
6.5. Forstøvere	31
6.6. NIV og smittespredning.....	31
Kapitel 7. Varighed af behandlingen (overvejende ved KOL).....	33
7.1. Behandlingsvarighed	33

7.2. Udtrækning	33
Kapitel 8. Dimensionering af NIV-service og økonomi	35
8.1. Dimensionering af NIV-service.....	35
8.2. Økonomi og kost-effektivitet.....	36
8.2a. Muligheden for mindre forbrug af intensive ressourcer	37
8.2b. Behovet for øget personalenormering	37
8.2c. Ændring i sengedagsforbruget.....	37
Kapitel 9. Etik og NIV ved akut respiratorisk svigt.....	39
Kapitel 10. Long Term Non-Invasive Ventilation til stabil KOL (Hjemme-NIV).....	41
10.1. Opstart af behandling og titrering	41
10.2. Modus for ventilation.....	42
10.3. Maskevalg og masketilpasning	42
10.4. Iltbehandling	43
Kapitel 11. Medicinsk behandling af exacerbation af KOL	44
11.1. Definition.....	44
11.2. Inddeling	44
11.3. Farmakologisk behandling	45
11.3a. Bronkodilatatorer	45
11.3b. Glukokortikosteroider.....	46
11.3c. Antibiotisk behandling.....	46
11.3d. Iltbehandling.....	46
11.3e. Yderligere behandling.....	47
Kapitel 12. Forslag til patientinformation	48
Appendix. Forkortelser	49
Referencer	51

Resumé af anbefalinger

I det følgende er arbejdsgruppens samlede anbefalinger samlet i kortfattet form – svarende til konklusionerne i hvert enkelt kapitel.

NIV til KOL i exacerbation

NIV bør tilbydes som standardbehandling til patienter med KOL, der indlægges med akut respiratorisk acidose, som ikke svinder på initial medicinsk behandling (Evidens Ia, styrke A). NIV bør derfor være et behandlingstilbud på alle hospitaler, der modtager disse patienter.

Det kan ikke anbefales at anvende NIV til behandling af patienter med forværring af KOL, der har hyperkapni uden acidose (Evidens IV, styrke D).

Kontraindikationer er oftest relative og afhænger af alternativet til NIV hos den enkelte patient. De væsentligste kontraindikationer er truende eller manifest respirationsstop, manglende mulighed for masketilpasning, opkastninger/massive sekretproblemer, svær kredsløbsmæssig ustabilitet, bevidstløshed og manglende patient-kooperation (Evidens IV, styrke D).

Ved mistanke om luftindblæsning i ventriklen bør anlæggelse af nasogastrisk sonde overvejes (Evidens IV, styrke D)

NIV på andre indikationer

Astma:

Der er ikke sufficient evidens til at komme med anbefalinger vedrørende brug af NIV til akut astmanfald. Såfremt NIV bruges skal det understreges at den vanlige behandling har første prioritet, når det gælder prioritering af ressourcer til patienten.

Kardiogent lungeødem:

Hos patienter med kardiogent lungeødem med respiratorisk svigt anbefales NIV til respiratorisk understøtning, som ligeværdigt alternativ til CPAP. (Evidens Ia, Styrke A)

Pneumoni:

Brugen af NIV til patienter med pneumoni af bakteriel årsag kan ikke anbefales, grundet høj frekvens af behandlingssvigt. Der er svag evidens for brugen, og veldokumenteret forhøjet mortalitet ved behandlingssvigt. (Evidens Ib, styrke A)

Undtaget herfor er immunsupprimerede patienter, samt patienter med KOL hvor der er veldokumenteret effekt ved brug af NIV til behandling af exacerbation forårsaget af pneumoni. (Evidens Ib, styrke A)

NIV til behandling af pneumoni hos patienter med kendt hjertesygdom *kan* forsøges, idet der ikke er påvist øget mortalitet ved udskydelse af eventuel intubation hos disse patienter. (Evidens Ib, styrke A)

Der er ikke sufficient evidens til at komme med anbefalinger vedrørende brug af NIV ved viral pneumoni inklusiv COVID-19

Acute respiratory distress syndrome (ARDS):

Brugen af NIV til patienter med ARDS kan forsøges ved patienter med mild ARDS; det anbefales *ikke* at bruge NIV til moderat og svær ARDS grundet høj risiko for behandlingssvigt samt øget mortalitet. (Evidens IIa, styrke B)

Ved overvejelser om brug af NIV til patienter med ARDS bør tillige have udløsende årsag til ARDS in mente, da denne i visse tilfælde vil kontraindicere brugen af NIV.

Ved overvejelser om brug af NIV til patienter med ARDS bør holdes i mente, at overholdelse af anbefalinger vedrørende ventilatorisk støtte ved ARDS vanskeliggøres ved behandling med NIV - med risiko for Patient Self-Inflicted Lung Injury.

Immunkompromitterede patienter:

Hos immunkompromitterede patienter med hypoksæmisk respiratorisk svigt, kan NIV eller CPAP bruges som primær respiratorisk støtte i forsøg på at undgå intubation. (Evidens Ib, styrke A).

I erkendelse af, at livsforlængende behandling ikke altid er hensigtsmæssig, tilrådes klar stillingtagen til intensiv terapi/NIV før eventuel opstart NIV.

Post-operativt lungesvigt:

Der findes kun svag evidens for brugen af profylaktisk NIV i tilknytning til operationer i abdomen og thorax hvorfor en generel anbefaling ikke kan gives.

Hos patienter med post-operativt respiratorisk svigt, kan NIV anbefales som primær respiratorisk støtte, dette især hos thorax- og abdominalkirurgiske patienter (Evidens Ib, styrke A). Det understreges at non-respiratoriske post-operative komplikationer bør håndteres først.

Obesity-hypoventilation-syndromet:

Der er ikke sufficient evidens til at komme med regelrette anbefalinger vedrørende NIV til patienter med obesity-hypoventilation-syndromet (OHS). Mindre studier tyder på at NIV kan anvendes til patienter med OHS og akut respiratorisk svigt, dette især ved respiratorisk acidose. Man skal være opmærksom på at patientgruppen ofte kræver aggressive indstillinger.

OHS-diagnosen stilles ofte i forbindelse med akut respiratorisk insufficiens og indlæggelse på sygehuset. Relevant afdeling skal i forbindelse med dette informeres sådan at patienten har mulighed for at udskrives med evt. NIV/CPAP-behandling i hjemmet.

Efterforløb af invasiv respiratorbehandling:

a. Tidlig ekstubation:

Tidlig ekstubation og fortsat aftrapning af respiratorisk støtte på NIV reducerer mortalitet og indlæggelsesvarighed, og anbefales til patienter med KOL og primært hyperkapnisk respiratorisk svigt, såfremt der ikke er kontraindikationer mod NIV i øvrigt. (Evidens Ia, styrke A)

Evidensen for respiratoraftrapning på NIV efter hypoksisk respiratorisk svigt er usikker, hvorfor anbefalinger herom ikke kan udstedes.

b. Ekstubationsstøtte:

Kontinuerlig eller intermitterende NIV anbefales som ekstubationsstøtte efter invasivt respiratorforløb hos selekterede patienter med øget risiko for fornyet respiratorisk svigt. (Evidens Ia, styrke A).

c. Alternativ til reintubation:

Det kan *ikke* anbefales at bruge NIV i forsøg på at undgå reintubation ved fornyet respiratorisk svigt inden for 48 timer efter ekstubation på intensiv (Evidens Ib, styrke A). En mulig undtagelse herfra kunne være hos patienter med KOL eller patienter med BMI >30 kg/m², men i så fald skal der grundet utilstrækkelig evidens udvises stor forsigtighed, især med ikke at forhale en eventuel reintubation unødigt.

Do-not-intubate:

Udvalgte grupper af patienter med do-not-intubate behandlingsrestriktion har gavn af NIV. Dette gælder særligt de mindst syge og patienter med KOL eller hjertesvigt. (Evidens IIa, styrke B).

Palliation:

Den begrænsede evidens der aktuelt findes, indikerer at NIV er en mulig behandling for terminale patienter med dyspnø - dog udelukkende med henblik på lindring af ubehag, ikke som egentligt livsforlængende tiltag. Endvidere bør det gøres som del af et sammenhængende palliativt forløb. Umiddelbart findes overflyttelse af disse terminale patienter til intensiv ikke indiceret eller ønskelig. Effekten ses mest eklatant hos patienter med hyperkapni ved terapistart (Evidens Ib, styrke A).

Man bør dertil erindre, at hos disse patienter er livsforlængende behandling ikke altid ønskelig.

Ventilationsformer og respiratorer til NIV

Det anbefales at anvende Bilevel-trykstøtte-ventilation såvel på intensiv som i andre sammenhænge til NIV (Evidens III, styrke C).

Af hensyn til personalets kendskab og fortrolighed med apparaturet, anbefales det kun at anvende én type respirator i afdelingen (Evidens IV, styrke D).

Masker, ilttilførsel, fugtere og forstøvere

Et udvalg af masketyper og -størrelser bør være tilgængelige for at sikre minimum luftspild, maksimal patient komfort og optimal compliance (Evidens II, styrke B).

Der bør anvendes aktiv fugtning af inspirationsluften ved NIV (Evidens III, styrke C).

Forstøvning af bronkodilatorer kan anvendes under NIV efter sædvanlige principper, enten under pause i behandlingen, eller ved at indskyde et forstøversystem foran masken (Evidens III, styrke C).

Varighed af behandlingen (overvejende ved KOL)

I det første behandlingsdøgn bør patienten være så meget som muligt på NIV, dog med mulighed for pauser til fysioterapi, medicinindgift, måltider og lignende (Evidens IIa, styrke B).

Positiv effekt af NIV bør ses i løbet af den første time (Evidens Ia, styrke A), i modsat fald er risiko for behandlingssvigt høj - der tilrådes kontakt til intensiv-vagthavende med henblik på

konferering af muligt skift af behandlingsstrategi fra non-invasiv til invasiv ventilation (Evidens IIb, styrke B).

Samlet varighed af behandling bør ligge mellem 1 og 4 dage med mulighed for individuel variation (Evidens IIb, styrke B).

Man bør anvende en standardiseret model for udtrækning af NIV (Evidens Ib, styrke A).

Dimensionering af NIV-service og økonomi

Et hospital med et befolkningsgrundlag på 250.000 personer og 1000 indlæggelser med KOL i exacerbation årligt, vil typisk skulle gennemføre mindst 110 behandlinger med NIV på årsbasis jævnfør de nuværende retningslinjer (Evidens III, styrke C).

Ovenstående behandlingsbehov vil kunne honoreres i over 99 % af tiden med 5 NIV pladser, forudsat en gennemsnitlig behandlingsvarighed på maksimalt 4 døgn (Evidens III, styrke C).

Udenlandske analyser af kost-effektiviteten ved NIV må vurderes med betydelige forbehold, og lokale analyser må lægges til grund for vurdering af økonomien i forbindelse med implementering af NIV (Evidens IV, styrke D).

Etik og NIV ved akut respiratorisk svigt

Patientens ønske og forventning til behandling bør kendes så godt som muligt, inden man tilbyder NIV (Evidens IV, styrke D).

Når og hvis en patient har overlevet en behandling med NIV, bør der ved udskrivning fra sygehuset tages stilling til om patienten på ny ønsker denne behandling ved eventuel genindlæggelse af KOL-relaterede årsager (Evidens IV, styrke D).

Er der tvivl om man skal starte NIV hos en patient, hvor der ikke er indikation for intubation, bør behandlingen startes og evalueres løbende, da der er en del patienter, der trods indskrænkning af behandlingstilbud overlever langvarigt udenfor hospitalet (Evidens III, styrke C).

Long Term Non-Invasive Ventilation til stabil KOL (Hjemme-NIV)

Long term NIV (permanent hjemmebehandling med NIV) bør ikke påbegyndes umiddelbart efter en akut exacerbation af KOL, og patienter skal revurderes for vedvarende hyperkapni 2-6 uger efter udskrivelsen (Evidens Ib, styrke A)

NIV bør overvejes hvis PaCO₂ er ≥ 7 kPa, eller når der er fundet indikation for behandling med hjemmeilt (Evidens Ib, styrke A)

Effektiv NIV bør dokumenteres ved natlig monitorering med kardiorespiratorisk monitorering, inkl. transkutan CO₂, og ventilatoren bør justeres med henblik på at opnå en reduktion i PaCO₂ på 20% fra værdien under spontan ventilation i vågen tilstand inden behandlingsstart (Evidens Ib, styrke A)

Sammenfattende kan anføres at effektiv hjemmebehandling med NIV forbedrer overlevelse og livskvalitet, hvis arteriel CO₂ reduceres

Kapitel 1. Patofysiologi ved exacerbation i KOL og effektivitet af NIV

1.1. Patofysiologi ved exacerbation i KOL

KOL defineres ud fra klinisk præsentation (kronisk vejrtrækningsbesvær, hoste, ekspektoration og/eller eksponering for risikofaktorer) og verificeres spirometrisk ved post-bronkodilator $FEV_1/FVC < 70\%$.²

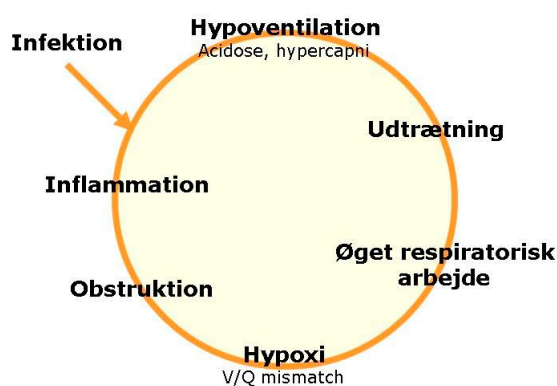
KOL er globalt en hyppig lidelse og den 4. hyppigste dødsårsag. Det skønnes at ca. 400.000 personer i Danmark har sygdommen, hvoraf 40.000 - 60.000 har KOL i svær eller meget svær grad.³ Årligt indlægges over 20.000 patienter på hospitalet med akut exacerbation i deres KOL. Et ukendt antal behandles for akut exacerbation hos deres egen praktiserende læge. Der dør årligt ca. 3.700 patienter i Danmark direkte af KOL og ca. 2.200 med KOL som medvirkende årsag.

Indlæggelse med exacerbation er i Danmark forbundet med en mortalitet på 14% inden for 30 dage⁴ og en 1-års mortalitet på op mod omkring 35%.^{5,6}

Patofysiologien ved KOL-exacerbationen kan illustreres som vist i *Figur 1*, med en udløsende faktor (f.eks. infektion), der iværksætter en kaskade bestående af inflammation, obstruktion af de små luftveje, hypoksi, øget vejrtrækningsarbejde, udtrætning og hypoventilation.

Årsagssammenhænge og interaktioner mellem kaskadens elementer er dårligt belyst, men kaskadens slutstadium er den alveolære hypoventilation, ledsaget af hyperkapni og acidose, med deraf følgende organpåvirkning og høj risiko for død.

Figur 1. Patofysiologi ved KOL-exacerbation



1.2. Effekt af behandling med NIV ved KOL i exacerbation

Standardbehandlingen af KOL-exacerbationen retter sig mod de første trin i kaskaden:

Inflammation, obstruktion og hypoksi samt evt. mod en tilgrundliggende bakteriel infektion.

Behandlingen består af steroider, bronkodilatorer som inhalation, iltterapi og evt. antibiotisk behandling (se kapitel 11).

Ved lette til moderate exacerbationer vil denne behandling ofte være sufficient og forhindre yderligere progression. I nogle tilfælde vil kaskaden imidlertid fortsætte. I disse situationer må man overveje en behandling der sætter ind overfor de øvrige elementer i kaskaden: Det øgede respiratoriske arbejde, udtrætningen og den alveolære hypoventilation. Her kan der behandles med konventionel respiratorbehandling eller NIV. Begge ventilationsformer anvendes aktuelt i Danmark ved KOL-exacerbationer ledsaget af respiratorisk insufficiens og acidose, men NIV vil oftest være førstevalg.

Der er solid evidens for anvendelse af NIV til behandling af akut respiratorisk svigt hos patienter med KOL med respiratorisk acidose.^{1,7-10} Anvendelse af NIV til denne patientgruppe

reducerer såvel mortaliteten (relativ risiko (RR) 0.54, 95% CI 0.38 til 0.76), risikoen for intubation (RR 0.36, 95% CI 0.28 til 0.46) og indlæggelsestiden på hospital (-3.39 dage, 95% CI -5.93 til -0.85 dage).⁵ Dette gælder såvel NIV-behandling på intensiv afdeling som i akutafdelinger og lungemedicinske afdelinger.^{5,11} Der er ikke evidens for at NIV reducerer mortaliteten hos patienter med KOL-exacerbation og hyperkapni uden respiratorisk acidose.¹

Anbefalinger:

NIV bør tilbydes som standardbehandling til patienter med KOL, der indlægges med akut respiratorisk acidose, som ikke svinder på initial medicinsk behandling (Evidens Ia, styrke A). NIV bør derfor være et behandlingstilbud på alle hospitaler, der modtager disse patienter.

Det kan ikke anbefales at anvende NIV til behandling af patienter med forværring af KOL, der har hyperkapni uden acidose (Evidens IV, styrke D).

Kapitel 2. Indikationer, kontraindikationer og bivirkninger

2.1. Indikationer

De mest overbevisende NIV-data foreligger jf. kapitel 1 utvivlsomt hos patienter med KOL i exacerbation med dokumenteret effekt på indlæggelsestid (hospital og intensiv), mortalitet, intubation og samlet varighed af ventilation når det undersøges overfor kun standardbehandling (medicin og ilt).^{5,10-12} Desuden er behovet for sedation og analgesi mindre i forhold til invasiv ventilation, hvilket gør weaning-processen lettere.¹³

Således synes fordelene ved NIV godt belyst i relation til standard medicinsk behandling og i relation til invasiv ventilation med intubation.

NIV anbefales som supplement til medicinsk behandling ved respiratorisk acidose med pH < 7,35. Succesraten er mindre ved pH < 7,25, men NIV kan også her forsøges.^{5,14}

NIV er efterhånden også undersøgt til en del andre populationer end patienter med KOL. Disse vil blive behandlet nærmere i kapitel 4, men indbefatter: Akut respiratorisk svigt hos patienter med kardiogent lungeødem,^{15,16} immunkompromitterede patienter^{17,18} og overvægtige med hypoventilation/Pickwicks syndrom.¹⁹ Profylaktisk behandling efter ekstubation af patienter på intensiv for at forhindre et nyt respiratorisk svigt, særligt hos patienter med en høj risiko for dette,²⁰⁻²² eller som respiratorudtrappingsstrategi i stedet for fortsat invasiv ventilation hos selekterede patientgrupper.^{23,24} I palliativt øjemed mod dyspnø.²⁵ Og hos patienter med behandlingsbegrænsninger i form af fravalg af invasiv respiratorbehandling.²⁶

2.2. Kontraindikationer

Det skal bemærkes at de fleste kontraindikationer, såvel de absolutte som de relative, primært er eksklusionskriterier i de kontrollerede forsøg, hvorfor det rettelig er mere korrekt at angive at NIV ikke har dokumenteret effekt i de pågældende situationer.

Absolutte kontraindikationer	Relative kontraindikationer
Respirationsstop ²⁷	Koma ^{12,27}
Manglende maskeaccept/tilpasning ²⁸	Ansigtstraumer ²⁷
Livstruende hypoksi ²⁷	Ustabil hæmodynamik ²⁸
	Luftvejsobstruktion, herunder
	a) Blødning ⁵
	b) Sekret ^{12,27}
	c) Opkast ⁵
	Agitation ²⁸
	Graviditet

Manglende compliance er en af de hyppigste årsager til at NIV ikke kan gennemføres, og hos enkelte patienter med hyppige indlæggelser og et forudset behov for NIV, kan det være hensigtsmæssigt at drøfte behandlingen og evt. indøve teknikken under elektive omstændigheder.

I takt med den øgede erfaring med brugen af NIV ved akutte exacerbationer hos KOL-patienter, er der også sket en udvidelse af indikationsområdet i klinisk praksis. Der er således kun ganske få absolutte kontraindikationer, og en del af de tilstande som man tidligere betragtede som kontraindikationer, betragtes nu i højere grad som tilstande hvor NIV endnu ikke er systematisk afprøvet.

Til trods for at de ikke udgør egentlige kontraindikationer, er visse faktorer forbundet med en

forøget risiko for behandlingssvigt. Disse omfatter høj Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE)-score (komorbiditet), røntgenverificeret pneumoni, massive sekretmængder, dårlig ernæringsstatus, bevidsthedssvækkelse og alder.²⁹

2.3. Bivirkninger og komplikationer

Maskeintolerans forekommer relativt hyppigt og er årsag til behandlingssvigt hos ca. 14%. Af øvrige egentlige bivirkninger ses hudlæsioner svarende til masken som rapporteres hos 2% af patienterne med brug af total-face-maske, 20 % af patienterne med full-face-maske (nasal-oral) og 20-50% af patienterne med nasale masker.^{5,30}

Ventrikeldistension og aspiration ses hos hhv. 1-2 og < 1% af patienterne, men en langt højere andel oplever luftindblæsning i ventriklen med ubehag til følge.²⁸ Ved mistanke om luftindblæsning i ventriklen, specielt ved brug af højt inspiratory positive airway pressure (IPAP), bør nasogastrisk sonde overvejes.

Anbefalinger:

NIV betragtes som den primære behandling til patienter med KOL i exacerbation med hyperkapni og pH < 7,35 efter initial standardbehandling (Evidens Ia, styrke A).

Kontraindikationer er oftest relative og afhænger af alternativet til NIV hos den enkelte patient. De væsentligste kontraindikationer er truende eller manifest respirationsstop, manglende mulighed for masketilpasning, opkastninger/massive sekretproblemer, svær kredsløbsmæssig ustabilitet, bevidstløshed og manglende patient-kooperation (Evidens IV, styrke D).

Ved mistanke om luftindblæsning i ventriklen bør anlæggelse af nasogastrisk sonde overvejes (Evidens IV, styrke D)

Kapitel 3. Behandlingsalgoritme og monitorering af effekt

Det er hensigtsmæssigt at anvende en protokol, når man starter NIV-behandling, omfattende de initiale indstillinger af respiratoren, samt forslag til justeringer, afhængigt af problemstilling. Et forslag til behandlingsalgoritme for start af NIV på sengeafdelinger er vist herunder.³¹

Behandlingsalgoritme for opstart NIV på sengeafdelinger

Første og andet kriterium samt ét af de tre øvrige kriterier skal være opfyldt før start af NIV

1. pH < 7,35*
2. PaCO₂ > 6,0 kPa
3. Forværring af dyspnø
4. Respirationsfrekvens > 25/min
5. PaO₂ < 7,0 kPa uden O₂-tilskud

Forslag til start-indstillinger:

IPAP:	12 cm H ₂ O (kan øges til max. 20 cm H ₂ O)
EPAP/PEEP:	4 cm H ₂ O (kan øges til max. 7-8 cm H ₂ O)
IPAP/PEEP differens	> 7 cm H ₂ O
Backup frekvens:	15
I:E Ratio:	1:3 (hvis I:E-ratio kan indstilles)
Saturation:	Tilstræb 88-92% ³²

Der bør tages stilling til konsekvens af evt. behandlingssvigt før start af NIV

Ved behov for NIV til patienter med glasgow coma scale score (GCS) < 8, hypotension, eller radiologiske tegn til bullae og/eller pneumothorax bør overvejes overflytning til intensivt afsnit

*Forudsat at acidosen ikke vurderes betinget af manglende habituel metabolisk kompensation frem for accentueret respiratorisk acidose

Vurderingen af evt. indikation for NIV skal normalt først foretages efter ca. 1 times standardbehandling, vurderingen kan dog fremskyndes, såfremt patientens tilstand forværres under standardbehandling - det centrale er graden af akut hyperkapnisk respiratorisk insufficiens. Ved pH < 7,35 og PaCO₂ > 6,0 kPa har patienten med stor sandsynlighed akut hyperkapnisk respiratorisk insufficiens og opfylder kriterierne for NIV, såfremt der er supplerende tegn på respiratorisk påvirkning (kriterier 3-5).

Den kronisk hyperkapniske patient er ofte metabolisk kompenseret med en høj base excess. Hvis denne kompensation falder væk (f.eks. ved nyresvigt), kan patienten de facto have en metabolisk acidose, der ikke indikerer NIV-behandling, eller en kombineret respiratorisk/metabolisk acidose.

Efter information af patienten og dennes accept af NIV, startes behandling med de indstillinger der er angivet i algoritmen. For EPAP og IPAP er også angivet hvilket interval man kan bevæge sig i.

Som tommelfingerregel bør man tilstræbe at opnå et tidalvolumen på omkring 5-6 ml/kg

Retningslinjer for behandling med Non-Invasiv Ventilation

legemsvægt. Oplysninger om tidalvolumen/minutvolumen er ikke tilgængelig på alle NIV-respiratorer.

De fleste NIV-respiratorer kan indstilles højere i både EPAP og IPAP, men hvis patienten kræver høje støtteindstillinger, bør det overvejes hvorvidt behandlingen skal foregå i intensivt regi.

Monitorering af behandlingseffekt:

- Kan patienten samarbejde med maskine
- Ændring af dyspnø
- Ændring af respirationsfrekvens
- Ændring af hjerterefrekvens
- Ændring CNS-status
- Sufficent saturation – og ændring af denne efter start af NIV
- Arteriel blodgasanalyse senest efter en time og igen efter 4 timer – hyppigere ved tegn til forværring af tilstand

Ovenfor er angivet hvilke parametre man bør observere under igangværende behandling. Kliniske observationer og arterielle blodgasmålinger er begge centrale og kan ikke erstatte hinanden. Blodgasmåling bør gentages senest efter 1 times behandling og sammenlignes med udgangsværdien.

Patienter med exacerbation af KOL kan på grund af dette, samt forværring af eksisterende hypoksi, udvikle rytmeforstyrrelser - af denne årsag bør elektrokardiografi (EKG) tages ved start NIV.

Vi anbefaler, at man som minimum foretager blodgas-måling efter 1 og 4 timer samt ved afslutning af NIV - slutmålingen skal ikke kun tjene som dokumentation af effekten, men også for at have en basisværdi mhp. bedømmelse af evt. fremtidige exacerbationer.

Typiske problemer og forslag til løsning

Anstrengt eller uregelmæssig vejrtrækning. Meget vekslende minutvolumina	<ol style="list-style-type: none">1. Forsøg øget IPAP2. Forsøg øget EPAP3. Hvis muligt, juster triggerfølsomhed4. Ved høj back-up-frekvens, reducér denne5. Inspirationstid for lang/kort
Vedvarende hypoksi	<ol style="list-style-type: none">1. Øg FiO₂2. Øg EPAP, 1 cm H₂O af gangen
Stigende PaCO ₂ For lavt minutvolumen	<ol style="list-style-type: none">1. Øg IPAP, 1-2 cm H₂O ad gangen2. Reducér EPAP, ½-2 cm H₂O kan øge tidalvolumen

Ved persisterende problemer trods ovenstående tiltag bør patienten konfereres med intensiv-vagthavende mhp. revurdering af behandlingsplanen. Ved manglende subjektiv eller objektiv bedring i løbet af de første 1 – 2 timer med NIV bør intensiv-vagthavende ligeledes kontaktes mhp. konferering og evt. ændring af behandlingsplanen.

Kapitel 4. NIV til ikke-KOL-relaterede tilstande

- 4.1. Akut respiratorisk svigt, ikke-KOL-relateret
 - a. Astma
 - b. Kardiogent lungeødem
 - c. Pneumoni (inkl. COVID-19)
 - d. Acute respiratory distress syndrome (ARDS)
 - e. Immunkompromitterede
 - f. Post-operativt lungesvigt
 - g. Obesity-hypoventilation-syndrom
- 4.2. Efterforløb af invasiv respiratorbehandling
 - a. Tidlig ekstubation
 - b. Ekstubationsstøtte
 - c. Alternativ til reintubation
- 4.3. DNI (Do-not-intubate)
- 4.4. Palliativt

4.1. Akut respiratorisk svigt, ikke-KOL-relateret

4.1a. Astma

Brugen af NIV til behandling af astma er fortsat omdiskuteret.

I et review publiceret i Journal of Critical Care i august 2014³³ gennemgår forfatterne tilgængelige studier, randomiserede kontrollerede studier (RCT) og retrospektive observationsstudier. Gennemgående træk i studierne er, at NIV er benyttet i tillæg til konventionel behandling, samt at de positive effekter der kan ses ved brug af NIV, ud over en tendens til hurtigere bedring, primært er rent fysiologiske – respirationsfrekvens samt bedring i FEV₁. Endvidere kan det umiddelbart ikke fastslås hvorvidt det er NIV der medfører disse observerede ændringer, eller om det er NIV maskens evne til at koncentrere de inhalerede medikamina – dvs. mindre medicin forsvinder ud i rummet omkring patienten, og mere kommer i patienten. Slutteligt konkluderes, at der på det foreliggende fortsat er usikkerhed vedrørende de hårde endepunkter - mortalitet, intubationsrater og indlæggelsesvarighed.

Et systematisk review publiceret i Australian Critical Care i 2017³⁴ fandt 13 publicerede studier med en trend indikerende favorabelt outcome ved brug af NIV under exacerbation af astma, dog umuliggjorde studierne heterogenitet en egentlig rekommandation. Et større retrospektivt studie publiceret i American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine i 2020³⁵ – med analyse af 8 års indlæggelser på 682 hospitaler, fandt ligeledes en trend imod mindre behov for invasiv respiratorisk støtte, dog tillige trend til NIV-svigt ved væsentlige co-morbiditeter (pneumoni & sepsis).

I et review publiceret i Respiratory Care juni 2019¹⁰ bemærkes, at det respiratoriske arbejde teoretisk bedres ved tillæg af PEEP, idet den reduktion af det intrathorakale tryk der er nødvendig for at initiere inspiration ikke behøver at ligge under omgivende atmosfære, men kun skal ligge under det fastsatte PEEP-niveau på NIV-udstyret.

Seneste Cochrane review fra 2012³⁶ lavet på basis af 6 RCT fandt favorabel påvirkning af indlæggelsesvarighed og parakliniske målinger – men tilråder også forsigtighed grundet sparsom evidens.

Således er evidensen fortsat sparsom for brug af NIV ved akut astmaanfald.

Anbefalinger:

Der er ikke sufficient evidens til at komme med anbefalinger vedrørende brug af NIV til akut astmanfald. Såfremt NIV bruges skal det understreges at den vanlige behandling har første prioritet, når det gælder prioritering af ressourcer til patienten.

4.1b. Kardiogent lungeødem

Brugen af NIV ved kardiogent lungeødem er veletableret og undersøgt i flere RCT. Ved seneste Cochrane-review¹⁶ publiceret 2019 konkluderedes på basis af 24 RCT, at brug af CPAP eller NIV reducerede mortalitet og intubationsfrekvens – incidensen af AMI var uændret.

Anbefaling:

Hos patienter med kardiogent lungeødem med respiratorisk svigt anbefales NIV til respiratorisk understøtning, som ligeværdigt alternativ til CPAP. (Evidens Ia, Styrke A)

4.1c. Pneumoni (inkl. COVID-19)

Brug af NIV hos patienter med bakteriel pneumoni er undersøgt ved flere lejligheder, generelt med rapportering af høje frekvenser af terapissvigt.

I et studie publiceret 2012 undersøgte Carillo et al³⁷ prædiktorer for terapissvigt hos patienter med pneumoni (ikke-nosokomielle) forsøgt behandlet med NIV. Studiedesign var prospektivt uden kontrol, med deltagelse af 184 patienter. Studiet viste, at patienter uden anamnesticke hjerte-/lungesygdom generelt havde højere frekvens af terapissvigt. Hos denne patientgruppe steg mortaliteten såfremt man afventede med intubation selvom der var manglende bedring under NIV behandling; samme tendens blev ikke fundet i gruppen af NIV-behandlede patienter med kendt hjerte-/lungesygdom. Prædiktorer for terapissvigt (uafhængigt af kendt hjerte-/lungesygdom) var forværrede radiologiske infiltrater efter 24 timers NIV, forværret SOFA score, takykardi, faldende bikarbonat samt faldende PaO₂/FiO₂. Resultatet af dette studie er i overensstemmelse med nyere systematiske reviews, der ikke finder samlet evidens for positiv effekt af NIV ved non-hyperkapnisk hypoksisk respiratorisk svigt sammenlignet med standard iltterapi,^{38,39} dette fraset hos immunkompromitterede patienter, og patienter med kardiogent lungeødem.³⁹

Før 2020 findes få studier der evaluerer anvendelsen af NIV i forbindelse med viral pneumoni, i et review publiceret 2014 fandt Esquinas et al høj frekvens af behandlingssvigt (~70%).⁴⁰ Med fremkomsten af SARS-CoV-2 og den medfølgende globale pandemi er flere mindre observationelle studier omhandlende NIV-behandling af patienter med coronavirus disease 2019 (COVID-19) publiceret; Menzella et al⁴¹ fandt ikke øget mortalitet ved NIV-behandlingssvigt med efterfølgende intubation; Daniel et al⁴² fandt forbedret overlevelse ved initial behandling med NIV; grundet det sparsomme evidensniveau kan der aktuelt ikke drages konklusioner vedrørende anbefalinger på området.

Anbefalinger:

Brugen af NIV til patienter med pneumoni af bakteriel årsag kan ikke anbefales, grundet høj frekvens af behandlingssvigt. Der er svag evidens for brugen, og veldokumenteret forhøjet mortalitet ved behandlingssvigt. (Evidens Ib, styrke A)

Undtaget herfor er immunsupprimerede patienter, samt patienter med KOL hvor der er veldokumenteret effekt ved brug af NIV til behandling af exacerbation forårsaget af pneumoni. (Evidens Ib, styrke A)

NIV til behandling af pneumoni hos patienter med kendt hjertesygdom *kan* forsøges, idet der ikke er påvist øget mortalitet ved udskydelse af eventuel intubation hos disse patienter. (Evidens Ib, styrke A)

Der er ikke sufficient evidens til at komme med anbefalinger vedrørende brug af NIV ved viral pneumoni inklusiv COVID-19

4.1d. Acute respiratory distress syndrome (ARDS)

I et større retrospektivt studie publiceret 2019⁴³ analyserede Taha et al 4277 patientforløb, hvor patienter med ARDS blev behandlet med respiratorisk støtte – NIV eller intubation; I gruppen der initialt blev forsøgt behandlet med NIV fandtes behandlingssvigt i 21% af tilfældene, hvorefter patienterne blev intuberet – dog uden forhøjet mortalitet i denne gruppe sammenlignet med gruppen som umiddelbart blev intuberet.

Generelt fandtes at gruppen der kun fik NIV som respiratorisk støtte, havde lavere mortalitet end respiratorbehandlede patienter.

Forfatterne differentierede ikke mellem ARDS-grader (mild/moderat/svær); der konstateredes øget risiko for NIV-behandlingssvigt ved patienter med sepsis, pneumoni samt kronisk leversvigt.

Det prospektive internationale observationelle LUNG-SAFE-studie fra 2017, der inkluderede 2.813 patienter med ARDS, viste at 15,5% af patienterne modtog NIV i de første 1 til 2 dage efter ARDS-diagnosen. Brug af NIV var signifikant associeret til en øget mortalitet hos patienter med moderat til svær ARDS (specifikt $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 20 \text{ kPa}$).⁴⁴

2016 publicerede Chawla et al resultatet af et prospektivt, observationelt studie med data indsamlet over 3 år; 170 patienter med ARDS.⁴⁵ Forfatterne fandt øget risiko for NIV-behandlingssvigt ved patienter med shock, denne risiko tiltog ved stigende grad af ARDS (faldende $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio) samt øget APACHE II score.

Nava et al publicerede 2011 et review med fokus ikke kun på NIV som middel til at undgå intubation, men også med NIV som alternativ til intubation.⁴⁶ Der konkluderes på basis af de få studier der fandtes, at succesraten afhænger af graden af hypoksi, APACHE/SOFA scores samt tilstedeværelsen af komorbiditeter. Der fandtes tendens til øget mortalitet som konsekvens af forsinket intubation.

Anbefalinger:

Brugen af NIV til patienter med ARDS kan forsøges ved patienter med mild ARDS; det anbefales *ikke* at bruge NIV til moderat og svær ARDS grundet høj risiko for behandlingssvigt samt øget mortalitet. (Evidens IIa, styrke B)

Ved overvejelser om brug af NIV til patienter med ARDS bør tillige have udløsende årsag til ARDS in mente, da denne i visse tilfælde vil kontraindicere brugen af NIV.

Ved overvejelser om brug af NIV til patienter med ARDS bør holdes i mente, at overholdelse af anbefalinger vedrørende ventilatorisk støtte ved ARDS vanskeliggøres ved behandling med NIV - med risiko for Patient Self-Inflicted Lung Injury.

4.1e. Immunkompromitterede patienter

Ved udvikling af respiratorisk svigt hos immunkompromitterede patienter, er respiratorisk støtte ofte indiceret, dette enten i form af CPAP eller NIV.

I et review (5 RCT, N=592) der sammenlignede NIV eller CPAP med konventionel iltbehandling til immunkompromitterede patienter med hypoksisk respiratorisk svigt fandt Huang et al reduceret varighed af intensivindlæggelsen og reduceret kort-tids-mortalitet (ved 28 dage); efter 3 måneder kunne mortalitetsreduktionen dog ikke genfindes.¹⁸

Wang et al fandt i et review af både observationelle og interventionelle studier (N=2.552) reduceret mortalitet ved brug af NIV eller CPAP til immunkompromitterede patienter; subgruppeanalyse viste at især at patienter med marginalt kompromitteret immunforsvar profiterede af NIV/CPAP-behandling.⁴⁷

I det største observationelle studie på området (n = 1.611) af Azoulay et al påvistes ingen signifikant association til øget overlevelse, eller reduceret intubationsrate ved brug af NIV hos immunkompromitterede patienter.⁴⁸

Anbefalinger:

Hos immunkompromitterede patienter med hypoksæmisk respiratorisk svigt, kan NIV eller CPAP bruges som primær respiratorisk støtte i forsøg på at undgå intubation. (Evidens Ib, styrke A).

I erkendelse af, at livsforlængende behandling ikke altid er hensigtsmæssig, tilrådes klar stillingtagen til intensiv terapi/NIV før eventuel opstart NIV.

4.1f. Post-operativt lungesvigt

Hos post-operative patienter kan NIV overordnet set appliceres med to formål, enten som profylaktisk tiltag hos alle opererede patienter eller hos selekterede undergrupper af patienter med henblik på at undgå post-operativt respiratorisk svigt, eller som regelret behandlingsmodalitet ved manifest post-operativt respiratorisk svigt.

I et Cochrane-review publiceret 2019⁴⁹ med fokus på profylaktisk postoperativ NIV til cancerpatienter efter pulmonal resektion fandt Torres et al ingen signifikant forskel på post-op

komplikationer eller mortalitet – reviewet var dog præget af mindre, heterogene studier. I et RCT (n=260 KOL patienter planlagt til lungeresektion) af Lorut et al⁵⁰ fik interventionsgruppen profylaktisk 6 timers NIV dagligt de første 48 timer efter kirurgi. Der fandtes ikke signifikant forskel i udvikling af respiratorisk svigt post-operativt, intubationsrate, mortalitet, infektion eller indlæggelsesvarighed.

I et retrospektivt studie (N=1.718 patienter; hjertekirurgiske indgreb) evaluerede Melton et al⁵¹ effekten af indførelse af et post-operativt profylaktisk regime med intermitterende 1 times NIV efterfulgt af 3 timers high-flow varmfugtet ilt; dette fortsatte gennem hele den første post-operative dag.

Ingen forskel fandtes i forhold til det primære outcome, reintubation.

I et review fra 2020 inkluderende 10 RCT (N=1.011), fandt Liu et al at brugen af profylaktisk NIV for hjertekirurgi reducerede risiko for pulmonale komplikationer, dog kunne intet udledes i forhold til mortalitet.

Flertallet af studier omhandlende brug af NIV profylaktisk i tilslutning til operation omhandler således patienter opereret i thorax – med enkelte udtagelser inkl. en RCT publiceret 2018⁵² omhandlende overvægtige patienter opereret med Roux-en-Y Gastric Bypass (N=50) blev interventionsgruppen behandlet med 60 minutters daglig NIV på post-operative dag 1 til 3. Resultatet viste færre respiratoriske komplikationer (primært pneumoni) i interventionsgruppen samt bedre lungefunktionsparametre.

I forhold til NIV ved manifest post-operativt respiratorisk svigt, er der lavet enkelte RCT, der overordnet set viser positive resultater, herunder en RCT fra 2016 inkluderende 293 abdominalkirurgiske patienter, med post-operativt hypoksisk respiratorisk svigt, hvor der i NIV-gruppen bl.a. fandtes reduceret intubationsrate,⁵³ samt en mindre RCT fra 2001 inkluderende 48 patienter med post-operativt hypoksisk respiratorisk svigt efter lungeresektion,⁵⁴ her fandtes tillige reduceret intubationsrate samt reduceret mortalitet. I ERS/ATS guidelines fra 2017 konkluderes det efter metaanalyse at NIV ved post-operativt respiratorisk svigt reducerede mortalitet, reintubationsrisiko og incidensen af nosokomial pneumoni, hvorfor der udstedtes en betinget rekommendation for brug heraf.¹ Det skal dog bemærkes at datamængden er sparsom. Evidensen fandtes stærkest ved abdominal- og thoraxkirurgiske patienter, og det pointeredes at post-operative komplikationer såsom anastomoselækage og intraabdominal sepsis skulle adresseres først.

Anbefalinger:

Der findes kun svag evidens for brugen af profylaktisk NIV i tilknytning til operationer i abdomen og thorax hvorfor en generel anbefaling ikke kan gives.

Hos patienter med post-operativt respiratorisk svigt, kan NIV anbefales som primær respiratorisk støtte, dette især hos thorax- og abdominalkirurgiske patienter (Evidens Ib, styrke A). Det understreges at non-respiratoriske post-operative komplikationer bør håndteres først.

4.1g. Obesity-hypoventilation-syndrom

Obesity-hypoventilation-syndromet (OHS), også kendt som Pickwicks syndrom, defineres ud fra en triade af symptomer: Overvægt (defineret som body mass index (BMI) > 30 kg/m²), natlig hypoksi/sleep disordered breathing og hyperkapni om dagen – uden der findes anden årsag til disse fund. Dette syndrom bør ikke forveksles med søvnapnø, som kan findes hos patienter

uden overvægt og med normokapni i dagtid.

OHS bliver ofte opdaget i forbindelse med indlæggelse for akut respiratorisk svigt og ca. 30% bliver diagnosticeret under indlæggelsen med stor risiko for at man fejldiagnosticerer patienten med astma exacerbation, KOL eller hjertesvigt.⁵⁵

I 2018 publicerede Nicolini et al. et narrativt review der inkluderede studier fra 2012 til 2017.⁵⁵ Reviewet inkluderede kun 6 studier, men til trods for dette, konkluderede forfatterne at patienter indlagt med dekompenaseret OHS havde en bedre prognose og NIV-respons end andre hyperkapniske patienter. De havde brug for mere aggressive NIV-indstillinger (i.e. højere IPAP og EPAP), det tog længere tid at reducere PaCO₂, og patienterne viste ofte et forsinket, men godt respons på NIV. to studier har undersøgt prædiktorer for succesfuld NIV-respons. Det ene studie mente at multiorgan svigt og pneumoni er hovedfaktorer associeret til tidlig behandlingssvigt ved NIV og øget sygehus mortalitet. Det andet studie mente at hyperkapnisk encephalopati, behandlingssvigt ved NIV og brugen af inotropi var uafhængige faktorer associeret til mortalitet. Patienter der udviklede behandlingssvigt ved NIV havde en høj severity score og lavere p-bikarbonat ved indlæggelse. Lav pH og høj PaCO₂ ved indlæggelse var associeret med succesfuld NIV respons.^{19,55,56}

American Thoracic society publicerede en guideline i 2019 vedrørende OHS-patienter og deres behandling, dog ikke med fokus på intensiv terapi.⁵⁷ I guidelinen rekommanderes at patienter der udskrives med mistænkt OHS-diagnose burde udskrives med NIV terapi indtil de har deres ambulante diagnostiske opfølgning. Dette er relevant i forhold til når intensiv udskriver patienterne til deres stamafdelinger (betinget rekommandation, meget lav evidensgrad).

Anbefalinger:

Der er ikke sufficient evidens til at komme med regelrette anbefalinger vedrørende NIV til patienter med obesity-hypoventilation-syndromet (OHS). Mindre studier tyder på at NIV kan anvendes til patienter med OHS og akut respiratorisk svigt, dette især ved respiratorisk acidose. Man skal være opmærksom på at patientgruppen ofte kræver aggressive indstillinger.

OHS-diagnosen stilles ofte i forbindelse med akut respiratorisk insufficiens og indlæggelse på sygehuset. Relevant afdeling skal i forbindelse med dette informeres sådan at patienten har mulighed for at udskrives med evt. NIV/CPAP-behandling i hjemmet.

4.2. Efterforløb af invasiv respiratorbehandling

NIV kan i intensivt regi have en potentiel rolle i efterforløbet af et invasivt respiratorforløb. Der er i denne sammenhæng tre overordnede implementeringer af NIV, der har været undersøgt. Det være sig a: Som alternativ til invasiv respiratoraftrapning, det vil sige tidlig ekstubation før bestået spontaneous breathing trial (altså før patienten under normale omstændigheder ville have været forsøgt ekstuberet). b: Som ekstubationsstøtte hos risikopatienter i overgangen til egne respiratoriske konditioner (afviger fra førstnævnte gruppe, idet patienterne her er vurderet klar til ekstubation, og altså har bestået spontaneous breathing trial), og endelig c: Som udvej ved fornyet respiratorisk svigt efter ekstubation, dette med henblik på at undgå reintubation.

4.2a. Tidlig ekstubation

Flere risici ved langvarig intubation er kendt, bl.a. respiratorassocieret pneumoni. Af denne

årsag kan brugen af NIV overvejes med henblik på afkortning af intubationsperioden, når kontraindikationer for NIV (bevidsthedspåvirkning, sekretstagnation etc.) ikke er til stede. I en Cochrane metaanalyse fra 2013 gennemgik Burns et al 16 RCT med fund af reduceret mortalitet og intensiv indlæggelsesvarighed, ved non-invasiv respiratoraftrapning, dog primært for patienter med KOL.²³ Det er dette review som ERS/ATS guidelines fra 2017 læner sig op ad når de anbefaler brugen af NIV som alternativ til invasiv respirator aftrapning hos hyperkapniske patienter (betinget rekommandation, moderate evidensgrad).¹ Tilsvarende anbefaling blev ikke udstedt for hypoksiske patienter. Et opdateret systematisk review fra 2021 af samme forfattergruppe som Cochrane metaanalysen, nu med 28 RCT, underbyggede resultaterne fra det tidligere review.⁵⁸

2018 publicerede Yeung et al et systematisk review hvor de inkluderede 25 studier indeholdende 1.609 patienter. Resultaterne lignede dem ved Cochrane reviewet lavet i 2013. Ifølge dem var sygehushospitalitet, incidenten af respiratorassocieret pneumoni og indlæggelsesvarigheden på sygehus lavere hos patienter der respiratoraftrappes via NIV kontra invasiv aftrapning, især for patienter med KOL (kontra blandede intensivpatienter). Patienterne overgik til NIV eller invasiv aftrapning efter mislykket spontaneous breathing trial (56% af studierne) eller ved PIC (pulmonary infection control window) (20% af studierne). Kun 6 studier beskriver en standardiseret aftrapnings-protokol.

Et systematisk review publiceret i 2020 undersøgte tidlig ekstubation til NIV hos udelukkende hypoksiske patienter, idet studier med >5% KOL-patienter blev ekskluderet.⁵⁹ Her inkluderedes 6 studier med 718 patienter i alt. Reviewet konkluderede, at NIV forkortede indlæggelsesvarighed på intensiv og nedsatte komplikationer (især respiratorassocieret pneumoni), men ændrede ikke på sygehushospitaliteten.

Anbefaling:

Tidlig ekstubation og fortsat aftrapning af respiratorisk støtte på NIV reducerer mortalitet og indlæggelsesvarighed, og anbefales til patienter med KOL og primært hyperkapnisk respiratorisk svigt, såfremt der ikke er kontraindikationer mod NIV i øvrigt. (Evidens Ia, styrke A)

Evidensen for respiratoraftrapning på NIV efter hypoksisk respiratorisk svigt er usikker, hvorfor anbefalinger herom ikke kan udstedes.

4.2b. Ekstubationsstøtte

I ERS/ATS guidelines fra 2017 anbefales præventiv NIV til patienter med høj risiko for respiratorisk post-ekstubation svigt, men ikke til lavrisiko patienter, betinget rekommandation, lav evidensgrad.¹ Lignende rekommandationer valgte ATS og American College of Chest Physicians også at melde ud i 2017 som en stærk rekommandation, men med moderat evidensgrad.⁶⁰

Jævnfør en gennemgang af NIV som post-ekstubationsstøtte fra 2018,⁶¹ kan man opdele risikofaktorerne for respiratorisk svigt efter ekstubation i: risikofaktorer relateret til patienten (alder >65, moderat til svær kardio-respiratorisk komorbiditet, BMI >30 kg/m²), risikofaktorer relateret til den akutte patologi (neurologisk sygdom, luftvejsobstruktion, sekret problematik, APACHE II >12, svær/forlænget ventilator aftrapning, akut nyresvigt af kardiogen årsag, pneumoni som årsag til intubation, positiv væskebalance), risikofaktorer relateret til funktionelle

parametre, og risikofaktorer relateret til om patienten er medicinsk eller kirurgisk syg (større risiko for de medicinske patienter). De bedst beskrevne risikofaktorer er alder (>65år) samt underliggende kardiell eller respiratorisk sygdom.

I en systematisk review fra 2020 har man inkluderet 22 studier med 4.218 patienter.²² 4 af disse sammenligner HFNC (highflow nasal cannula) med konventionel iltterapi, 15 vurderer NIV mod konventionel iltterapi og 3 sammenligner NIV med HFNC. Ekstuberede patienter med profylaktisk NIV havde færre reintubationer holdt op imod patienter med konventionel iltterapi. Der var kun 4 af de 22 artikler der fokuserede på patienter med høj risiko for postekstubationssvigt. Her fandt man, at NIV behandling som profylakse reducerede reintubationsrisikoen, især for medicinske patienter. Der blev også fundet nedsat risiko for hospitalserhvervet pneumoni, hvorimod der ikke kunne findes bedring i mortalitet eller reduceret intensiv- eller hospitals-indlæggelsesvarighed.

Anbefaling:

Kontinuerlig eller intermitterende NIV anbefales som ekstubationsstøtte efter invasivt respiratorforløb hos selekterede patienter med øget risiko for fornyet respiratorisk svigt. (Evidens Ia, styrke A).

4.2c. Alternativ til reintubation

I 2002 randomiserede Keenan et al. 81 respiratorbehandlede patienter, der indenfor 48 timer efter ekstubation udviklede fornyet respiratorisk svigt (respirationsfrekvens > 30/min eller stigning i respirationsfrekvens > 50 % fra baseline, brug af auxillære respirationsmuskler eller paradoks respiration) til enten NIV eller konventionel behandling. Der fandtes ingen forskel på reintubationsbehov eller hospitalsmortalitet mellem grupperne.⁶²

En større multicenter-RCT med 221 patienter med tilsvarende set-up som ovenstående (fraset alternative kriterier for respiratorisk svigt) blev stoppet efter en interim-analyse grundet markant overdødelighed i NIV-gruppen.⁶³ Raten af reintubationer i de to grupper var identiske, men tiden til reintubation var i NIV-gruppen markant forlænget. Dette tyder på, at forhaling af en uundgåelig reintubation, grundet initieringen af NIV, var den primære årsag til patienternes overdødelighed. Det skal bemærkes, at der i ovenstående studier er en relativ lav andel af patienter med KOL (hhv. 11,1 % og 10,4 %).

I 2012 blev der publiceret et retrospektivt observationelt studie, hvor man undersøgte NIV behandling som rescueterapi på patienter efter hjertekirurgi.⁶⁴ Af 1.225 patienter indlagt på intensiv efter operation, blev 63 (5.1%) sat i NIV behandling. 33 patienter blev reintuberet (altså NIV svigt hos 52.4%) og der var øget mortalitet hos dem med respirationssvigt og NIV behov. Studiet havde tydelige krav for opstart af NIV og for reintubation. Patienter med BMI >30 kg/m² havde større gavn af NIV (p= 0.03) og havde oftere lobære atelektaser som årsag til respirations svigt.

I et nyere studie fra 2017, hvor man har undersøgt NIV som ekstubationsstøtte, brugte man NIV som rescueterapi hos 20 personer i gruppen der ikke havde fået NIV som ekstubationsstøtte, 7 af disse undgik reintubation.⁶⁵ Til trods for at NIV-behandling forsinkede reintubationen var der ingen forskel i mortaliteten mellem de to grupper. Rescueterapeutisk NIV blev brugt efter fast protokol og intubation sker efter prædefinerede kriterier. Tilsvarende NIV-rescueterapi blev brugt ved post-ekstubatorisk respiratorisk svigt i et studie af Ferrer et al fra 2006 der kun inkluderende patienter med kronisk lungesygdom og hyperkapni.⁶⁶ Her fandtes at

15 af 20 patienter kunne undgå reintubation herved, denne rescue-NIV var dog ikke en randomiseret intervention hvorfor resultatet skal tolkes varsomt.

Anbefaling:

Det kan *ikke* anbefales at bruge NIV i forsøg på at undgå reintubation ved fornyet respiratorisk svigt inden for 48 timer efter ekstubation på intensiv (Evidens Ib, styrke A). En mulig undtagelse herfra kunne være hos patienter med KOL eller patienter med BMI >30 kg/m², men i så fald skal der grundet utilstrækkelig evidens udvises stor forsigtighed, især med ikke at forhale en eventuel reintubation unødigt.

4.3. Do-not-intubate

Patienter for hvem der, enten efter patientens eget ønske, eller på lægelig indikation, er fravalgt trakeal intubation, trakeostomi og invasiv respiratorbehandling behandles ikke sjældent med NIV i stedet. Behandlingen finder sted på hospital, herunder sengeafdelinger og intensivafdelinger, på plejehjem eller hjemme.

Formålet med NIV i denne gruppe af patienter, er for de fleste læger og patienter, ikke kun at forlænge livet men også mindske patientens ubehag ved respirationsinsufficiens, hyperkapni og dyspnø, bedre patientens søvn samt forsøge at bedre/vedligeholde patientens livskvalitet. Do-not-intubate (DNI)-gruppen defineres i de fleste studier som patienter hvor der er fravalgt trakeal intubation men hvor man i den akutte fase vil forsøge NIV i stedet, oftest på intensiv eller lungemedicinske afdelinger, samt intermedieærnsnit.

Flere studier, hvor et dansk studie her refereres, har vist at en overraskende stor del overlever til udskrivelse (her 29%) med en 5 års overlevelse på 10%, samt at de der overlever kun sjældent er i kontakt med hospitalet (0-2 gange årligt).⁶⁷ De patienter med størst overlevelse var patienter med KOL eller hjertesvigt samt med lav APACHE/SAPS-score. Studiet var en 2-årig opgørelse over DNI patienter på en enkel intensivafdeling inkluderende i alt 38 patienter. Et fransk prospektivt observationelt multicenter studie fra 2010 sammenlignede NIV til patienter med akut respiratorisk svigt med fuld behandling (n=574) og DNI (n=134). Hospitalsmortaliteten var 44% for DNI patienterne and 12% i gruppen uden behandlingsbegrænsningen.⁶⁸ Efter 90 dage var den sygdomsrelaterede livskvalitet ens grupperne imellem.

Der henvises endvidere til kapitlet palliation.

Anbefaling:

Udvalgte grupper af patienter med do-not-intubate behandlingsrestriktion har gavn af NIV. Dette gælder særligt de mindst syge og patienter med KOL eller hjertesvigt. (Evidens IIa, styrke B).

4.4. Palliation

Den gavnlige effekt af NIV i palliativt øjemed er relevant ved flere tilstande. Behovet for NIV kan opstå på grund af en pludselig eller gradvis forværring i et palliativt forløb.

Der er tiltagende evidens, om end kun mindre studier der peger på at NIV kan lindre dyspnø hos døende patienter.^{25,69}

Et RCT med deltagelse af 200 terminale cancerpatienter, alle med solide tumores og dyspnø

som led i sygdomsprogression, viste signifikant hurtigere bedring af subjektiv fornemmelse af dyspnø og lavere forbrug af morfin hos patienter behandlet med NIV sammenlignet med kontrolgruppen, der blev allokeret til konventionel ilterapi.²⁵ Ved subgruppeanalyse fandtes denne effekt tydeligere hos patienter der også havde hyperkapni, denne gruppe havde tillige bedre 3- og 6- måneders overlevelse. Ud af 99 patienter allokeret til NIV afbrød 11 terapien af forskellige grunde, ingen frafald fandtes i ilterapi-gruppen. Det noteres at både kontrol- og interventionsgruppen var indlagt under hele forløbet.

Se i øvrigt ovenstående afsnit vedrørende patienter med do-not-intubate behandlingsrestriktion.

Anbefalinger:

Den begrænsede evidens der aktuelt findes, indikerer at NIV er en mulig behandling for terminale patienter med dyspnø - dog udelukkende med henblik på lindring af ubehag, ikke som egentligt livsforlængende tiltag. Endvidere bør det gøres som del af et sammenhængende palliativt forløb. Umiddelbart findes overflyttelse af disse terminale patienter til intensiv ikke indiceret eller ønskelig. Effekten ses mest eklatant hos patienter med hyperkapni ved terapistart (Evidens Ib, styrke A).

Man bør dertil erindre, at hos disse patienter er livsforlængende behandling ikke altid ønskelig.

Kapitel 5. Ventilationsformer og respiratorer til NIV

Non-invasiv ventilationsstøtte gives til vågne patienter. Hvis behandlingen skal virke, er det derfor vigtigt, at ventilationen tilpasses patientens behov, således at der opnås optimal compliance og effekt.

5.1. Ventilationsformer

Ventilationen kan enten være trykstyret eller volumenstyret.

På langt de fleste intensivafdelinger anvendes trykstyret ventilation. Oftest anvendes en spontan, støttet modus, hvor ventilationen foregår mellem to tryk f.eks. bilevel positive airway pressure (BiPAP) eller pressure support ventilation (PSV).

Et andet hyppigt anvendt modus er CPAP (kontinuerligt pos. luftvejstryk). Her er der ikke inspiratorisk støtte, og CPAP opfylder derfor ikke kriterierne for NIV.

Hyppigst brugte ventilationsformer:

Ventilationsformer	BiPAP/PSV	CPAP
Støtter egenrespiration	Ja	Nej
Eksspiratorisk tryk (PEEP/EPAP)	Ja	Ja
Supplerende inspiratorisk tryk (P-insp./IPAP)	Ja	Nej

5.2. Trigger-måde

Ved støttet ventilation triggres respiratoren enten af flow- eller trykændringer i systemet. Der er vist bedst patientcompliance ved flowstyret triggerfunktion.^{70,71} Flowstyret trigning er mere følsomt end trykstyret trigning. Det kan medføre auto-trigning. Dette kan undgås ved at ændre på triggerfølsomheden.

5.3. Pressure rise time

Ved at ændre på rise time kan man mindske patientens ubehag ved bratte flowstigninger. En lang rise time kan dog medføre, at patienten oplever ikke at få luften "hurtigt nok", og ved høj respirationsfrekvens kan en lang rise time medføre et reduceret tidalvolumen.

5.4. Kravspecifikation til en non-invasiv respirator

På intensive afdelinger anvendes den invasive respirator til NIV-behandling.

Uden for Intensive afdelinger anvendes regelrette NIV-apparater. De er oftest nemmere at anvende og er billigere.

Både respiratorer og NIV-apparater skal kunne opretholde et tilstrækkeligt højt kompensatorisk flow til at opveje lækage pga. utætheder.⁷² Det er derfor vigtigt, at respiratoren står i NIV-modus.

På NIV-apparater anvendes 1-slangesystem og eksspirationsluften udtømmes via masken. På intensivrespiratoren anvendes 2-slangesystem, hvor eksspirationsluften returneres til respiratoren.

Af hensyn til personalets kendskab og fortrolighed med apparaturet, anbefales det kun at anvende én type respirator i afdelingen⁷⁶.

Anbefalinger:

Det anbefales at anvende Bilevel-trykstøtte-ventilation såvel på intensiv som i andre sammenhænge til NIV (Evidens III, styrke C).

Af hensyn til personalets kendskab og fortrolighed med apparaturet, anbefales det kun at anvende én type respirator i afdelingen (Evidens IV, styrke D).

Kapitel 6. Masker, ilttilførsel, fugtere og forstøvere

6.1. Masker

Valg af korrekt maske er vigtig for succesfuld NIV-behandling.

Der findes flere forskellige masketyper:



Nasale masker, der kræver at munden holdes lukket (Billede bragt med tilladelse fra Intersurgical®)



Masker der dækker mund og næse (billede bragt med tilladelse fra Intersurgical®)



Full face masker (billede bragt med tilladelse fra Intersurgical®)



Hjelme (billede bragt med tilladelse fra Intersurgical®)

Maskerne skal sidde godt og fikseres så stramt, som patienten kan acceptere for at undgå stor lækage (se *Tabel 2*).

Tryksår kan forebygges ved at anvende "trykplaster", specielt på næseryggen, eller ved at anvende full-face maske.



Masketilpasningen kan være svær og kræve tid. Nogle patienter kan opleve klaustrofobi og der kan være ansigtsformer eller skæg der vanskeliggør minimering af luftspild.

Der er varierende grader af dead-space i de forskellige masker. Det anbefales, at der findes et mindre, velafprøvet udvalg af masker i afdelingen, således at man kan sikre minimal lækage, maksimal patientkomfort og optimalt patient-maskine-samarbejde.^{73,74}

6.2. Luftlækager

Lækager kan opstå ved dårlig tilpasning af masken til ansigtet og/eller ved mundrespiration under brug af nasalmaske. Læk reducerer den alveolære ventilation og hæmmer synkroniseringen mellem patient og respirator.

Alle masker har en grad af lækage. Respiratorer til NIV kompenserer for dette, og lækager på under 20 L/min vil normalt ikke påvirke behandlingen, mens lækager på mere end 20 L/min nedsætter effekten og er en vigtig årsag til behandlingssvigt.⁷⁵ I *Tabel 2* er vist hvordan man kan håndtere forskellige grader af luftlækage:

Tabel 2. Grad af luftlækage og konsekvens for masketilpasning

Luftlækage	Handling
0 – 5 liter/min	Masken er for stram og bør løsnes
6 – 20 liter/min	Ingen handling påkrævet
20 liter/min	Masken er for løs og bør tilpasses

De fleste intensivrespiratorer der aktuelt anvendes i Danmark har et NIV-modus. Anvendes en respirator uden NIV-modus må der forventes hyppig alarmering for lækage.

6.3. Oxygen

Intensivrespiratorer kan kontrollere FiO_2 præcist fra 0,21-1,00.

Med NIV-apparater justeres ilten fra vægudtaget og justeres efter patientens oxygenering. Ilten kan tilsluttes NIV-apparatet, ventilationssystemet eller til masken. Tilslutningen til masken giver den højeste FiO_2 , men kan være generende for patienten og plejen. Det kræver meget højt iltflow (oftest 15 l/min) at få FiO_2 over 0,35,⁷⁶ hvilket gør NIV-apparater uegnet ved tilstande med svær hypoksæmi med et vægudtag på 15 L/min. Dette kompliceres desuden af at den præcise FiO_2 ikke kan aflæses på NIV-apparatet, modsat på intensiv-respiratorer. Der findes iltudtag op til 70 L/min og flere udtag kan kobles sammen, men nogle NIV-apparater er indstillet til et begrænset flow.

6.4. Fugtning.

Normalt fugtes og opvarmes indåndingsluften ved passagen gennem næse, svælg og trakea, således at luften indeholder 40 mg/l vanddamp (den absolutte fugtighed), og er 100% mættet (den relative fugtighed) når man måler ca. 5 cm under carina.⁷⁷

Hvis den absolutte fugtighed er konstant og temperaturen stiger, vil den relative fugtighed falde (fordi gassens fugtighedskapacitet stiger). Hvis temperaturen derimod falder vil den relative fugtighed stige, fordi fugtighedskapaciteten falder, og hvis gassens vandindhold overstiger fugtighedskapaciteten, vil gassen kondensere.⁷⁸

Den fugtige luft beskytter epitelet i luftvejen og hindrer dannelse af tørt sejt slim, hvilket kan medføre atelektaser, øget respirationsarbejde, hoste, bronkospasme samt tilstoppede tuber ved invasiv ventilation og ekstrem tørhed af mund og svælg ved NIV.

Ved udånding falder temperaturen i de øvre luftveje, og eksspirationsluften kondenseres. Det kondenserede vand reabsorberes af mucosa.

Nogle studier viser bedre compliance og gasudveksling ved brug af fugtning.⁷⁹ Fugtning af inspirationsluften er vist at forbedre patient-compliance ved CPAP.⁸⁰

Der findes forskellige teknikker til fugtning:

1. Aktive opvarmede fugtere

Inspirationsluften passerer over et opvarmet vandreservoir, så luften opvarmes og fugtes.

Inspirationsslangen er opvarmet, således at man undgår dannelse af kondens, når luften afkøles på vej op til patienten.

En aktiv fugter skal kunne fugte luften til 33-44 mg vand/l,^{78,81} svarende til 100% ,og opvarme luften til 34-41 grader.⁷⁷

Luften bør dog max være 37 grader målt ved patienten.⁸¹

2. Varme- og fugt exchangers (HME-filtre)

Både inspirationsluften og eksspirationsluften passerer gennem en kondensator i filteret. Varmen og fugten fra eksspirationsluften opfanges i kondensatoren og overføres til inspirationsluften. Et HME-filter skal kunne fugte luften til 30 mg vand/l.^{78,81} Det er vist, at mange filtre ikke lever op til disse krav.⁷⁸ Pga. flowmodstanden i filtrene og det ekstra dead-space, der appliceres, øger filtrene det respiratoriske arbejde og kan øge PaCO₂.^{77,78,82} HME-filtre er derfor ikke velegnede til NIV-behandling, og man bør anvende aktiv fugtning.

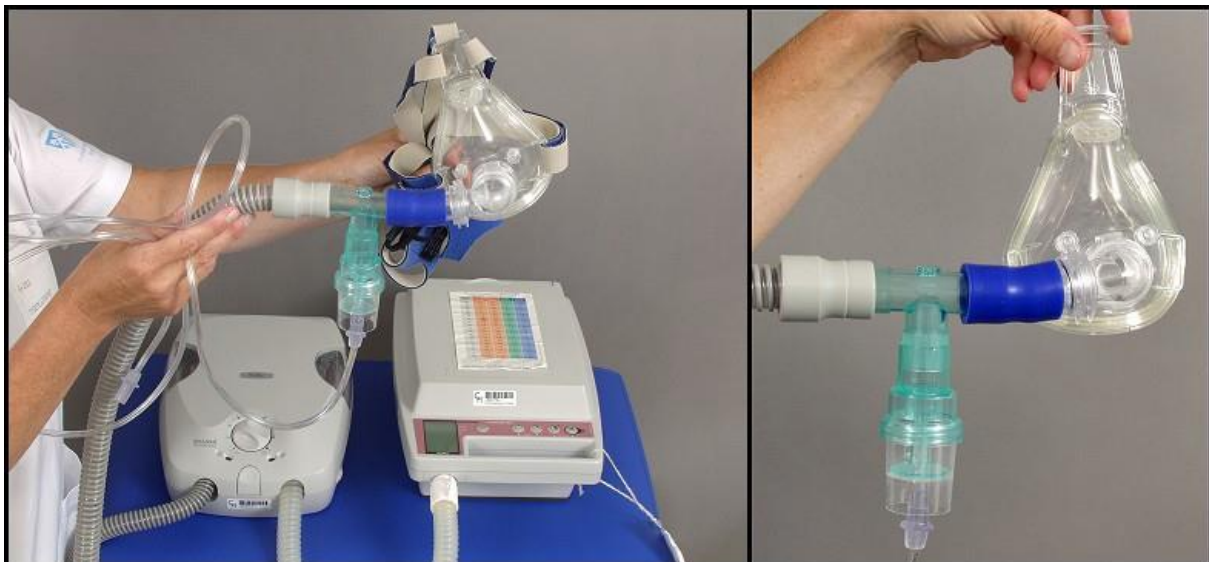
6.5. Forstøvere

Inhalation af bronkodilatorer reducerer luftvejsmodstanden og risikoen for airtrapping/auto-PEEP. Forstøvere kan anvendes uden ændringer i trykindstillingerne på NIV-apparatet. Maskinen kompenserer selv for det ekstra tilførte luftflow. Almindeligvis er dette begrænset til 15 L/min.

Nedenfor ses hvordan et forstøversystem kan indskydes foran masken.

Anvendes systemer med eksspirationsventiler, skal man være opmærksom på, at ventilen kan tilstoppes af forstøvet medicin, hvilket kan umuliggøre eksspiration for patienten.

Der må påregnes et tab af den forstøvede substans, selv om forstøveren sættes så nær patienten som muligt.⁸³ Der er små studier der viser at "mesh" forstøver er mere effektive end jet eller ultralydsnebulisatorer ved NIV behandling.⁸²



6.6. NIV og smittespredning

På grund af COVID-19 er der kommet mere fokus på aerosoldannelse og smittefare for personale og pårørende ved NIV-behandling. Lækage spiller en rolle for smittefaren og systemet kan ikke betragtes som et lukket system. Dertil anbefales det at anvende filtre på udåndingsluften. Ved forstøvning af medikamenter øges aerosoldannelsen. Fraset at nasale masker ikke anbefales, er der ingen sikre anbefalinger eller evidens for maskevalg i forhold til

smittespredningsrisiko.

Anbefalinger:

Et udvalg af masketyper og -størrelser bør være tilgængelige for at sikre minimum luftspild, maksimal patient komfort og optimal compliance (Evidens II, styrke B).

Der bør anvendes aktiv fugtning af inspirationsluften ved NIV (Evidens III, styrke C).

Forstøvning af bronkodilatorer kan anvendes under NIV efter sædvanlige principper, enten under pause i behandlingen, eller ved at indskyde et forstøversystem foran masken (Evidens III, styrke C).

Kapitel 7. Varighed af behandlingen (overvejende ved KOL)

Anbefalingerne vedrørende samlet behandlingsvarighed og modeller for udtrapning er generelt præget af ældre studier.

7.1. Behandlingsvarighed

Det er generelt anbefalet, at man i det første døgn af behandlingen lader patienten være så meget som mulig på NIV, dog med mulighed for pauser til fysioterapi, medicinindgift, måltider og lignende.^{84,85} Man ser dog ofte en positiv effekt på respirationsfrekvens, pH og PaCO₂ allerede efter 1 til 4 timers NIV (4,5).^{11,86} Blandet acidose med metabolisk komponent frem for ren respiratorisk acidose er prognostisk for længere tids behov for NIV.⁸⁷ Et ældre review fra 2006 fandt, at man ofte vil opleve bedring i respirationssvigtet ved under 12 timers behandling i 3-4 dage.⁸⁸ I et nyere studie (N=90) var den gennemsnitlige varighed 33 timer i gruppen der blev randomiseret til hurtigst at få afviklet deres NIV behandling.⁸⁹ Oftest vil den samlede behandlingsvarighed således være 1-3 døgn.^{84,88,89}

7.2. Udtrapning

Der er flere modeller for NIV-aftrapning. Aftrapning i tiden på NIV og/eller aftrapning i trykstøtten. Aftrapning sker naturligvis under hensyntagen til patientens tilstand. "Tidsmæssig" udtrapning med længere og længere perioder uden NIV eller gradvis reduktion i størrelsen af trykstøtte. F.eks. har én model anbefalet så meget NIV som muligt det første døgn, herefter 16 timer andet døgn, 12 timer tredje døgn og rutinemæssigt stop for NIV-behandlingen herefter, medmindre patienten fortsat havde behov for respirationsstøtte.¹¹ I et andet studie (N=73) lavet på en blandet population, men overvejende KOL-patienter, afkoblede man konsekvent patienten fra NIV én gang i døgnet hvis de opfyldte følgende kriterier: pH over 7,30, FiO₂ under 0,50, PaO₂ over 8 kPa, perifer iltmætning (SpO₂) over 92%, respirationsfrekvens mellem 8 og 30 /min, systolisk blodtryk mellem 90 og 180 mmHg uden vasopressorer, temperatur mellem 36 og 38 °C, hjertefrekvens mellem 50 og 120 /min og GCS over 13. Herefter vurderedes toleransen af NIV-pause/ophør på evt. stigning i respirationsfrekvens til over 30 /min i mere end 5 minutter, fald i SpO₂ til under 90% i mere end 5 minutter, fald i pH til under 7,30, stigning i PaCO₂ med mere end 1,33 kPa, hjertefrekvens over 120 /min eller under 50 /min, systolisk blodtryk under 90 mmHg eller over 180 mmHg, fald i bevidsthedniveau eller klinisk tegn på udtrætning. I så fald blev NIV-behandlingen genoptaget i yderligere 24 timer inden ny afkobling. Denne strategi afkortede i patienternes tid i NIV med 1,8 døgn i forhold til kontrolgruppen, hvor NIV blev seponeret baseret på klinisk skøn. I interventionsgruppen lå patienterne i gennemsnit i NIV i 2,6 døgn.⁹⁰ I et portugisisk studie (N=78), hvor 80% af de inkluderede patienter havde KOL i exacerbation, brugte man følgende model til aftrapning: Først når patienterne havde ligget med pH over 7,35 og respirationsfrekvens under 25 /min i et døgn startede udtrapningen: På dag 1 skiftevis NIV i 2 timer og 1 times pause i dagtid og kontinuerlig NIV om natten. På dag 2 NIV i 1 time og pause i 2 timer og om natten igen med kontinuerlig NIV. På dag 3 uden NIV i dagtiden men igen med kontinuerlig NIV hele natten. På denne vis udtrappedes alle patienter fra NIV med en gennemsnitstid for behandling på 121 timer.⁹¹ Et nyere studie fra Indien (N=90) fandt, at NIV-behandlingen kunne stoppes umiddelbart uden udtrapning såfremt patienten opfyldte fysiologiske kriterier der stort set var identiske med ovenstående. Det gav en gennemsnitlig behandlingsvarighed af NIV på 33 timer. Forfatterne anbefalede dog flere og større studier pga. det lille patientantal (3 grupper med 30 i hver). Der er forskel studierne imellem i hvilken grad start af NIV-behandlingen, den videre NIV-

behandling og udtrappingen foregår på intensiv afdeling, intermediært afsnit eller lungemedicinske sengeafdelinger. Dette har naturligvis stor praktisk betydning lokalt med hensyn til monitoreringsmuligheder og som følge heraf hvordan konkrete udtrappingsregimer planlægges patientsikkert og hvordan de enkelte hospitalers samlede kapacitet for NIV-behandling udnyttes optimalt.

Anbefalinger:

I det første behandlingsdøgn bør patienten være så meget som muligt på NIV, dog med mulighed for pauser til fysioterapi, medicinindgift, måltider og lignende (Evidens IIa, styrke B).

Positiv effekt af NIV bør ses i løbet af den første time (Evidens Ia, styrke A), i modsat fald er risiko for behandlingssvigt høj - der tilrådes kontakt til intensiv-vagthavende med henblik på konferering af muligt skift af behandlingsstrategi fra non-invasiv til invasiv ventilation (Evidens IIb, styrke B).

Samlet varighed af behandling bør ligge mellem 1 og 4 dage med mulighed for individuel variation (Evidens IIb, styrke B).

Man bør anvende en standardiseret model for udtrapping af NIV (Evidens Ib, styrke A).

Kapitel 8. Dimensionering af NIV-service og økonomi

8.1. Dimensionering af NIV-service

Jævnfør dansk register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdoms nationale årsrapport fra 2018, var der her 22.311 indlæggelser med akut exacerbation i KOL. NIV blev brugt under 2.629 (11,8%) af indlæggelserne.⁹² Behovet for NIV i Danmark må som minimum svare til, hvad der er angivet her.

Flere undersøgelser viser, at 20-30% af patienter indlagt med KOL i exacerbation er acidotiske ved indlæggelsen eller bliver det senere.⁹³⁻⁹⁶ Af disse vil en del rette sig på den initiale medicinske behandling og resten være mulige kandidater til NIV. I det engelske prævalensstudie,⁹⁴ der har været tilgrundlæggende for implementeringen af NIV, fandtes 16,4% (95% CI 14,1% til 18,7%) af patienterne indlagt med KOL i exacerbation at opfylde kriterierne for behandling med NIV. Dette er dog alene baseret på vedvarende acidose efter initial behandling på modtageafsnit. Der er i studiet altså ikke taget højde for eventuelle kontraindikationer (lavt bevidsthedsniveau, sekretstagnation, manglende Kooperation til NIV-behandling etc.). Andelen af patienter, der reelt kan modtage NIV, må altså forventes at være lavere. I kontrast hertil tyder tal fra Odense Universitetshospital på, at andelen af patienter, der bør tilbydes NIV, måske bør ligge højere. Her fandtes i audits fra 2010 og 2012 hhv. 24% og 30% af patienterne acidotiske ved indlæggelsen, dette i tråd med tidligere studier, men andelen af patienter, der blev tilbudt NIV, var markant højere, nemlig 19,3%.⁹³ Det skal bemærkes, at Odense Universitetshospital igennem mange år har ligget højest i andelen af NIV-behandlede i Danmark,⁹² og det er uvist om forskellen indikerer en reel landsdækkende underbehandling, eller om den er et udtryk for forskelle i visitation og/eller primær behandling. Under alle omstændigheder stemmer behovet afspejlet i både de engelske tal og tallene fra Odense overens med regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogramms indikator-standard på 10-25%.⁹⁷

Et hospital med et befolkningsgrundlag på 250.000 indbyggere vil have ca. 1000 indlæggelser årligt grundet KOL i exacerbation,^{92,98} og af disse vil mindst 110 af patienterne have behov for NIV jævnfør ovenstående. Det er vanskeligt at estimere antallet af NIV-pladser bl.a. på baggrund af årstidsvariation i antallet af indlæggelser med KOL i exacerbation (der er en tendens til højere indlæggelsesandel i vinterhalvåret).^{94,99} Hvis vi imidlertid ser bort fra denne variation, og antager en tilfældig distribution i indlæggelsesmønsteret, kan man statistisk beregne sandsynligheden for, at behandlingskapaciteten er tilstrækkelig med et givet antal NIV-pladser til rådighed jævnfør det aktuelle behov på landsplan⁹² (Tabel 3). Middelvarighed af NIV er i en metaanalyse angivet til 4,3 dage (med gennemsnitligt 8,5 timers NIV pr. dag).¹⁰⁰ I praksis er 4 dage lang tid at ligge i NIV-behandling, hvorfor kortere varighed er medtaget i beregningerne, da det formentligt afspejler det reelle forbrug bedre jævnfør *kapitel 7*. Der er i fordelingen ikke taget højde for, om patienterne kan behandles i et sengeafsnit eller behøver NIV i intensivt regi. Brugen af NIV på intensiv afdeling i Danmark er betydelig, idet en fem-års-opgørelse fra 2008 til 2012 har fundet at 12% af patienter indlagt på intensivafdeling modtager NIV her.¹⁰¹

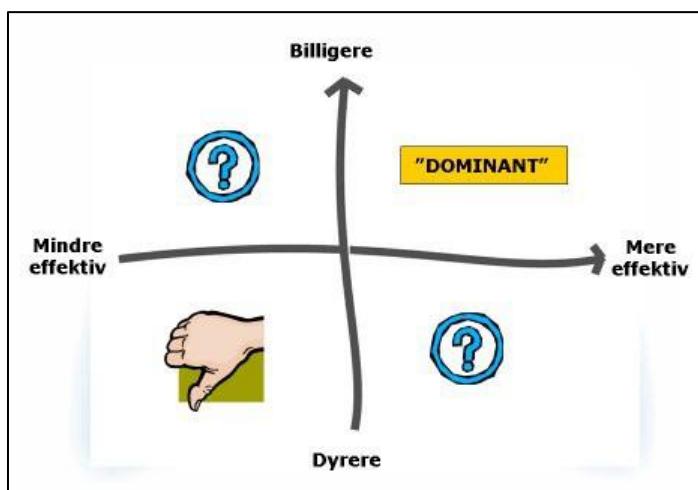
Tabel 3. Dimensionering af NIV-service ved 110 indlæggelser med NIV-behov pr. år

Sandsynlighed for tilstrækkelig kapacitet		Antal NIV-pladser (kapacitet)		
		3 pladser	4 pladser	5 pladser
Gennemsnitlig NIV-behandlingsvarighed	2 dage	97,50 %	99,65 %	99,96 %
	3 dage	92,92 %	98,54 %	99,75 %
	4 dage	85,73 %	96,24 %	99,16 %

Kapacitetsberegning via Erlangs C formel for et M/M/c køsystem med poissonfordelte ankomster og eksponentialfordelte ekspeditionstider

8.2. Økonomi og kost-effektivitet

Der er ingen danske undersøgelser der belyser kost-effektiviteten for NIV ved indlæggelseskrævende KOL i exacerbation. Udenlandske analyser må vurderes med meget store forbehold, idet man ikke umiddelbart kan overføre konklusioner fra ét land til et andet på grund af forskelle i organisation og omkostningsniveau. I en kost-effektivitetsanalyse baseret på et multicenterstudie af NIV på 14 engelske distrikthospitaler fandt man, at NIV var særdeles kost-effektiv sammenlignet med standardbehandlingen, idet både mortaliteten og de totale hospitalsomkostninger blev reduceret.¹⁰² Den væsentligste omkostningsreduktion lå i et mindsket forbrug af intensivressourcer i NIV-gruppen som følge af færre intubationer. Analysen konkluderede at NIV var *dominant* i forhold til standardbehandlingen, dvs. både billigere og mere effektiv (Figur 2). Det skal dog bemærkes, at besparelsen i undersøgelsen ikke var signifikant men kun indikativ. Signifikans synes dog mindre relevant, idet den mere effektive behandling i sig selv validerer implementeringen af NIV. Undersøgelsen var baseret på NIV-behandling på stamafdeling, og det er klart af potentialet for omkostningsreduktion er størst ved NIV-behandling her frem for i intensivt regi. I en teoretisk kost-effektivitets analyse fra Canada, baseret på en tidligere metaanalyse,¹⁰³ sammenlignede Keenan et al¹⁰⁴ NIV med konventionel behandling med udgangspunkt i intermedært afsnit (sygeplejer/patient-ratio 1:4). Også her



fandtes markant reducerede omkostninger ved NIV, og behandlingen vurderedes også her *dominant* i forhold til standardbehandling. I dette studie blev beregningerne gentaget, hvor initial observation og NIV foregik i intensivt regi. Dette reducerede den økonomiske gevinst, men NIV fandtes fortsat billigere end standard terapi.

Figur 2. Mulige udfald i en kost-effektivitetsanalyse

Når en behandling medfører en besparelse frem for en udgift giver det ikke mening at vurdere kost-effektiviteten på normal vis ud fra *incremental cost-effectiveness ratio*, dvs. forholdet mellem totale omkostninger og gevinsten i antal helbredsenheder (i dette tilfælde reddede liv). I stedet kan man anskueliggøre gevinsten ved at modellere sandsynligheden for, at omkostningerne overskrider bestemte værdier. I aktuelle analyse fra England¹⁰² fandt man en 80% sandsynlighed for at indførelse af NIV ville medføre en besparelse, og en 95% sandsynlighed for at omkostningen per sparet liv ville være mindre end 5.000 £.

Når man skal bedømme økonomien i forbindelse med NIV-behandling, er der tre centrale problemstillinger:

- Muligheden for mindre forbrug af intensive ressourcer
- Behovet for justeret personalenormering
- Ændringer i sengedagsforbruget

8.2a. Muligheden for mindre forbrug af intensive ressourcer

De fleste hospitalsomkostninger er konstante kapacitetsomkostninger som vil være relativt upåvirkelige af mindre forskydninger i forholdet mellem intensivt og ikke-intensivt ressourceforbrug. Baseret på number needed to treat (NNT) på 5 for at undgå en intubation (jævnfør den seneste Cochrane-analyse)⁵ vil 100 behandlinger med NIV per år medføre 20 færre respirator-behandlinger årligt. Dette er imidlertid under forudsætning af, at ethvert behandlingssvigt udløser intubation. Hvis intubationsraten kun er 50%, blandt patienter med behandlingssvigt på standardbehandlingen, vil besparelsen ved NIV kun være 10 respiratorbehandlinger årligt, med deraf følgende ringere mulighed for at besparelsen kan effektueres. NIV medfører formentlig ikke en direkte økonomisk gevinst på det intensive område, men snarere en mulighed for at omdirigere intensive ressourcer til andre patientkategorier, herunder til kritisk syge patienter med multi-organsvigt, frem for til KOL-patienter med et isoleret behov for en relativ kortvarig ventilatorisk støtte.¹⁰⁵

8.2b. Behovet for øget personalenormering

I den engelske kost-effektivitetsanalyse¹⁰² udløste NIV ikke ekstranormering i plejegruppen, og det forøgede plejeforbrug blev blot indregnet til timepris. En sådan beregningsmetode kan naturligvis ikke anvendes, hvis NIV medfører en belastning på plejesiden i tidsrum, hvor der ikke er nogen plejemæssig bufferkapacitet. Implementering af NIV uden nynormering i aften- og natteskiftet vil næppe være realistisk på de fleste lungemedicinske sengeafdelinger. Omkostningerne til f.eks. to netto-normeringer på plejeområdet vil radikalt forskyde balancen i en kost-effektivitetsanalyse.

8.2c. Ændring i sengedagsforbruget

Den engelske analyse beregner ikke en gevinst som følge af reduceret liggetid hos patienter behandlet med NIV, idet den randomiserede undersøgelse som ligger til grund for analysen fandt samme liggetid i de to grupper.¹¹ Flere senere metaanalyser har dog fundet liggetidsreduktioner i størrelsesordenen 2 til 4 dage,^{5,100,106} og hvis sådanne gevinster kan realiseres, hvilket formentlig vil være tilfældet for de mest syge patienter, vil det bidrage til at forbedre kost-effektiviteten for NIV sammenlignet med standardbehandlingen.

Anbefalinger:

Et hospital med et befolkningsgrundlag på 250.000 personer og 1000 indlæggelser med KOL i exacerbation årligt, vil typisk skulle gennemføre mindst 110 behandlinger med NIV på årsbasis jævnfør de nuværende retningslinjer (Evidens III, styrke C).

Ovenstående behandlingsbehov vil kunne honoreres i over 99 % af tiden med 5 NIV pladser, forudsat en gennemsnitlig behandlingsvarighed på maksimalt 4 døgn (Evidens III, styrke C).

Udenlandske analyser af kost-effektiviteten ved NIV må vurderes med betydelige forbehold, og lokale analyser må lægges til grund for vurdering af økonomien i forbindelse med implementering af NIV (Evidens IV, styrke D).

Kapitel 9. Etik og NIV ved akut respiratorisk svigt

Det etiske aspekt i akut NIV-behandling bliver komplekst, når man taler om patienter hvor NIV er respiratorisk behandlingsloft, palliative patienter, eller patienter hvor vi ikke kender deres indstilling til livsforlængende behandling.

I Danmark er det lægen, der har ansvaret for at tage initiativ til at klarlægge patientens behandlingsbehov, behandlingsønsker og eventuelt behandlingsloft i henhold til Sundhedsloven, samt at informere og handle herefter. Denne klarlægning gøres, hvis ikke det er afklaret i rolig fase, i forbindelse med den akutte indlæggelse ud fra anamnese omkring grundsygdommens sværhedsgrad herunder dagligt funktionsniveau, eventuel komorbiditet, grad af forventet reversibilitet i den akutte situation samt patientens ønsker. Langt de fleste patienter ønsker at blive inddraget i diskussionen om livsforlængende behandling,¹⁰⁷ men patienternes holdning til livsforlængende behandling kendes sjældent når man står over for beslutninger herom på intensive afdelinger.¹⁰⁸ I forbindelse med opstart af NIV ved akut respiratorisk svigt bør det som minimum altid afklares, om NIV udgør behandlingsloftet, eller om man ved behandlingssvigt skal tilbyde invasiv ventilation, og patienten bør om muligt inddrages og informeres om beslutningen, og denne bør noteres tydeligt i patientjournalen.

Hos patienter med lavt funktionsniveau, mange komorbide tilstande, eller ved tvivlsom reversibilitet af en akut tilstand, er indikationen for intubation og respiratorbehandling ofte ikke til stede. Hos denne gruppe kan behandling med NIV være en mulighed. En metaanalyse samlede 27 studier som undersøgte NIV til i alt 2.020 patienter med NIV som behandlingsloft.¹⁰⁹ Overlevelsen til udskrivelse var 56% (KOL 68%, lungeødem 68%, pneumoni 41% og malignitet 37%), et-års-overlevelsen var 32%. Ifølge analysen var livskvaliteten hos de overlevende ikke reduceret, men få studier evaluerede dette. Der var ingen studier der undersøgte kvaliteten af dødsforløbet hos de patienter der døde. Tolerancen af NIV var generelt høj (god tolerance rapporteredes hos 74% af patienterne). Et dansk studie fulgte 38 patienter, der havde fået NIV, da der ikke var indikation for intubation.⁶⁷ Af de 38 overlevede 11 til udskrivelse, gennemsnitslevetiden for de, der kom hjem var mere end 32 måneder og 3 patienter var i live efter 5 år. Det vil sige, hos patienter med akut respiratorisk svigt, der er vurderet for syge til at kunne profitere af invasiv respiratorbehandling, er der belæg for at afprøve NIV idet en del patienter herved overlever, endog ganske længe. Om overlevelse er et etisk sufficient endemål, eller om kvaliteten i den vundne ekstra levetid er et bedre mål kan diskuteres – dette er dog nærmest umuligt af forudsige i den akutte situation.¹¹⁰ Generelt kan følgende anbefales ved NIV-behandling af terminale KOL-patienter: "If in doubt - try it out". NIV er relativt skånsomt og non-invasivt, og patienterne kan undervejs fravælge behandlingen, hvis de finder den for belastende. Er patienten bevidsthedssvækket eller på anden vis ude af stand til at kommunikere sin holdning, kan man samtidig med behandlingsstart sætte en grænse for, hvor længe man vil lade behandlingen fortsætte, hvis patientens totalsituation ikke forbedres. Sådanne beslutninger dokumenteres i journalen, patienten skal informeres hvis muligt og pårørende ligeså.

Patienter der har gennemført et forløb med NIV bør spørges om det er et tilbud, som de ønsker igen ved nye forværringer i deres sygdom, og dette dokumenteres i journalen. Denne tilkendegivelse kan være god information ved genindlæggelse, men tilkendegivelsen er ved senere sygdomstilfælde ikke juridisk gældende (Sundhedsloven, afsnit III: Patienter retsstilling).

Anbefalinger:

Patientens ønske og forventning til behandling bør kendes så godt som muligt, inden man tilbyder NIV (evidens IV, styrke D).

Når og hvis en patient har overlevet en behandling med NIV, bør der ved udskrivning fra sygehuset tages stilling til om patienten på ny ønsker denne behandling ved eventuel genindlæggelse af KOL-relaterede årsager (evidens IV, styrke D).

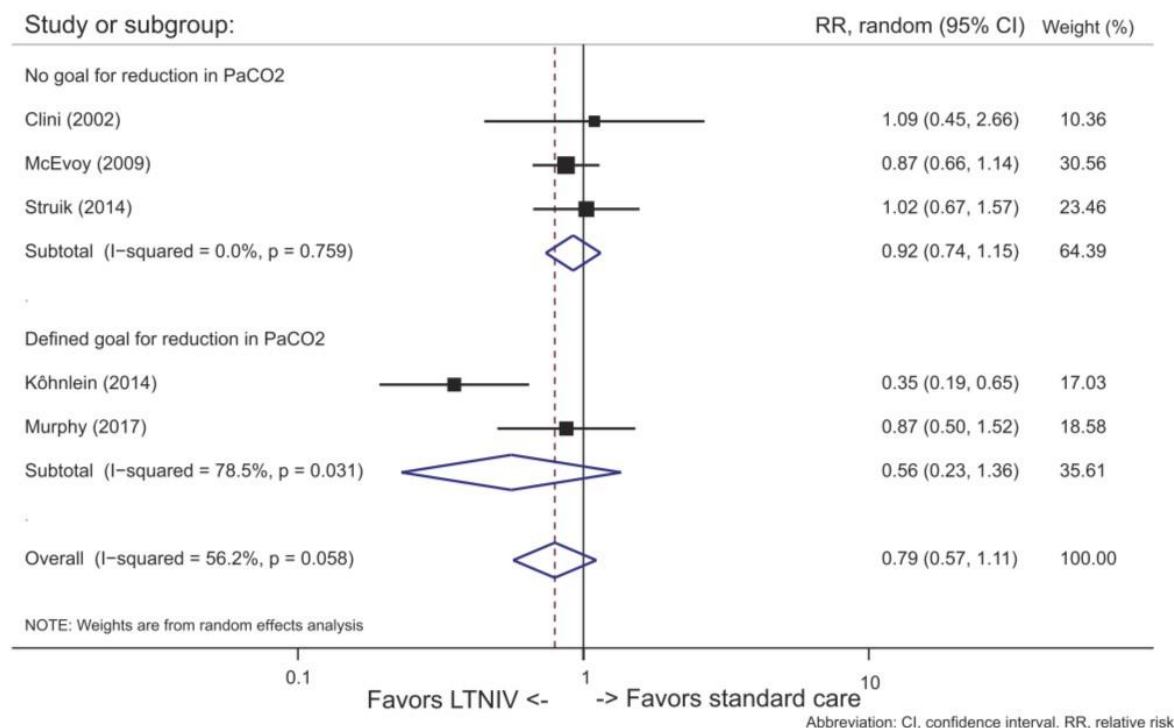
Er der tvivl om man skal starte NIV hos en patient, hvor der ikke er indikation for intubation, bør behandlingen startes og evalueres løbende, da der er en del patienter, der trods indskrænkning af behandlingstilbud overlever langvarigt udenfor hospitalet (evidens III, styrke C).

Kapitel 10. Long Term Non-Invasive Ventilation til stabil KOL (Hjemme-NIV)

Som i ovenstående kapitler, støtter kliniske data hospitalsanvendelse af NIV ved akut forværring af kronisk hyperkapnisk respirationssvigt forårsaget af en forværring af KOL. I gennem mange år, har adskillige små studier undersøgt hvorvidt NIV i hjemmet hos patienter med KOL havde effekt, men det har været relativt nedslående data, som det ses af denne metaanalyse af Struik et al fra 2014.¹¹¹ Kort efter fulgte dog et randomiseret multicenterstudie fra Köhnlein et al,¹¹² der viste absolut reduktion i et-års mortalitet på 21 %-point (NNT = 5) samt forbedring i livskvalitet hos patienter med stabil kronisk hyperkapnisk respirationssvigt, ved tillæg af Long Term Non-Invasive Ventilation (LTNIV) til konventionel terapi sammenlignet med konventionel terapi alene.

I 2017 kom et RCT fra Murphy et al,¹¹³ som viste at tillæg af LTNIV og ilt, til patienter som minimum 14 dage efter en NIV-krævende exacerbation fortsat var kronisk respirationsinsufficente, reducerede den absolutte risiko for genindlæggelse eller død indenfor et år med 17 %-point (NNT = 6).

Begge ovenfor nævnte randomiserede studier har benyttet reduktion i PaCO₂ (< 6,5kPa eller > 20%) som en parameter for sufficient ventilation, hvorimod tidligere studier¹¹⁴⁻¹¹⁶ ikke har haft et mål med ventilationen. En metaanalyse fra Gantzhorn et al¹¹⁷ underbygger, at CO₂ som mål for sufficient ventilation, kunne være årsagen til succes *Figur 3*).



Figur 3 Mortality Forrest Plot (lånt med tilladelse fra forfatter)¹¹⁷

10.1. Opstart af behandling og titrering

Ovenstående studier understreger at patienter skal være stabile (og kronisk respirationsinsufficente) før start af LTNIV, men klinisk erfaring viser, at mange patienter som indlægges med NIV-krævende KOL i exacerbation, allerede er kronisk respirationsinsufficente forud for indlæggelsen. Ofte findes en arteriel blodgas fra en nylig ambulans kontrol, eller den

initiale blodgas for indlæggelsen dokumenterer høj HCO_3 og BE. Hos denne patientkategori, kan det være relevant allerede under aktuelle indlæggelse at starte behandling med LTNIV. Er man i tvivl hvorvidt patienten er kronisk respirationsinsufficient, bør man dog afvente og henvise til ambulant opfølgning 2-4 uger efter udskrivelsen. 50% af patienterne i studiet af Murphy et al¹¹³ normaliserede deres PaCO_2 inden de første to uger efter akut indlæggelse og i kontrolgruppen i studiet fra Struik et al¹¹⁶ var mere end 25% af patienterne normokapniske indenfor 3 måneder efter udskrivelse.

Patienter skal være motiverede for behandling og i stand til at håndtere behandlingen i hjemmet.

I Köhnleins studie¹¹² var patienterne indlagt elektivt i gennemsnitligt 5,6 dage (standard deviation (SD) 1,1) til initiering af NIV og i et andet studie 13,0 dage (SD 6,9).¹¹⁸ Dette tidsforbrug anses ikke for kost-effektivt eller praktisk gennemførligt. De fleste studier har opstartet og titreret behandling under elektiv indlæggelse. Dreher et al¹¹⁹ har vist, at det i gennemsnit kræver $4,2 \pm 1,6$ dages indlæggelse at opnå effektiv ventilation. Kortere initialforløb med hyppig ambulant opfølgning og justering har vist sig gennemførligt.¹²⁰ Et hollandsk studie af Chatwin et al¹²¹ har vist, at opstart af LTNIV, hos KOL-patienter med kronisk hyperkapni, i hjemmet vha. telemedicin, ikke er dårligere ift. opstart under indlæggelse. Titration af ventilation med reduktion af CO_2 for øje, kan tage lidt tid, men kan altså sagtens foregå ambulant. De fleste patienter kan initialt kun tolerere lavere tryk fra NIV-maskinen, men vil ofte over tid kunne tolerere højere tryk, som kan blive aktuelt, for at ventilere de ofte svært hyperinflerede KOL-patienter tilstrækkeligt, som studier af Dreher et. al. og Windish et. al.^{119,122} demonstrerer. Ambulant titration og kontrol af behandling kan langt henad vejen klares med arteriel blodgas i kombination med data fra NIV-apparatet, men polysomnografi under indlæggelse kan i enkelte situationer benyttes til optimere apparaturindstillinger.¹²³ Både ATS¹²⁴ og ERS¹²⁵ har for nyligt udgivet guidelines for LTNIV til KOL-patienter med stabil kronisk respirationsinsufficiens.

Guidelinen fra ERS har følgende anbefalinger:

LTNIV bør anvendes hos patienter med kronisk stabil hyperkapnisk KOL.

LTNIV bør anvendes til KOL-patienter efter en livstruende episode med akut hyperkapnisk respirationssvigt, såfremt hyperkapnien persisterer efter denne episode.

LTNIV bør titreres med henblik på at normalisere eller reducere PaCO_2 hos KOL-patienter. Fast bilevel tryk-støtte er første-valgs ventilationsmodus hos KOL-patienter der anvender LTNIV.

Dansk Lungemedicinsk Selskab har i 2020 udgivet en national retningslinje for hjemmebehandling med NIV hos KOL-patienter.¹²⁶

10.2. Modus for ventilation

ERS anbefaler fast bilevel trykstøtte som førstevalgs ventilationsmodus i deres nye guideline, men et studie fra Arelanno-Maric et al¹²⁷ pointerer at hensynet til den enkelte patient bør veje højt. Der kan være forskellige argumenter for at vælge volume assured pressure support (VAPS) frem for det anbefalede spontant timed modus (ST). Et studie fra Oscroft et al¹²⁸ fandt ingen signifikant forskel mellem VAPS og ST-modus på arteriel blodgas, natlig saturation eller compliance og ej heller på de sekundære parametre i form af bl.a. natlig transkutan CO_2 og livskvalitet.

10.3. Maskevalg og masketilpasning

Der findes ikke mange studier vedrørende valg af maske til LTNIV hos KOL-patienter og

mange studier nævner slet ikke deres valg af maske.¹¹² Et studie med 123 patienter af Callegari et. al¹²⁹ fandt at 77% af patienterne blev ventileret på fullface-maske (FFM) mod 23 % på nasal maske (NM). Der var en overrepræsentation af FFM hos de patienter med behov for de højeste tryk, men der var ingen forskel i compliance eller behandlingseffekt mellem FFM eller NM. Dreher et. al¹¹⁹ demonstrerede tendens til højere leak ved NM sammenlignet med FFM – især ved høje ventilationstryk. Valg af maske til hjemmeventilation skal altid individuelt vurderes og afstemmes med patienten. Der kan i specielle situationer være behov for både FFM og NM og endvidere behov for flere slags masker, især hvis patienterne benytter deres LTNIV mange timer i døgnet. På den måde nedsættes risikoen for tryksår.

10.4. Iltbehandling

Ilt kan tilføres behandlingen forskelligt de forskellige apparater imellem. Enten via tilkobling direkte på masken eller slangen, via tilkoblingsstykke mellem maske og slange eller direkte til NIV apparatet. Der kan anvendes langt højere ilt doser, end man traditionelt anvender ved binasal iltbehandling. Sædvanligvis tilstræbes $\text{SaO}_2 > 90\%$ under pågående NIV behandling uden væsentlig frygt for CO_2 -retention hos den stabile KOL-patient.

Anbefalinger:

Long term NIV (permanent hjemmebehandling med NIV) bør ikke påbegyndes umiddelbart efter en akut exacerbation af KOL, og patienter skal revurderes for vedvarende hyperkapni 2-6 uger efter udskrivelsen (Evidens Ib, styrke A)

NIV bør overvejes hvis PaCO_2 er ≥ 7 kPa, eller når der er fundet indikation for behandling med hjemmeilt (Evidens Ib, styrke A)

Effektiv NIV bør dokumenteres ved natlig monitorering med kardiorespiratorisk monitorering, inkl. transkutan CO_2 , og ventilatoren bør justeres med henblik på at opnå en reduktion i PaCO_2 på 20% fra værdien under spontan ventilation i vågen tilstand inden behandlingsstart (Evidens Ib, styrke A)

Sammenfattende kan anføres at effektiv hjemmebehandling med NIV forbedrer overlevelse og livskvalitet, hvis arteriel CO_2 reduceres

Kapitel 11. Medicinsk behandling af exacerbation af KOL

11.1. Definition

En exacerbation i KOL defineres som en akut hændelse, karakteriseret af forværring i patientens respiratoriske symptomer (åndenød/hoste) som er ud over den normale daglige variation og som giver anledning til ændring i medicinering.^{130,131} KOL i exacerbation er oftest betinget af bakteriel eller viral infektion, men herudover kan partikelforurening, tobaksrøg (aktiv/passiv), manglende eller ændret adhærens til vanlig inhalationsmedicin samt klimatiske forhold bidrage til at udløse en exacerbation. Hos ca. 30% af patienterne er der ingen påviselige udefrakommende faktorer.

Symptomer på KOL i exacerbation er ikke specifikke, så derfor skal man altid overveje/udelukke komplicerende tilstande og differentialdiagnoser som eks. pneumoni, arytmi, lungeemboli, hjerteinsufficiens, pneumothorax eller metabolisk acidose.

Målet med behandlingen af KOL i exacerbation er at stabilisere patienten og forebygge yderligere forværring. Afhængig af sværhedsgraden, kan KOL i exacerbation behandles enten via egen læge/vagtlæge eller under indlæggelse. 80% behandles og håndteres uden for sygehuset.

11.2. Inddeling

Exacerbation af KOL inddeles på følgende måde:

- **Mild.** Medfører kun øget behandling med korttidsvirkende bronkodilatorer
- **Moderat.** Medfører behandling med antibiotika og/eller systemisk steroid
- **Svær.** Medfører hospitalsindlæggelse eller skadestuebesøg og kan være ledsaget af akut respirationssvigt

Den kliniske præsentation af KOL i exacerbation er heterogen og anbefalingen er, at sværhedsgraden af exacerbationen hos hospitaliserede patienter vurderes ud fra kliniske parametre:¹³²

- **Intet respirationssvigt:** Respirationsfrekvens: 20-30. Intet brug af accessoriske muskler, ingen konfusion, let korrektion af hypoksæmi ($FiO_2 < 0,28$), ingen akut hyperkapni
- **Akut respirationssvigt (ikke livstruende):** Respirationsfrekvens > 30 , Intet brug af accessoriske muskler, ingen konfusion, behov for ilttilskud med $FiO_2 < 0,40$, let hyperkapni sammenlignet med baseline
- **Livstruende respirationssvigt:** Respirationsfrekvens > 30 , brug af accessoriske respirationsmuskler, konfusion, behov for ilttilskud med $FiO_2 > 0,40$, stigende hyperkapni eller regelret respiratorisk acidose

Patienter med KOL i exacerbation, der ankommer i den akutte modtagelse, skal vurderes hurtigt i forhold til sværhedsgraden af deres exacerbation, idet sværhedsgraden af exacerbationen definerer hvor højt observationsbehov patienten har behov for, og dermed på hvilken afdeling patienten bedst behandles og observeres.

En KOL i exacerbation varer vanligvis 7-10 dage, men kan være længere. KOL i exacerbation bidrager til forværring i patientens sygdomsprogression. En KOL i exacerbation øger risikoen for yderligere exacerbationer, og kan for patienten ende i en ond spiral med gentagne exacerbationer, som er svært at komme ud af.

Langtids-prognosen efter en hospitalsindlæggelse for KOL i exacerbation er dårlig, med en 5-års mortalitet på omkring 50%.¹³³ Faktorer uafhængigt associeret med dårlig prognose er høj

alder, lavt BMI, komorbiditeter, tidligere indlæggelser for KOL i exacerbation samt behov for hjemmeilt ved udskrivelse.

D-vitamin har en immunmodulerende rolle og er involveret i patofysiologien af KOL i exacerbation. KOL-patienter har ofte, sammenlignet med baggrundsbefolkningen, lavere D-vitamin. Studier har vist, at tilskud af D-vitamin til patienter med svær D-vitamin mangel, reducerer exacerbationer og indlæggelser med 50%. Det er derfor anbefalet, at alle patienter hospitaliseret med KOL i exacerbation skal have målt D-vitamin¹³⁴. Såfremt D-vitamin findes for lav, skal denne korrigeres. Behandling og dosering af D-vitamin afhænger af sværhedsgraden.

11.3. Farmakologisk behandling

De hyppigst brugte medikamina for KOL i exacerbation er bronkodilatorer, kortikosteroider og antibiotika.

11.3a. Bronkodilatorer

Hurtigvirkende inhaleret beta-2-agonist (SABA) evt. i kombination med hurtigvirkende inhalerede antikolinergika anbefales som initial behandling til KOL i exacerbation, til trods for der ikke findes overbevisende evidens fra randomiserede studier.^{135,136} Ved manglende effekt kan et korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA) tillægges, dog er evidensen af denne kombination kontroversiel. Trods manglende evidens er kombinationen af SABA/SAMA via nebulisator den mest anvendte bronkodilaterende behandling ved akutte exacerbationer i hospitalsregi. Der er ingen umiddelbar evidens for at nebulisering er bedre end patientens egen hurtigvirkende inhalations-device, omend nebulisering kan være den nemmeste måde at administrere medicinen på, hos de sygeste patienter. Ved bronodilaterende nebulisering anbefales, at den drives på atmosfærisk luft og ikke ilt, for at nedsætte den potentielle risiko for stigende kuldioxid.¹³⁷ Kontinuerlig nebulisering anbefales ikke. Behandling med SABA kan gentages flere gange pr. time, indtil effekten indtræder. Behandling med SAMA bør ikke gives i samme interval som SABA (pga. risiko for antikolinerge bivirkninger), men kan med fordel gives 3-4 gange pr. døgn. Bivirkninger i form af hjertebanken, indre uro, tremor, let hypokaliæmi og mundtørhed (hvis der også anvendes SAMA) er hyppige, men som regel ubetydelige. Laktatacidose kan ses ved hyppige inhalationer af SABA via nebulisator. Bivirkning med eksempelvis urinretention kan ses, hvis patienten i forvejen er i behandling med langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA), hvor halveringstiden er lang og denne ikke pauseres samtidig med løbende indgift af SAMA.

Intravenøs Theophyllin er ikke anbefalet til denne patientkategori pga. signifikante bivirkninger¹³⁸ og magnesiuminfusion har generelt heller ingen plads i behandlingen af KOL exacerbation.

Man anbefaler endvidere, at man enten fortsætter med patientens vanlige dosis langtidsvirkende inhalationsmedicin (LABA/LAMA ± inhaleret kortikosteroider) eller genoptager den så hurtigt som muligt inden udskrivelse, om end der ikke findes kliniske studier der understøtter dette.

Dosering:

- Terbutalin inhalationspulver 0,5 mg/dosis
- Salbutamol inh. pulver 0,2 mg/dosis
- Salbutamol spray 0,1 mg/dosis
- Salbutamol inh. væske 2,5 mg/dosis
- Ipratropium spray 20 µg/dosis
- Ipratropium inhalationsvæske 0,5 mg/dosis
- Salbutamol 2,5 mg + Ipratropium 0,5 mg inh.væske
- Fenoterol 1,25 mg + Ipratropium 0,5 mg inh.væske

11.3b. Glukokortikosteroider

Data fra studier dokumenterer, at behandling med systemiske glukokortikosteroider til KOL i exacerbation, reducerer tiden til bedring, forbedrer FEV₁, forbedrer oxygeneringen, nedsætter risikoen for tilbagefald og behandlingssvigt samt reducerer indlæggelsestiden.^{139,140}

Patienter med såvel indlæggelseskrævende som ikke-indlæggelseskrævende exacerbationer bør behandles med prednisolon i en dosering på 37,5 mg dagligt i 5 dage. Hvor specielle forhold taler for det, kan en kortere kur eller en lavere dosering anvendes, og kuren kan også forlænges ved langvarige exacerbationer, men der er dog ingen evidens på dette område. Der er vanligvis ikke behov for nedtrapning. Peroral og intravenøs administration af medicinen er lige effektivt,¹⁴¹ men hos den svært syge patient kan man med fordel vælge intravenøs administration. Intravenøs dosering er 40 til 80 mg methylprednisolon dagligt.

11.3c. Antibiotisk behandling¹⁴²

Der foreligger ikke evidens for effekt af antibiotikabehandling, medmindre der samtidig er pneumoni eller kliniske tegn på infektion. I et Cochrane-review fra 2018¹⁴³ findes størst effekt af antibiotika hos indlagte patienter frem for ambulante patienter, dvs. ved sværere exacerbationer. I særdeleshed har de intensive patienter mindre risiko for behandlingssvigt og reduceret mortalitet såfremt de behandles med antibiotika.

Der er indikation for antibiotisk behandling hos:¹⁴⁴

- Patienter med såvel øget purulent opspyt som øget dyspnø
- Patienter med væsentligt forhøjede infektionsparametre (CRP > 50)
- Patienter som modtager NIV eller invasiv ventilation

Indlagte patienter med KOL i exacerbation har ofte vækst af *Haemophilus Influenzae* og *Moraxella Catarrhalis* i deres ekspektorat, som ikke er følsomme for smalspektret penicillin, og der bør anvendes antibiotika som rammer disse bakterier.

Er patienten svært medtaget, bør intravenøs behandling foretrækkes med

Piperacillin/Tazobactam 4/0,5 g x 3. Ved penicillinallergi kan Moxifloxacin anvendes.

Er patienten ikke alment medtaget, bør peroral behandling foretrækkes med amoxicillin 750 mg x 3.

Ved exacerbation hos patienter med svær eller meget svær KOL (FEV₁ < 50 % af forventet) kan man alternativt behandle med amoxicilin med clavulansyre i en dosering på 500/125 mg x 3. Ved penicillinallergi kan man anvende doxycyklin (200 mg første dag, herefter 100 mg dgl). Behandlingsvarighed vil oftest være 5 dage men kan forlænges ved langsomt klinisk respons på behandlingen.¹⁴⁵

Makrolid-antibiotika er ikke indiceret til empirisk behandling pga. resistens hos *Haemophilus Influenzae*. Pneumoni hos patienter med KOL behandles med samme antibiotika som anvendes ved bakterielt betinget exacerbation i KOL.

11.3d. Iltbehandling

Ilttilskud er hjørnестenen i den akutte behandling af KOL i exacerbation. Målet er iltmætning mellem 88-92 %^{32,146} og/eller PaO₂ ≥ 8,0 kPa på arteriel blodgas (a-gas), hvorved risikoen for kardielle arytmier og vævshypoksi minimeres, og trykket i pulmonalkredsløbet reduceres. KOL-patienter kan være iltfølsomme og ophobe kuldioxid i forbindelse med iltbehandling, hvorfor der altid bør udføres a-gas ca. 30-60 minutter efter påbegyndt iltbehandling.

Tilsvarende bør der tages a-gas ved opjustering af igangværende iltbehandling.

Ilttilskud på op til 5 l/min kan gives over dobbeltløbet nasalkateter, mens ansigtsmaske eller High-flow nasalkateter anvendes ved behov for større ilttilskud. Ved stort iltbehov over en

længere periode, vil der ofte være behov for fugtning af ilten, for at undgå udtørring af slimhinder.

11.3e. Yderligere behandling

Afhængig af patientens kliniske tilstand, er det vigtigt med korrekt væskebalance. Diuretika anvendes ofte i den initiale fase, hvor diagnosen er uafklaret. Der er ikke holdepunkt for gavnlig effekt af diuretika ved KOL i exacerbation, medmindre, der samtidig er tegn på hjertesvigt og anvendelse bør begrænses til disse tilfælde. Patienter indlagt med KOL i exacerbation er endvidere i øget risiko for dyb venetrombose og lungeemboli, så man bør overveje profylaktiske tiltag mod tromboemboliske komplikationer.¹⁴⁷ Det bør være op til lokal instruks hvilken tromboseprofylakse man vælger og man bør overveje evt. kontraindikationer.

Kapitel 12. Forslag til patientinformation

Non-invasiv ventilation (NIV) ved akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Som patient med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) vil du fra tid til anden opleve, at der opstår en akut forværring af de lungesympptomer, du kender fra hverdagen. Dette kan f.eks. være tilfældet i forbindelse med infektioner i luftvejene, hvor betændelsestilstanden gør vejtrækningen mere besværlig og anstrengt.

Hvis en akut forværring kræver indlæggelse på hospital, vil behandlingen primært bestå af luftvejsudvidende medicin, betændelsehæmmende medicin og ilttilskud. Denne behandling vil ofte være effektiv, men i meget svære tilfælde vil arbejdet med vejtrækningen være så stort, at vejtræknings-musklerne udmattes og efterhånden ikke længere kan klare opgaven. Sker dette, bliver tilstanden meget alvorlig, og der vil være behov for respiratorbehandling. Respiratorbehandling er imidlertid belastende, og medfører også en risiko for komplikationer, hvorfor den forbeholdes de sværeste tilfælde.

Ved hjælp af en mindre belastende behandling, såkaldt non-invasiv ventilation (NIV), vil det i mange tilfælde være muligt, at forebygge udvikling af en livstruende tilstand, og dermed også undgå respiratorbehandling. Herudover vil det akutte sygdomsforløb ofte kunne afkortes.

Til non-invasiv ventilation anvendes en maske som placeres foran næse og mund eller hele ansigtet. Masken er via en slange forbundet med et apparat, som tilfører luft til masken med et varierende overtryk. Dette aflaster dine muskler fra en del af vejtrækningsarbejdet og du vil føle at din vejtrækning bliver nemmere. Under behandlingen holdes masken på plads af nogle remme henover hovedet og bagom nakken. En vis stramning af disse remme er nødvendig, for at masken kan slutte tilstrækkeligt tæt.

Behandlingens varighed vil typisk være fra ét til flere døgn, men det vil være muligt at holde pauser undervejs, f.eks. når man skal spise eller drikke. Man kan snakke selv om man har masken på.

Appendix. Forkortelser

APACHE score: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

ATS: American Thoracic Society

BiPAP: Bilevel Positive Airway Pressure

BMI: Body mass index

CI: Confidence interval

COVID-19: Coronavirus disease 2019

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

DNI: Do-not-intubate, betegnelsen dækker over patienter hos hvem der er truffet beslutning om at invasiv respiratorbehandling ikke skal påbegyndes, enten grundet fagligt begrundet behandlingsloft eller efter patientens eget ønske

EPAP: Expiratory Positive Airway Pressure

ERS: European Respiratory Society

FEV₁: Forceret eksspiratorisk volumen i første sekund (under lungefunktionsundersøgelse)

FFM: Fullface-maske

FiO₂: Fraction of inspired oxygen

FVC: Forceret vitalkapacitet

GCS: Glasgow Coma Scale

HME-filtre: Varme – og fugt-exchangers

I:E ratio: Forholdet mellem varigheden af patientens inspiration og eksspiration

IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure

KOL: Kronisk Obstruktiv Lungesygdom

LAMA: Langtidsvirkende antikolinergikum

LTNIV: Long-term Non-invasive ventilation (hjemme-NIV)

NIV: Non-invasiv ventilation

NM: Nasal maske

NNT: Number Needed to Treat

OHS: Obesity-hypoventilation-syndrom

PaCO₂: Partialtrykket af kuldioxid i arterielt blod

PaO₂: Partialtrykket af ilt i arterielt blod

PEEP: Positive End-Expiratory Pressure

PSV: Pressure Support Ventilation

RCT: Randomiseret kontrolleret studie

RR: Risiko-ratio

SABA: Hurtigvirkende inhaleret beta-2-agonist

SAMA: Korttidsvirkende antikolinergikum

SD: Standard deviation

SpO₂: Perifer arteriel iltmætning af hæmoglobin som målt noninvasivt ved pulsoximetri

ST: Spontan Timed modus

VAPS: Volume Assured Pressure Support

Referencer

1. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi PMOTSC, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raouf S. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017 Aug; 50. doi: 10.1183/13993003.02426-2016
2. Agusti A, Beasley R, Celli BR, Chen R, Criner G, Halpin D, Varela MVL, de Oca MM, Mortimer K, Salvi S, Vogelmeier C. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 report) [Internet]. 2020. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
3. Lange P, Tøttenborg SS, Sorknæs AD, Andersen JS, Søgaard M, Nielsen H, Thomsen RW, Nielsen KA. Danish register of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Epidemiol*. 2016; 8: 673–8.
4. Dansk register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom -DrKOL. Årsrapport 2020. Reg Klin Kvalitetsprogr [Internet] 2021 Available from: https://www.sundhed.dk/content/cms/90/4690_drkol-aarsrapport-2020_offentlig.pdf
5. Osadnik CRR, Tee VSS, Carson-Chahhoud KV V, Picot J, Wedzicha JAA, Smith BJJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev* 2017; 7: CD004104.
6. Ankjærgaard KL, Rasmussen DB, Schwaner SH, Andreassen HF, Hansen EF, Wilcke JT. COPD: Mortality and Readmissions in Relation to Number of Admissions with Noninvasive Ventilation. *COPD* 2017; 14: 30–6.
7. Hill NSS, Brennan J, Garpestad E, Nava S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007; 35: 2402–7.
8. Garpestad E, Brennan J, Hill NS. Noninvasive ventilation for critical care. *Chest* 2007; 132: 711–20.
9. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terreros J, Aburto M, Esteban C, Prats E, Núñez B, Ortega-González Á, Jara-Palomares L, Martin-Vicente MJ, Farrero E, Binimelis A, Sala E, Serrano-Rebollo JC, Barrot E, Sánchez-Oro-Gomez R, Fernández-Álvarez R, Rodríguez-Jerez F, Sayas J, Benavides P, Català R, Rivas FJ, Egea CJ, Antón A, Peñacoba P, Santiago-Recuerda A, Gómez-Mendieta MA, Méndez L, Cebrian JJ, Piña JA, Zamora E, Segrelles G. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units: Precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm Med* 2016 Jul; 16. doi: 10.1186/s12890-016-0262-9
10. Hill NS, Spoletini G, Schumaker G, Garpestad E. Noninvasive Ventilatory Support for Acute Hypercapnic Respiratory Failure. *Respir Care* 2019; 64: 647–57.
11. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931–5.
12. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009; 374: 250–9.
13. Girard TDD, Kress JPP, Fuchs BDD, Thomason JWWW, Schweickert WDD, Pun BTT, Taichman DBB, Dunn JGG, Pohlman ASS, Kinniry PAA, Jackson JCC, Canonico AEE, Light RWW, Shintani AKK, Thompson JLL, Gordon SMM, Hall JBB, Dittus RSS, Bernard GRR, Ely EWW. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing

- Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 2008; 371: 126–34.
14. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bui M, Spadetta G, Meduri GU. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1701–7.
 15. Moritz F, Brousse B, Gellée B, Chajara A, L'Her E, Hellot MF, Bénichou J. Continuous Positive Airway Pressure Versus Bilevel Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema: A Randomized Multicenter Trial. *Ann Emerg Med* 2007; 50. doi: 10.1016/j.annemergmed.2007.06.488
 16. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, Godfrey C, Ahmad M, Vital FM, Lambiase P, Banerjee A, Bakhai A, Chong M. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019 Apr; 2019. doi: 10.1002/14651858.CD005351.pub4
 17. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 481–7.
 18. Huang HB, Xu B, Liu GY, Lin JD, Du B. Use of noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2017; 21: 4–9.
 19. Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, Capilla L, Torres A. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1279–85.
 20. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, Carrillo A, Gonzalez G, Badia JR, Nicolas JM, Torres A. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1082–8.
 21. Keenan SP, Sinuff T, Burns KEA, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, Cook DJ, Ayas N, Adhikari NKJ, Hand L, Scales DC, Pagnotta R, Lazosky L, Rocker G, Dial S, Laupland K, Sanders K, Dodek P. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ* 2011 Feb; 183. doi: 10.1503/cmaj.100071
 22. Sang L, Nong L, Zheng Y, Xu Y, Chen S, Zhang Y, Huang Y, Liu X, Li Y. Effect of high-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation for preventing reintubation: a Bayesian network meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis* 2020; 12: 3725–36.
 23. Burns Karen EA, Meade Maureen O, Premji A, Adhikari Neill KJ, Burns KEA, Meade MO, Premji A, Adhikari NKJ. Noninvasive positive-pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. John Wiley & Sons, Ltd, 2013. ; 2013. doi: 10.1002/14651858.CD004127.pub3
 24. Yeung J, Couper K, Ryan EG, Gates S, Hart N, Perkins GD. Non-invasive ventilation as a strategy for weaning from invasive mechanical ventilation: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Intensive Care Med* 2018; 44: 2192–204.
 25. Nava S, Ferrer M, Esquinas A, Scala R, Groff P, Cosentini R, Guido D, Lin CH, Cuomo AM, Grassi M. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14: 219–27.
 26. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RMM. Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select “do-not-intubate” patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 1976–82.

27. Roberts CM, Brown JL, Reinhardt AK, Kaul S, Scales K, Mikelsons C, Reid K, Winter R, Young K, Restrict L, Plant PK. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease: Management of acute type 2 respiratory failure. *Clin Med J R Coll Physicians London* 2008; 8: 517–21.
28. Khilnani GC, Saikia N, Banga A, Sharma SK. Non-invasive ventilation for acute exacerbation of COPD with very high PaCO₂: A randomized controlled trial. *Lung India* 2010; 27: 125–30.
29. Baudouin S, Turner L, Blumenthal S, Cooper B, Davidson C, Davison A, Elliott M, Kinnear W, Paton R, Sawicka E. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure: British thoracic society standards of care committee. *Thorax* 2002; 57: 192–211.
30. Schallom M, Cracchiolo L, Falker A, Foster J, Hager J, Morehouse T, Watts P, Weems L, Kollef M. Pressure Ulcer Incidence in Patients Wearing Nasal-Oral Versus Full-Face Noninvasive Ventilation Masks. *Am J Crit Care* 2015; 24: 349–56; quiz 357.
31. Fondenes O, Gabrielsen A-M. Noninvasiv overtrykksventilasjon ved akutt respirasjonssvikt. *Lungeforum* 2003; 2: 6–15.
32. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V, Group BTSEOG, Group BTSEOGD. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax* 2017; 72: ii1–90.
33. Pallin M, Naughton MT. Noninvasive ventilation in acute asthma. *J Crit Care* 2014; 29: 586–93.
34. Green E, Jain P, Bernoth M. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of asthma: A systematic review of the literature. *Aust Crit care Off J Confed Aust Crit Care Nurses* 2017; 30: 289–97.
35. Althoff MD, Holguin F, Yang F, Grunwald GK, Moss M, Vandivier RW, Ho PM, Kiser TH, Burnham EL. Noninvasive Ventilation Use in Critically Ill Patients with Acute Asthma Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1520–30.
36. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson K V, Mysore S, Labiszewski NA, Wedzicha JA, Rowe BH, Smith BJ. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane database Syst Rev* 2012; 12: CD004360.
37. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, Torres A. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2012; 38: 458–66.
38. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, Xu JY, Xie JF, Liu SQ, Liu L, Huang YZ, Guo FM, Yang Y, Qiu HB. Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2017; 45: e727–33.
39. David-João PG, Guedes MH, Réa-Neto Á, Chaiben VB de O, Baena CP. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019; 49: 84–91.
40. Esquinas AM, Groff P, Cosentini R. Noninvasive ventilation in the emergency department: Are protocols the key?. *Eur J Emerg Med* 2014; 21: 240.
41. Menzella F, Barbieri C, Fontana M, Scelfo C, Castagnetti C, Ghidoni G, Ruggiero P, Livrieri F, Piro R, Ghidorsi L, Montanari G, Gibellini G, Casalini E, Falco F, Catellani C, Facciolongo N. Effectiveness of noninvasive ventilation in COVID-19 related-acute respiratory distress syndrome. *Clin Respir J* 2021; 15: 779–87.
42. Daniel P, Mecklenburg M, Massiah C, Joseph MA, Wilson C, Parmar P, Rosengarten S, Maini R, Kim J, Oomen A, Zehtabchi S. Non-invasive positive pressure ventilation versus endotracheal intubation in treatment of COVID-19 patients requiring ventilatory support. *Am J Emerg Med* 2021; 43: 103–8.

43. Taha A, Larumbe-Zabala E, Abugroun A, Mohammedzein A, Naguib MT, Patel M. Outcomes of Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome and Their Predictors: A National Cohort. *Crit Care Res Pract* 2019; 2019: 8106145.
44. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, Bumbasirevic V, Piquilloud L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Bauer PR, Arabi YM, Ranieri MM, Antonelli M, Rubenfeld GD, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A, Group LSI and the ET. Non-invasive Ventilation of Patients with ARDS: Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016. doi: 10.1164/rccm.201606-1306OC [doi]
45. Chawla R, Mansuriya J, Modi N, Pandey A, Juneja D, Chawla A, Kansal S. Acute respiratory distress syndrome: Predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. *J Crit Care* 2016; 31: 26–30.
46. Nava S, Schreiber A, Domenighetti G. Noninvasive ventilation for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2011; 56: 1583–8.
47. Wang T, Zhang L, Luo K, He J, Ma Y, Li Z, Zhao N, Xu Q, Li Y, Yu X. Noninvasive versus invasive mechanical ventilation for immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 129.
48. Papazian L, Corley A, Hess D, Fraser JF, Frat J-P, Guitton C, Jaber S, Maggiore SM, Nava S, Rello J, Ricard J-D, Stephan F, Trisolini R, Azoulay E. Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: a narrative review. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1336–49.
49. Torres MF, Porfirio GJ, Carvalho AP, Riera R. Non-invasive positive pressure ventilation for prevention of complications after pulmonary resection in lung cancer patients. *Cochrane database Syst Rev* 2019; 3: CD010355.
50. Lorut C, Lefebvre A, Planquette B, Quinquis L, Clavier H, Santelmo N, Abou Hanna H, Bellenot F, Regnard JF, Riquet M, Magdeleinat P, Meyer G, Roche N, Huchon G, Coste J, Rabbat A, Revel MP. Early postoperative prophylactic noninvasive ventilation after major lung resection in COPD patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2014; 40: 220–7.
51. Melton N, Lazar JF, Childers WK, Anderson D, Jaik NP, Loran DB, Woods C, Mumtaz MA. Preventing Respiratory Failure After Cardiac Surgery Using Post-extubation Bilevel Positive Airway Pressure Therapy. *Cureus* 2019; 11: e4236.
52. Cavalcanti MG de O, Andrade LB, Santos PCP Dos, Lucena LRR. NON-INVASIVE PREVENTIVE VENTILATION WITH TWO PRESSURE LEVELS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS: RANDOMIZED TRIAL. *Arq Bras Cir Dig ABCD = Brazilian Arch Dig Surg* 2018; 31: e1361.
53. Jaber S, Lescot T, Futier E, Paugam-Burtz C, Seguin P, Ferrandiere M, Lasocki S, Mimoz O, Hengy B, Sannini A, Pottecher J, Abback P-S, Riu B, Belafia F, Constantin J-M, Masseret E, Beaussier M, Verzilli D, De Jong A, Chanques G, Brochard L, Molinari N. Effect of Noninvasive Ventilation on Tracheal Reintubation Among Patients With Hypoxemic Respiratory Failure Following Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1345–53.
54. Auriant I, Jallot A, Herve P, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Fournier JL, Lescot B, Parquin F. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1231–5.
55. Nicolini A, Ferrando M, Solidoro P, Di Marco F, Facchini F, Braido F. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Minerva Med* 2018; 109: 1–5.
56. Lemyze M, Taufour P, Duhamel A, Temime J, Nigeon O, Vangrunderbeeck N, Barrailler

- S, Gasan G, Pepy F, Thevenin D, Mallat J. Determinants of noninvasive ventilation success or failure in morbidly obese patients in acute respiratory failure. *PLoS One* 2014; 9: e97563.
57. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, Tulaimat A, Afshar M, Balachandran JS, Dweik RA, Grunstein RR, Hart N, Kaw R, Lorenzi-Filho G, Pamidi S, Patel BK, Patil SP, Pépin JL, Soghier I, Tamae Kakazu M, Teodorescu M. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e6–24.
 58. Burns KEA, Stevenson J, Laird M, Adhikari NKJ, Li Y, Lu C, He X, Wang W, Liang Z, Chen L, Zhang H, Friedrich JO. Non-invasive ventilation versus invasive weaning in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2021 Oct. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-216993
 59. Shan M, Pang X, Wang W, Lan C, Chen R, Zhu C, Liu Q. Noninvasive Ventilation as a Weaning Strategy in Subjects with Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Respir Care* 2020; 65: 1574–84.
 60. Ouellette DR, Patel S, Girard TD, Morris PE, Schmidt GA, Truitt JD, Alhazzani W, Burns SM, Epstein SK, Esteban A, Fan E, Ferrer M, Fraser GL, Gong MN, Hough CL, Mehta S, Nanchal R, Pawlik AJ, Schweickert WD, Sessler CN, Strøm T, Kress JP. Liberation From Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults: An Official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Inspiratory Pressure Augmentation During Spontaneous Breathing Trials, Protocols Mini. *Chest* 2017; 151: 166–80.
 61. Maggiore SM, Battilana M, Serano L, Petrini F. Ventilatory support after extubation in critically ill patients. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 948–62.
 62. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *Jama* 2002; 287: 3238–44.
 63. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, Epstein SK, Hill NS, Nava S, Soares MA, D’Empaire G, Alia I, Anzueto A. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004; 350: 2452–60.
 64. García-Delgado M, Navarrete I, García-Palma MJ, Colmenero M. Postoperative respiratory failure after cardiac surgery: use of noninvasive ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 443–7.
 65. Vargas F, Clavel M, Sanchez-Verlan P, Garnier S, Boyer A, Bui H-N, Clouzeau B, Sazio C, Kerchache A, Guisset O, Benard A, Asselineau J, Gauche B, Gruson D, Silva S, Vignon P, Hilbert G. Intermittent noninvasive ventilation after extubation in patients with chronic respiratory disorders: a multicenter randomized controlled trial (VHYPER). *Intensive Care Med* 2017; 43: 1626–36.
 66. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 164–70.
 67. Bulow HH, Thorsager B, Bülow H-H, Thorsager B. Non-invasive ventilation in do-not-intubate patients: five-year follow-up on a two-year prospective, consecutive cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 1153–7.
 68. Azoulay E, Kouatchet A, Jaber S, Lambert J, Meziani F, Schmidt M, Schnell D, Mortaza S, Conseil M, Tchenio X, Herbecq P, Andrivet P, Guerot E, Lafabrie A, Perbet S, Camous L, Janssen-Langenstein R, Collet F, Messika J, Legriel S, Fabre X, Guisset O, Touati S, Kilani S, Alves M, Mercat A, Similowski T, Papazian L, Meert AP, Chevret S,

- Schlemmer B, Brochard L, Demoule A. Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation. *Intensive Care Med* 2013; 39: 292–301.
69. Hui D, Morgado M, Chisholm G, Withers L, Nguyen Q, Finch C, Frisbee-Hume S, Bruera E. High-flow oxygen and bilevel positive airway pressure for persistent dyspnea in patients with advanced cancer: a phase II randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 463–73.
 70. Nava S, Ambrosino N, Bruschi C, Confalonieri M, Rampulla C. Physiological effects of flow and pressure triggering during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 249–54.
 71. Aslanian P, El Atrous S, Isabey D, Valente E, Corsi D, Harf A, Lemaire F, Brochard L. Effects of flow triggering on breathing effort during partial ventilatory support. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 135–43.
 72. Mehta S, McCool FD, Hill NS. Leak compensation in positive pressure ventilators: a lung model study. *Eur Respir J* 2001; 17: 259–67.
 73. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care* 2009; 54: 71–84.
 74. Bello G, De Pascale G, Antonelli M. Noninvasive ventilation: practical advice. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 1–8.
 75. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretti C, Nava S. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2000; 28: 1785–90.
 76. Thys F, Liistro G, Dozin O, Marion E, Rodenstein DO. Determinants of F_{i,O_2} with oxygen supplementation during noninvasive two-level positive pressure ventilation. *Eur Respir J* 2002; 19: 653–7.
 77. Ballard ST, Inglis SK. Liquid secretion properties of airway submucosal glands. *J Physiol* 2004; 556: 1–10.
 78. Al Ashry HS, Modrykamien AM. Humidification during mechanical ventilation in the adult patient. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 715434.
 79. Cerpa F, Caceres D, Romero-Dapueto C, Giugliano-Jaramillo C, Perez R, Budini H, Hidalgo V, Gutierrez T, Molina J, Keymer J. Humidification on Ventilated Patients: Heated Humidifications or Heat and Moisture Exchangers? *Open Respir Med J* 2015; 9: 104–11.
 80. Wood KE, Flaten AL, Backes WJ. Inspissated secretions: a life-threatening complication of prolonged noninvasive ventilation. *Respir Care* 2000; 45: 491–3.
 81. Restrepo RD, Walsh BK. Humidification during invasive and noninvasive mechanical ventilation: 2012. *Respir Care* 2012; 57: 782–8.
 82. Galindo-Filho VC, Alcoforado L, Rattes C, Paiva DN, Brandão SCS, Fink JB, Dornelas de Andrade A. A mesh nebulizer is more effective than jet nebulizer to nebulize bronchodilators during non-invasive ventilation of subjects with COPD: A randomized controlled trial with radiolabeled aerosols. *Respir Med* 2019; 153: 60–7.
 83. Michotte JB, Jossen E, Roeseler J, Liistro G, Reychler G. In vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation: analysis of inhaled and lost doses. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014; 27: 430–40.
 84. Davidson AC, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, Glossop A, Church AC, Creagh-Brown B, Dodd JW, Felton T, Foëx B, Mansfield L, McDonnell L, Parker R, Patterson CM, Sovani M, Thomas L. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax* 2016; 71 Suppl 2: ii1-35.
 85. Dansk Lungemedicinsk Selskab [Internet]. Available from: <http://www.lungemedicin.dk>

86. Lightowler JV V, Wedzicha JAA, Elliott MWW, Ram FSFS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 185.
87. Terzano C, Di Stefano F, Conti V, Di Nicola M, Paone G, Petroianni A, Ricci A. Mixed acid-base disorders, hydroelectrolyte imbalance and lactate production in hypercapnic respiratory failure: the role of noninvasive ventilation. *PLoS One* 2012; 7: e35245.
88. Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006; 32: 361–70.
89. Venkatnarayan K, Khilnani GC, Hadda V, Madan K, Mohan A, Pandey RM, Guleria R. A comparison of three strategies for withdrawal of noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease with acute respiratory failure: Randomized trial. *Lung India* 2020; 37: 3–7.
90. Duan J, Tang X, Huang S, Jia J, Guo S. Protocol-directed versus physician-directed weaning from noninvasive ventilation: the impact in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 1271–5.
91. Damas C, Andrade C, Araujo JP, Almeida J, Bettencourt P. Weaning from non-invasive positive pressure ventilation: experience with progressive periods of withdraw. *Rev Port Pneumol* 2008; 14: 49–53.
92. DrKOL Dansk register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdом National årsrapport 2018. Reg Klin Kvalitetsprogr [Internet] 2019 Available from: https://www.sundhed.dk/content/cms/90/4690_drkol-aarsrapport-2018_offentlig.pdf
93. Titlestad IL, Bryde J, Oberg-Hansen B, Lassen AT, Vestbo J. Reorganisation of acute referral to an emergency department resulted in fewer admissions for chronic obstructive pulmonary disease but in higher rates of non-invasive ventilation. *Dan Med J* 2014; 61: A4958.
94. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax* 2000; 55: 550–4.
95. Kaul S, Pearson M, Coutts I, Lowe D, Roberts M. Non-invasive ventilation (NIV) in the clinical management of acute COPD in 233 UK hospitals: results from the RCP/BTS 2003 National COPD Audit. *Copd J Chronic Obstr Pulm Dis* 2009; 6: 171–6.
96. Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey NA, Lowe D, group NCOPDR and OP implementation. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax* 2011; 66: 43–8.
97. Dansk register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdом -DrKOL. Årsrapport 2020. Reg Klin Kvalitetsprogr 2021
98. Danmarks Statistik - Folketal [Internet]. Available from: <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/befolkning-og-valg/befolkning-og-befolkningsfremskrivning/folketal/>
99. Johannesdottir SA, Christiansen CF, Johansen MB, Olsen M, Xu X, Parker JM, Molfino NA, Lash TL, Fryzek JP. Hospitalization with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and associated health resource utilization: a population-based Danish cohort study. *J Med Econ* 2013; 16: 897–906.
100. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; 133: 756–66.
101. Vestergaard AHS, Christiansen CF, Nielsen H, Christensen S, Johnsen SP. Geographical variation in use of intensive care: a nationwide study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1895–902.

102. Plant PK, Owen JL, Parrott S, Elliott MW. Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: economic analysis of randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 956.
103. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, Martin CM, McCormack D, Sibbald WJ. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1997; 25: 1685–92.
104. Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, Cook D, Gafni A. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: More effective and less expensive. *Crit Care Med* 2000; 28: 2094–102.
105. Myers LC, Faridi MK, Currier P, Camargo CAJ. ICU Utilization for Patients With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Receiving Noninvasive Ventilation. *Crit Care Med* 2019; 47: 677–84.
106. Peter J V, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure--a meta-analysis update. *Crit Care Med* 2002; 30: 555–62.
107. Gaber KA, Barnett M, Planchant Y, McGavin CR. Attitudes of 100 patients with chronic obstructive pulmonary disease to artificial ventilation and cardiopulmonary resuscitation. *Palliat Med* 2004; 18: 626–9.
108. Cohen S, Sprung C, Sjokvist P, Lippert A, Ricou B, Baras M, Hovilehto S, Maia P, Phelan D, Reinhart K, Werdan K, Bulow HH, Woodcock T. Communication of end-of-life decisions in European intensive care units. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1215–21.
109. Wilson ME, Majzoub AM, Dobler CC, Curtis JR, Nayfeh T, Thorsteinsdottir B, Barwise AK, Tilburt JC, Gajic O, Montori VM, Murad MH. Noninvasive Ventilation in Patients With Do-Not-Intubate and Comfort-Measures-Only Orders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2018; 46: 1209–16.
110. Kacmarek RM. Should noninvasive ventilation be used with the do-not-intubate patient? *Respir Care* 2009; 54: 223–31.
111. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HAM, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med* 2014; 108: 329–37.
112. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, Karg O, Laier-Groeneveld G, Nava S, Schonhofer B, Schucher B, Wegscheider K, Criece CP, Welte T. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respiratory Med* 2014; 2: 698–705.
113. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, Dowson L, Duffy N, Gibson GJ, Hughes PD, Hurst JR, Lewis KE, Mukherjee R, Nickol A, Oscroft N, Patout M, Pepperell J, Smith I, Stradling JR, Wedzicha JA, Polkey MI, Elliott MW, Hart N. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 2177–86.
114. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, Ambrosino N, Rehabilitation and Chronic Care Study Group IA of HP (AIPO). The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 529–38.
115. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, O'Donoghue FJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: A randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64: 561–6.
116. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, Bladder G, Zijnen M, Asin J, Cobben NA, Vonk JM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged

- hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; 69: 826–34.
117. Gantzhorn EK, Prior TS, Hilberg O. Long-term non-invasive ventilation for stable chronic hypercapnic COPD. *Eur Clin Respir J* 2019; 6: 1644893.
 118. Windisch W, Kostic S, Dreher M, Virchow Jr JC, Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO₂). *Chest* 2005; 128: 657–62.
 119. M. D, J.H. S, C. S, W. W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: A randomised crossover trial. *Thorax* 2010; 65: 303–8.
 120. Chatwin M, Nickol AH, Morrell MJ, Polkey MI, Simonds AK. Randomised trial of inpatient versus outpatient initiation of home mechanical ventilation in patients with nocturnal hypoventilation. *Respir Med* 2008; 102: 1528–35.
 121. Duiverman ML, Vonk JM, Bladder G, van Melle JP, Nieuwenhuis J, Hazenberg A, Kerstjens HAM, van Boven JFM, Wijkstra PJ. Home initiation of chronic non-invasive ventilation in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax* 2020; 75: 244–52.
 122. 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: 72–6.
 123. Adler D, Perrig S, Takahashi H, Espa F, Rodenstein D, Pepin JL, Janssens JP. Polysomnography in stable COPD under non-invasive ventilation to reduce patient-ventilator asynchrony and morning breathlessness. *Sleep Breath* 2012; 16: 1081–90.
 124. Owens RL, Drummond MB, MacRea M, Branson RD, Celli B, Coleman JM, Gahan C, Gahan J, Hess DR, Knight SL, Oczkowski S, Ohar JA, Orr JE, Piper AJ, Punjabi NM, Rahangdale S, Rochweg B, Wijkstra PJ, Yim-Yeh S. Long-term noninvasive ventilation in chronic stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: An official american thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: E74–87.
 125. Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, Carlucci A, Chatwin M, Clini E, Elliott M, Gonzalez-bermejo J, Hart N, Lujan M, Nasilowski J, Nava S, Pepin JL, Pisani L, Storre JH, Wijkstra P, Tonia T, Boyd J. European Respiratory Society Guideline on Long- term Home Non-Invasive Ventilation for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J* 2019
 126. Præst Holm C, Gantzhorn EK, Weinreich UM, Sonne TP, Wilcke T. Dansk Lungemedicinsk Selskab: LT-NIV (Hjemme-NIV til KOL-patienter). 2020; 1–4.
 127. Arellano-Maric MP, Gregoretti C, Duivermann M, Windisch W. Long-term volume-targeted pressure-controlled ventilation: Sense or nonsense? *Eur Respir J* 2017; 49. doi: 10.1183/13993003.02193-2016
 128. Ocroft NS, Chadwick R, Davies MG, Quinnell TG, Smith IE. Volume assured versus pressure preset non-invasive ventilation for compensated ventilatory failure in COPD. *Respir Med* 2014; 108: 1508–15.
 129. Callegari J, Magnet FS, Taubner S, Berger M, Schwarz SB, Windisch W, Storre JH. Interfaces and ventilator settings for long-term noninvasive ventilation in COPD patients. *Int J COPD* 2017; 12. doi: 10.2147/COPD.S132170
 130. Galaznik A, Chapnick J, Vietri J, Tripathi S, Zou KH, Makinson G. Burden of smoking on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2013; 13: 853–60.
 131. Wedzicha JAEC-C, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Papi A, Rabe KF, Rigau D, Sliwinski P, Tonia T, Vestbo J, Wilson KC, Krishnan

JAAC-C. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017 Mar; 49. doi: 10.1183/13993003.00791-2016

132. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224–38.
133. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mülken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: A meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; 37: 508–15.
134. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathyssen C, Rafiq R, De Jongh RT, Camargo CA, Griffiths CJ, Janssens W, Martineau AR. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: Systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019; 74: 337–45.
135. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, Calverley PMA, Chavannes N, Dillard T, Fahy B, Fein A, Heffner J, Lareau S, Meek P, Martinez F, McNicholas W, Muris J, Austegard E, Pauwels R, Rennard S, Rossi A, Siafakas N, Tjep B, Vestbo J, Wouters E, ZuWallack R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–46.
136. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: Diagnosis and management. *Pract Nurse* 2018
137. Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, Shirtcliffe P, Berry J, Fingleton J, Weatherall M, Beasley R. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 157.
138. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PMA, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 713–7.
139. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 1999; 354: 456–60.
140. Alía I, De La Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, Torres A, Gordo F, Elizalde JJ, De Pablo R, Huete A, Anzueto A. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1939–46.
141. De Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HAM, Van Den Berg JWK. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: A randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007; 132: 1741–7.
142. Ejvind Frausing Hansen, Peder Fabricius ILT og JW. Dansk Lungemedicinsk Selskab Guideline Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL) i exacerbation og Non invasiv ventilation (NIV). *DLS Guidel* 2020; 1–5.
143. Hagarty K, Runde D. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Fam Physician* 2020; 101: 142A-142B.
144. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Verheij TJM. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138–80.
145. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 503–12.
146. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5462.

147. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, Sahuquillo JC, Conget F, Pedrajas JM, Martin M, Casado I, Riera-Mestre A, Monreal M, Decousus H, Prandoni P, Brenner B, Barba R, Di Micco P, Papadakis M, Bosevski M, Bounameaux H, Malý R, Arcelus JI, Arcos MP, Ballaz A, Barrón M, Barrón-Andrés B, Blanco-Molina A, Bosco J, Chaves E, Cañas I, Contra A, de Miguel J, del Campo R, del Toro J, Falgá C, Fernández-Capitán C, Gabriel F, Gallego P, García-Bragado F, Gavín O, Gómez V, González J, Gracia V, Guil M, Guillem N, Gutiérrez J, Hernández L, Hernández-Huerta D, Jaras MJ, Jiménez D, Jiménez S, Jiménez-Gil M, Lobo JL, Lecumberri R, López-Jiménez L, Lorenzo A, Macià M, Madridano O, Marchena PJ, Martín M, Martín-Villasclaras JJ, Morales M, Morán LP, Nauffal MD, Nieto JA, Núñez MJ, Mascareño MC, Ogea JL, Otero R, Rodríguez-Dávila MA, Román P, Román-Bernal B, Roldán V, Rosa V, Royo C, Ruíz J, Ruiz-Gamietea A, Ruiz-Giménez N, Sánchez R, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Soler S, Soto MJ, Tiberio G, Tolosa C, Trujillo J, Uresandi F, Valdés M, Valle R, Vela J, Vidal G, Villalta J, Zorrilla V, Bura-Riviere A, Debourdeau P, Farge-Bancel D, Lamuraglia M, Mahe I, Merah A, Quere I, Babalis D, Barillari G, Ciammaichella M, Dalla Valle F, Duce R, La Regina M, Maida R, Orlandini F, Pasca S, Piovella C, Poggio R, Quintavalla R, Rota L, Schenone A, Tonello D, Visonà A, Zalunardo B, Bosevski M, Malý R, Hirmerova J, Salgado E. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: Data from the RIETE registry. *Respir Res* 2013; 14: 1–8.