



DASAIM

Dansk Selskab
for Anæstesiologi
og Intensiv Medicin

Guideline for non-invasiv ventilation ved akut respiratorisk svigt

Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
Dansk Lungemedicinsk Selskab

November 2025

Tovholder:

Klaus Nielsen Jeschke

Klaus.nielsen.jeschke@rsyd.dk

Indhold

Arbejdsgruppens sammensætning	4
Forord	5
Kapitel 1. Patofysiologi ved exacerbation i KOL og effektivitet af NIV	7
1.1. Patofysiologi ved exacerbation i KOL	7
1.2. Effekt af behandling med NIV ved KOL i exacerbation	8
Kapitel 2. Indikationer, kontraindikationer og bivirkninger	9
2.1. Indikationer	9
2.2. Kontraindikationer	9
2.3. Bivirkninger og komplikationer	10
Kapitel 3. Behandlingsalgoritme og monitorering af effekt	11
Kapitel 4. NIV til ikke-KOL-relaterede tilstande	14
4.1. Akut respiratorisk svigt, ikke-KOL-relateret	15
4.1a. Astma	15
4.1b. Kardiogent lungeødem	16
4.1c. Pneumoni (inkl. COVID-19)	16
4.1d. Acute respiratory distress syndrome (ARDS)	18
4.1e. Immunkompromitterede patienter	18
4.1f. Post-operativt lungesvigt	19
4.1g. Obesity hypoventilation syndrome	20
4.2. Efterforløb af invasiv respiratorbehandling	21
4.2a. Tidlig ekstubation	22
4.2b. Ekstubationsstøtte	23
4.2c. Alternativ til reintubation	24
4.3. Do-not-intubate	25
4.4. Palliation	25
Kapitel 5. Ventilationsformer til non-invasiv ventilation	26
Triggermekanisme	27
Rise time	27

Fugtning.....	28
Respiratorer.....	28
Kapitel 6. Masker, ilttilførsel, fugtere og forstøvere.....	29
6.1. Masker.....	29
6.2. Luftlækager.....	30
6.3. Oxygen.....	31
6.4. Fugtning.....	31
6.5. Forstøvere	32
6.6. NIV og smittespredning.....	32
Kapitel 7. Varighed af behandlingen (overvejende ved KOL).....	34
7.1. Behandlingsvarighed.....	34
7.2. Udtrapning	34
Kapitel 8. Dimensionering af NIV-service og økonomi.....	35
8.1. Dimensionering af NIV-service.....	35
Kapitel 9. Etik og NIV ved akut respiratorisk svigt.....	37
Kapitel 10. Hjemme-NIV (Long Term NIV).....	39
Indikationer for hjemme-NIV:.....	40
Kapitel 11. Medicinsk behandling af exacerbation af KOL.....	41
11.1. Definition.....	41
11.2. Inddeling.....	41
11.3. Behandling	42
11.3a. Iltbehandling	42
11.3b. Bronkodilatatorer	42
11.3c. Kortikosteroidbehandling	43
11.3d. Antibiotisk behandling	43
Kapitel 12. Forslag til patientinformation	44
Forkortelser	45
Referencer	47

Arbejdsgruppens sammensætning

4. reviderede udgave, 2025

Arbejdsgruppens sammensætning

- Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM)
 - Dorte Golbækdal Illum, Intensiv Afdeling, Århus Universitetshospital
 - Klaus Nielsen Jeschke, Bedøvelse og Intensiv, Sygehus Sønderjylland (tovholder), klaus.nielsen.jeschke@rsyd.dk
 - Maria Anker Thyø, Anæstesi –og Intensivafdeling, Aalborg Universitetshospital
 - Mette Marie Boel Jørgensen, Intensiv Afdeling, Århus Universitetshospital
 - Olav Lilleholt Schjørring, Anæstesi –og Intensivafdeling, Aalborg Universitetshospital
 - Stine Estrup, Afdeling for Intensiv Behandling (4131), Center for Kræft og Organsygdomme, Rigshospitalet
 - Thomas Hildebrandt, Anæstesiologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge og Roskilde
- Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS)
 - Claire Præst Holm, Afdeling for lunge og infektionssygdomme, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
 - Caroline Emma Hedsund, Afdeling for lunge og infektionssygdomme, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
 - Eline Gantzhorn, Medicinsk Afdeling, Vejle Sygehus, Sygehus Lillebælt
 - Klaus Nielsen Jeschke, Bedøvelse og Intensiv, Sygehus Sønderjylland (tovholder), klaus.nielsen.jeschke@rsyd.dk
 - Torgny Wilcke, Lungemedicinsk Afsnit, Herlev og Gentofte Hospitaler

Godkendelse

Afventer godkendelse på guidelinemødet d. 22/1-26 samt af UFIM og DASAIM i foråret 2026

Revision

Forventes 2028

Forord

Denne guideline er en opdatering af retningslinjen *Non-Invasiv Ventilation ved Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL) og ved akut respiratorisk svigt*. Den bygger videre på tidligere udgaver fra 2006, 2015 og 2021 og udgør således 4. udgave.

Siden 2006 er evidensen for NIV ved KOL i exacerbation blevet yderligere styrket, og fokus i forskningen har gradvist flyttet sig mod brugen af NIV til andre former for akut respiratorisk svigt. Derfor øges tyngden af evidensen for NIV til akut respiratorisk svigt generelt og denne tyngde afspejles også i denne udgave af vejledningen. Af samme årsag er titlen på vejledningen også ændret til *Guideline for non-invasiv ventilation ved akut respiratorisk svigt*.

I denne revision er der skåret ned på afsnittet om Long Term NIV (LT-NIV også kaldet hjemme-NIV) da behandlingen i høj grad er flyttet over i Respirationscentrene samt de lungemedicinske afdelinger. Derudover er alle afsnit opdateret med nyeste evidens og især afsnittene om NIV til andre indikationer end KOL er gennemgribende opdateret, resumé af anbefalinger er fjernet for at reducere omfanget af guidelinen.

NIV defineres fortsat som maskeventilation med et højere tryk under inspiration end under eksspiration (Bi-Level Positive Airway Pressure, BiPAP), i modsætning til CPAP, hvor trykket er konstant i begge faser.

Arbejdsgruppen har bestræbt sig på at bevare kontinuiteten og respekten for de tidligere versioner i denne opdatering, men også haft et ønske om at reducere omfanget noget og mindske redundans.

Tidligere deltagere i arbejdsgrupper 2006, 2015 og 2020:

Fra Dansk Lungemedicinsk Selskab:

Ejvind Frausing Hansen, Philip Tønnesen, Henrik Andersen, Torben Seefeldt, 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

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

1.1. Patofysiologi ved exacerbation i KOL

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en heterogen lungesygdom karakteriseret ved kroniske luftvejssymptomer (dyspnø, hoste og øget sputumproduktion) på grund af abnormiteter i luftveje og alveoler, der medfører vedvarende, oftest progredierende, luftvejsobstruktion med en post-bronkodilator $FEV_1/FVC < 0,70$ [1, 2].

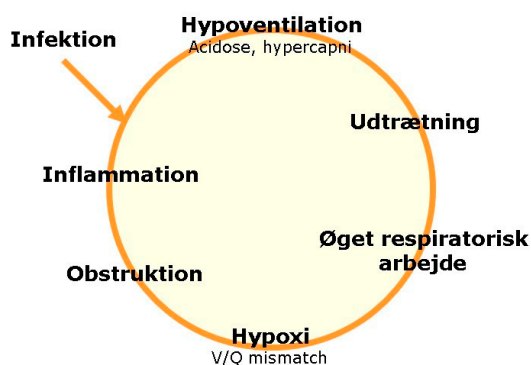
KOL er globalt set en hyppig lidelse og den 3. hyppigste dødsårsag. Det skønnes at ca. 400.000 personer i Danmark har sygdommen, hvoraf 40.000 - 60.000 har KOL i svær eller meget svær grad [3]. Årligt behandles over 20.000 patienter på hospitalet med akut exacerbation i deres KOL. Et ukendt antal behandles for akut exacerbation hos deres egen praktiserende læge. Der dør årligt ca. 3.500 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 17-22% inden for 30 dage og en 1-års mortalitet på omkring 35% [4, 5].

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

Kaskadens slutstadium er den alveolære hypoventilation, ledsaget af hyperkapni og acidose, med deraf følgende organpåvirkning og høj risiko for død.

Figur 1. Patofysiologi ved exacerbation i KOL



1.2. Effekt af behandling med NIV ved KOL i exacerbation

Standardbehandlingen af en svær exacerbation af KOL retter sig mod de første trin i kaskaden: Inflammation, obstruktion og hypoksi samt evt. mod en tilgrundliggende bakteriel infektion. Behandlingen består af steroider, bronkodilatatorer som inhalation, ilterapi og evt. antibiotisk behandling (se kapitel 11).

15-20% af indlagte KOL-patienter med exacerbation udvikler akut respirationsinsufficiens med CO₂ stigning og pH-fald pga. det øgede respiratoriske arbejde, udtrætningen og den alveolære hypoventilation. Afhængig af sværhedsgrad, komplikationer og patientens kroniske performance skal der her vælges mellem konventionel respiratorbehandling, akut NIV eller evt. overgås til palliation.

Der er solid evidens for anvendelse af NIV til behandling af akut respiratorisk svigt hos patienter med KOL med respiratorisk acidose [6-10]. Anvendelse af NIV til denne patientgruppe reducerer 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) [11]. Dette gælder såvel NIV-behandling på intensiv afdeling som i akutafdelinger og på lungemedicinske afdelinger [11, 12]. Der er ikke evidens for at akut NIV reducerer mortaliteten hos patienter med KOL-exacerbation og hyperkapni uden respiratorisk acidose [9].

Anbefalinger:

NIV bør tilbydes som standardbehandling til patienter med KOL, der indlægges med akut respiratorisk acidose, som ikke svinder på 1-2 timers initial medicinsk behandling (Evidens Ib, 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 data for anvendelse af NIV foreligger jf. kapitel 1 utvivlsomt hos patienter med KOL i exacerbation. Her er dokumenteret effekt på indlæggelsestid (hospital og intensiv), mortalitet (NNT=8), intubation (NNT 4) og samlet varighed af ventilation når det undersøges overfor kun standardbehandling (medicin og ilt) [10-13].

NIV anbefales som supplement til medicinsk behandling ved respiratorisk acidose med pH < 7,35. Prognosen for akut NIV afhænger af sværhedsgraden af respirationsinsufficiens, således især bevidsthedsniveau og pH < 7,25 og det er derfor vigtigt at akut NIV opstartes tidligt [11, 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/Obesity Hypoventilation Syndrome (OHS, tidligere kaldet Pickwicks syndrom) [19] samt profylaktisk behandling efter ekstubation af patienter på intensiv for at forhindre et nyt respiratorisk svigt [20-22], eller som respiratorudtrappingsstrategi i stedet for fortsat invasiv ventilation hos selekterede patientgrupper [23, 24]. Endelig er NIV også et alternativ som behandling palliativt mod dyspnø [25] og hos patienter med behandlingsbegrænsninger i form af fravalg af invasiv respiratorbehandling [26].

2.2. Kontraindikationer

Absolutte kontraindikationer	Relative kontraindikationer
Respirationsstop [27] Livstruende hypoksi [27]	Koma [13, 27] Ansigtstraumer [27] Uforsørget pneumothorax Ustabil hæmodynamik [28] Agitation [28] Graviditet Manglende maskeaccept

	Luftvejsobstruktion, herunder a) Blødning [11] b) Sekret [13, 27] c) Opkast [11] Fravalg af ønske om livsforlængende behandling Meget fremskreden sygdom eller svært nedsat funktionsniveau
--	---

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 røntgenverificeret pneumoni, massive sekretmængder, dårlig ernæringsstatus, bevidsthedssvækkelse og alder [29].

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.

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 i litteraturen hos 2% af patienterne med brug af total-face-maske, 5 % af patienterne med full-face-maske (nasal-oral) og 5-10% af patienterne med nasale masker [11, 30]. I praksis og på afdelinger, der er trænedede i tilpasning og korrekt valg af masketype, lader disse komplikationer dog til at være langt mere sjældne end det der rapporteres i litteraturen.

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 inspiratorisk tryk, bør nasogastrisk sonde overvejes.

Anbefalinger:

NIV betragtes som den primære behandling til patienter med KOL i exacerbation med hyperkapni ($p\text{CO}_2 > 6,0$) og $\text{pH} < 7,35$ 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 NIV apparatet/respiratoren, samt forslag til justeringer.

Før opstart af NIV bør man, i samråd med patient og/eller pårørende, have afklaret:

- 1) Behandlingsplan hvis NIV behandlingen ikke har effekt: Er patienten kandidat til respiratorbehandling eller skal der overgås til palliativ behandling?
- 2) Er patienten bedre tjent med at overgå til palliation direkte uden respirationsstøtte?

Et forslag til behandlingsalgoritme for start af NIV på sengeafdelinger er vist herunder [2]:

Behandlingsalgoritme for opstart NIV på sengeafdelinger

KOL exacerbation (klinisk vurdering), som ikke er bedret trods 1-2 timers standard KOL behandling og opfylder punkt 1-3:

1. **pH < 7,35**
2. **PaCO₂ > 6,0 kPa**
3. Røntgen af thorax uden pneumothorax (uforsøret) eller hvis kompetencen haves da fokuseret lungeultral lyd uden påvist pneumothorax

Forslag til start-indstillinger:

IPAP:	12 cm H ₂ O (kan øges til max. 30 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%

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

Ved behov for NIV til patienter med pH < 7,25, Glasgow coma scale score (GCS) < 8, hypotension bør overvejes overflytning til intensivt afsnit. Før overflyttelse bør

konsekvensen af dette blotlægges; ved patient uden indikation for intubation, eller intensiv terapi generelt, vil overflyttelse i vid udstrækning være uden konsekvens og bør – afhængigt af lokale forhold – undgås.

Beslutning om opstart af akut NIV skal normalt foretages efter ca. 1-2 timers standardbehandling. Vurderingen kan dog fremskyndes, såfremt patientens tilstand forværres under standardbehandlingen - det centrale er graden af akut hyperkapnisk respiratorisk insufficiens.

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 indicerer NIV-behandling, eller en kombineret respiratorisk/metabolisk acidose. Overordnet vil indikationen for NIV hos en patient som grundet nyresvigt mister sin metaboliske kompensation af en kronisk hyperkapni, være sparsom – medmindre der ventes rapid restitution af nyrefunktionen vil patienten essentielt set være kronisk afhængig af NIV fremadrettet, hvorfor opstart af respiratorisk støtte bør genovervejes.

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.

Der opstartes i S/T modus (står for Spontaneous/Timed og er standardmodus på NIV apparat/respirator) og effekt monitoreres med A-gas og normalisering af pH via CO₂-fald. Hos patienter med svært emfysem er det nødvendige tidalvolumen typisk 150-200% mere end det forventede beregnet ud fra 6-8 ml/kg idealvægt. Det er derfor en fordel ikke kun at se på tidalvolumen, men også på om pH og CO₂ bedres samt om der sker et fald i respirationsfrekvens og bedring i bevidsthed. Ofte kan det være nødvendigt at øge IPAP op til 30 cm H₂O for at opnå effekt.

Monitorering af behandlingseffekt:

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

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 blodgasmåling efter 1 og 4 timer, ved afslutning af NIV samt efter 1 døgn - 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 IPAP 2. Forsøg øget EPAP 3. Hvis muligt, juster triggerfølsomhed 4. Ved høj back-up-frekvens, reducer denne 5. Inspirationstid for lang/kort
Vedvarende hypoksi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Øg FiO₂ 2. Øg EPAP, 1 cm H₂O ad gangen
Stigende PaCO ₂ For lavt minutvolumen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Øg IPAP, 1-2 cm H₂O ad gangen 2. Reducer 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 og såfremt der er indikation for intensiv terapi, 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 syndrome (OHS)

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 akut astmaanfald er fortsat omdiskuteret.

Seneste Cochrane review fra 2012 lavet på basis af 6 RCT fandt favorabel virkning af NIV på parakliniske målinger, men utilstrækkelig evidens på patientrelevante endepunkter (mortalitet, indlæggelsesvarighed og intubationsrater), hvorfor forsigtighed blev tilrådet grundet sparsom evidens [31]. To nye systematiske reviews med metaanalyser fra 2025 fandt tilsvarende ingen effekt på mortalitet, indlæggelsesvarighed eller intubationsrater (inkluderende hhv. 8 og 9 RCT). Punktestimaterne for alle analyserede outcomes favoriserede dog NIV [32, 33]. Overordnet set er evidensen dog fortsat uafklaret for brug af NIV ved akut astmaanfald og bør foregå på intensiv afdeling hvor patienten kan intuberes ved forværring.

Anbefalinger:

--

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

NIV til denne patientgruppe bør foregå på intensiv afdeling hvor der er mulighed for intubation hvis behandlingen ikke har effekt.

4.1b. Kardiogent lungeødem

Brugen af NIV ved kardiogent lungeødem er veletableret og undersøgt i flere RCT. Ved seneste Cochrane-review [16] publiceret i 2019 konkluderedes på basis af 24 RCT, at brug af CPAP eller NIV reducerede mortalitet og intubationsrate i forhold til konventionel iltbehandling – incidensen af AMI var uændret. Effekten af CPAP versus NIV vurderes ligeværdig. Effekten af NIV eller CPAP versus high-flow varmfugtlet iltbehandling ved kardiogent lunge ødem er uafklaret grundet sparsom evidens. En nyere RCT inkluderende forskellige patientpopulationer, herunder 272 patienter med kardiogent lungeødem, fandt reduceret intubationsbehov ved high-flow varmfugtlet iltbehandling sammenlignet med NIV, det begrænsede patientantal taget i betragtning synes effekten dog fortsat uafklaret [34].

Anbefaling:

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

Der er ikke sufficient evidens til at komme med anbefalinger vedrørende brug af NIV versus high-flow varmfugtlet iltbehandling ved kardiogent lungeødem.

4.1c. Pneumoni (inkl. COVID-19)

Brug af NIV hos patienter med bakteriel pneumoni er undersøgt i forskellige subpopulationer med varierende overlap, herunder patienter med non-hyperkapnisk hypoxisk respiratorisk svigt, immunkompromitterede patienter, patienter med samfundserhvervet pneumoni og patienter med KOL og pneumoni.

Når opgjort i systematiske reviews af RCT, ses der varierende grader af positive effekter på især intubationsrater når sammenlignet med konventionel iltterapi ved non-hyperkapnisk hypoxisk respiratorisk svigt. Konklusionerne er dog generelt usikre og baseret på relativt

små forsøgspopulationer [35-38] dette fraset hos immunkompromitterede patienter [36] og patienter med KOL [38].

Før 2020 fandtes få studier der evaluerede anvendelsen af NIV i forbindelse med viral pneumoni, i et review publiceret 2014 fandtes der høj frekvens af behandlingssvigt (~70%) [39]. Med fremkomsten af SARS-CoV-2 og den medfølgende globale pandemi er flere observationelle studier og RCT vedrørende NIV-behandling af patienter med coronavirus disease 2019 (COVID-19) blevet publiceret. I metaanalyser inkluderende både observationelle data og RCT, findes NIV associeret til større grad af behandlingssvigt i form af intubation og overgang til invasiv mekanisk ventilation end high-flow varmfugtet iltbehandling [40-42]. Nyeste metaanalyse på 8 RCT med i alt 2.302 randomiserede patienter, fandt dog ingen forskelle på effekten af hhv. NIV/CPAP, high-flow varmfugtet iltbehandling eller konventionel iltbehandling i et netværk-metaanalytisk set-up [43]. Det største forsøg på området, en RCT der inkluderede 1.273 patienter med COVID-19, allokeret til hhv. high-flow varmfugtet iltbehandling versus konventionel iltbehandling versus CPAP, fandt reduceret intubationsrate med CPAP versus konventionel iltbehandling [44], hvorfor ESICMs guideline for ARDS og hypoxæmisk respirationssvigt foreslår CPAP fremfor konventionel iltbehandling ved akut hypoxisk respirationssvigt på baggrund af COVID-19 [45].

Anbefalinger:

Der er ikke sufficient evidens til at komme med anbefalinger vedrørende brugen af NIV til patienter med pneumoni af bakteriel årsag.

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)

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 2019 [46] analyseredes 4.277 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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 20 \text{ kPa}$) [47].

ESICMs guideline for ARDS og hypoksæmisk respirationssvigt fandt insufficient evidens til at kunne udstede overordnede anbefalinger vedrørende NIV/CPAP versus hhv. konventionel iltbehandling eller high-flow-varmfugtet iltbehandling ved akut hypoxæmisk respiratorisk svigt [45].

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.

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 hypoxisk respiratorisk svigt fandtes reduceret varighed af intensivindlæggelsen og reduceret 28-dages-mortalitet; efter 3 måneder kunne mortalitetsreduktionen dog ikke genfindes [48]. ERS/ATS guideline for NIV ved respiratorisk svigt, foreslår på baggrund af metaanalyse af tilsvarende 5 RCT at NIV

anvendes som tidlig understøttende behandling ved immunkompromitterede patienter med akut respirationssvigt [9].

Et nyere fransk multicenter RCT med 300 inkluderede immunkompromitterede patienter fandt ingen forskel i mortalitet eller intubationsrater mellem varm-fugtet high-flow iltbehandling versus alternerende NIV (mindst 12 timer/dag) og varm-fugtet high-flow iltbehandling [49].

Anbefalinger:

Hos immunkompromitterede patienter med hypoksæmisk respiratorisk svigt, kan NIV eller CPAP bruges som primær respiratorisk støtte frem for konventionel iltbehandling. (Evidens Ib, styrke A).

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 2019 [50] med fokus på profylaktisk postoperativ NIV til cancerpatienter efter pulmonal resektion fandtes ingen signifikant forskel på post-operative komplikationer eller mortalitet – reviewet var dog præget af mindre og heterogene studier.

I et RCT (n=260 KOL-patienter planlagt til lungeresektion) [51] 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 review fra 2020 inkluderende 10 RCT (N=1.011), fandtes at brugen af profylaktisk NIV efter hjertekirurgi reducerede risiko for pulmonale komplikationer, dog kunne intet udledes i forhold til mortalitet. Et nyere RCT fra 2025 med 216 inkluderede hjertekirurgiske patienter, hvor NIV blev appliceret fem dage før operation (i hjemmet) og 5 dage post-operativt, fandt tilsvarende resultater [52].

Et systematisk review med metaanalyse fra 2022 vurderede profylaktisk NIV eller CPAP efter øvre abdominalkirurgi og inkluderede 17 RCT med over 6,108 patienter fandt ingen signifikante effekter af profylaktisk NIV eller CPAP på post-operative respiratoriske komplikationer [53].

I forhold til NIV ved manifest post-operativt respiratorisk svigt, blev der i et større systematisk review fra 2024, der opgjorde effekter af non-invasive respirationsunderstøttende behandlinger (NIV, CPAP og varmfugtet high-flow iltbehandling (HFNC)) til alle postoperative patienter fundet positive effekter af NIV på både intubationsrater og hospitalsmortalitet, når sammenlignet med konventionel iltbehandling. Disse effekter var dog primært båret af forsøg der inkluderede patienter med manifest postoperativt respirationssvigt, samt i mindre grad forsøg hvor NIV blev brugt som profylakse, hos patienter i høj risiko for reintubation [54]. 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 rekommandation for brug heraf [9]. 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 thorax og abdomen 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 syndrome

Obesity hypoventilation syndrome (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 astmaexacerbation, KOL eller hjertesvigt [55].

I 2018 publiceredes 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 succesfuldt NIV-respons. Det ene studie mente, at multiorgansvigt og pneumoni er hovedfaktorer associeret til tidligt behandlingssvigt ved NIV og øget sygehusemortalitet. 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].

Britiske National Institute for Health And Care Excellence (NICE) guidelines fra 2021 vedrørende diagnosticering og behandling af OHS anbefaler NIV til patienter med OHS med akut ventilatorisk svigt, dvs. respiratorisk acidose [57].

American Thoracic Society publicerede en guideline i 2019 vedrørende OHS-patienter og deres behandling, dog ikke med fokus på intensiv terapi [58]. I guidelinen rekommanderes at patienter der udskrives med mistænkt OHS-diagnose bør udskrives med NIV 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:

Hos patienter med akut respiratorisk svigt og respiratorisk acidose på baggrund af dekomensation af obesity hypoventilation syndrome (OHS) anbefales NIV som primær respiratorisk støtte. (Evidens IIa, styrke B). 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 systematisk metaanalyse fra 2021 inkluderedes 28 RCT med i alt 2.066 inkluderede patienter, og fandt reduceret mortalitet og intensivindlæggelsesvarighed, ved non-invasiv respiratoraftrapning, dog primært for patienter med KOL [59]. Dette er konsistent med ERS/ATS guidelines fra 2017 der anbefaler NIV som alternativ til invasiv respiratoraftrapning hos hyperkapniske patienter [9]. Tilsvarende anbefaling blev ikke udstedt for hypoxiske patienter.

Et systematisk review publiceret i 2020 undersøgte tidlig ekstubation til NIV hos udelukkende hypoxiske patienter, idet. studier med >5% KOL-patienter blev ekskluderet [60]. 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 sygehuse mortaliteten.

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 hypoxisk 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 lavrisikopatienter, betinget rekommandation, lav evidensgrad [9]. Lignende rekommandationer valgte ATS og American College of Chest Physicians også at melde ud i 2017 som en stærk rekommandation, men med moderat evidensgrad [61].

Jævnfør en gennemgang af NIV som post-ekstubationsstøtte fra 2018 [62] 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, sekretproblematik, APACHE II >12, svær/forlænget respiratoraftrapning, 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 sammenlignede HFNC med konventionel iltterapi, 15 vurderede NIV mod konventionel iltterapi og 3 sammenlignede 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. Effekten af NIV versus high-flow varmfugtet iltbehandling, i forhold til ekstubationsstøtte fortsat uafklaret, i en metaanalyse fra 2024, udelukkende inkluderende RCT på patienter med KOL (11 RCT, 2.666 patienter), fandtes sammenlignelige resultater mellem de to behandlinger [63], og et nyere RCT fra 2025 med 144 adipøse patienter (BMI >30), fandt tilsvarende [64].

Anbefaling:

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

4.2c. Alternativ til reintubation

I et RCT fra 2002 randomiseredes 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 [65].

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 [66]. 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 forsøg var 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 [67]. 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 respirationssvigt.

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 [68]. 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 RCT fra 2006 der kun inkluderende patienter med kronisk lungesygdom og hyperkapni [69]. Her fandtes at 15 af 20 patienter kunne undgå reintubation herved, denne rescue-NIV var dog ikke en randomiseret intervention hvorfor resultaterne 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

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 intermedieærfsnit.

Flere studier, hvor et dansk studie her refereres, har vist at en overraskende stor del af patienter med DNI-vurdering 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) [70, 71]. 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 enkelt intensivafdeling inkluderende i alt 38 patienter.

Et fransk prospektivt observationelt multicenterstudie 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 [72]. Efter 90 dage var den sygdomsrelaterede livskvalitet ens grupperne imellem.

Der henvises endvidere til kapitlet om palliation nedenfor.

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, 73].

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 iltterapi.⁴⁶ 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 til non-invasiv ventilation

Mekanisk ventilation kan enten være kontrolleret, hvor respiratoren styrer respirationen eller assisteret, hvor respiratoren støtter patientens egen respiration. Det kan også være en kombination af de to modi.

Overtryksventilation kan enten være trykstyret, hvor inspirationstrykket indstilles på respiratoren og det givne volumen vil variere med luftvejsmodstanden. Ventilationen kan også være volumenstyret, hvor tidalvolumen indstilles på respiratoren, og luftvejstrykkene kan variere afhængig af luftvejsmodstanden.

Ved NIV-behandling anvendes ofte trykstyret ventilation i et assisteret/kontrolleret modus. Ventilationsstøtten foregår mellem to tryk – et inspiratorisk tryk (på NIV apparater kaldet I-PAP) og et slutekspiratorisk tryk PEEP (på NIV apparater kaldet E-PAP).

Non invasiv respiratorisk støtte kan på visse indikationer også gives som Continuous

Positive Airway Pressure (CPAP), hvor respiratoren applicerer et konstant positivt tryk i luftvejen, men hvor der ikke gives inspiratorisk støtte.

PEEP medvirker til at undgå alveolær kollaps slutekspiratorisk og mindsker atelektasedannelse og har derfor indflydelse på patientens iltning.

Det anbefales, at behandle lungeprotektivt d.v.s. at det inspiratoriske tryk bør være < 30 cm vand og et tidalvolumen på 4-8 ml/kg idealvægt bør tilstræbes [45]. Ved akut NIV-behandling i intensivafdelinger anvendes ofte de invasive respiratorer, mens man i akutafdelinger og på lungemedicinske afdelinger anvender NIV-apparater.

Da NIV-behandling gives til vågne patienter, er det vigtigt at tilpasse ventilationen til patientens behov.

Det er vigtigt at være opmærksom på patient-respirator dyssynkroni, som er en vigtig årsag til behandlingssvigt [74, 75].

Ved dyssynkroni ses mismatch mellem patientens respiratoriske aktivitet og den mekaniske aktivitet fra respiratoren f.eks. for tidlig eller for sen overgang fra inspiration til expiration i forhold til patientens behov og for høj eller for lav triggersensitivitet. Disse forhold bedres ved at finjustere respiratorindstillingerne. Dyssynkroni kan også skyldes stor lækage ved masken, hvorfor masken naturligvis skal passe patienten, og respiratoren skal kunne kompensere for lækage.

Triggermekanisme

Triggermekanismen kan enten være trykstyret eller flowstyret. Flowstyret triggermekanisme er mere følsom end trykstyret. Ved trykstyret triggerfunktion skal patienten kunne generere et trykfald i systemet på typisk 0,1 til 15 cm vand (oftest indstillet til 5 cm). Ved flowstyret trigger skal patienten kunne skabe et flow på 0,5 til 20 l/min (oftest 5 l/min) for at udløse en ventilation. Triggergrænsen kan reguleres ved dyssynkroni – således kan den øges ved tendens til autotrigning og reduceres, hvis patienten har besvær med at udløse en ventilation [76].

Rise time

Rise time er et udtryk for hvor hurtigt luften leveres til patienten i inspirationen. Rise time angives enten i % af en respirationscyklus tid (fra 0% til 20%) eller i sekunder (0-0.4 sekunder). Standardindstilling for rise time er 0.15 sekunder eller 5%. Hvis rise time er for lang, kan patienten opleve lufthunger ved ikke at få luften leveret hurtigt nok, og hvis rise time er for kort, kan nogle patienter opleve ubehag ved de bratte flowstigninger.

Fugtning

Det er vigtigt at opvarme og fugte luften under NIV-behandling. Udtørring af luftvejen medfører tørt, sejt sekret og dårlig patientkompliance med risiko for behandlingssvigt [9].

Respiratorer

Som anført anvendes de invasive respiratorer oftest til NIV-behandling på intensiv afdeling, mens man udenfor intensiv anvender NIV-apparater. Både respiratorer og NIV-apparater skal kunne kompensere for lækage med et tilstrækkeligt flow. Den invasive respirator skal derfor indstilles i NIV-modus.

På de invasive respiratorer anvendes 2-slange system, hvor eksspirationsluften returneres til maskinen igennem et filter, og på NIV-apparater anvendes 1 slange system, hvor eksspirationsluften udtømmes via masken. Man kan derfor ikke anvende samme maske på invasive respiratorer og NIV-apparater.

Absolutte krav til en non-invasiv respirator

- Trykstyret ventilationsform
- Mulighed for såvel assisteret som assisteret/kontrolleret ventilation.
- EPAP justerbar i intervallet 5–15 cm H₂O
- IPAP justerbar i intervallet 5–25 cm H₂O
- Respirationsfrekvens justerbar i området 5–30/min
- Inspiratorisk flow på minimum 100 liter/min
- Justerbar in- og eksspiratorisk trigger, eller algoritme der modvirker auto-trigning.
- Alarm for lavt inspirationstryk / excessiv luftlækage.

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:



Full face masker der dækker mund og næse (billede bragt med tilladelse fra Intersurgical®)



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

Nasale masker, der kræver at munden holdes lukket, anvendes ikke til akut NIV-behandling, men kan anvendes til hjemme-NIV behandling.

Hjelme benyttes meget sjældent.

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 [77, 78].

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 [79]. 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 oxygenisering. 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 [80], hvilket gør NIV-apparater uegnede 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 [81]. 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 [82]. 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 [83]. Fugtning af inspirationsluften er vist at forbedre patient-compliance ved CPAP [84].

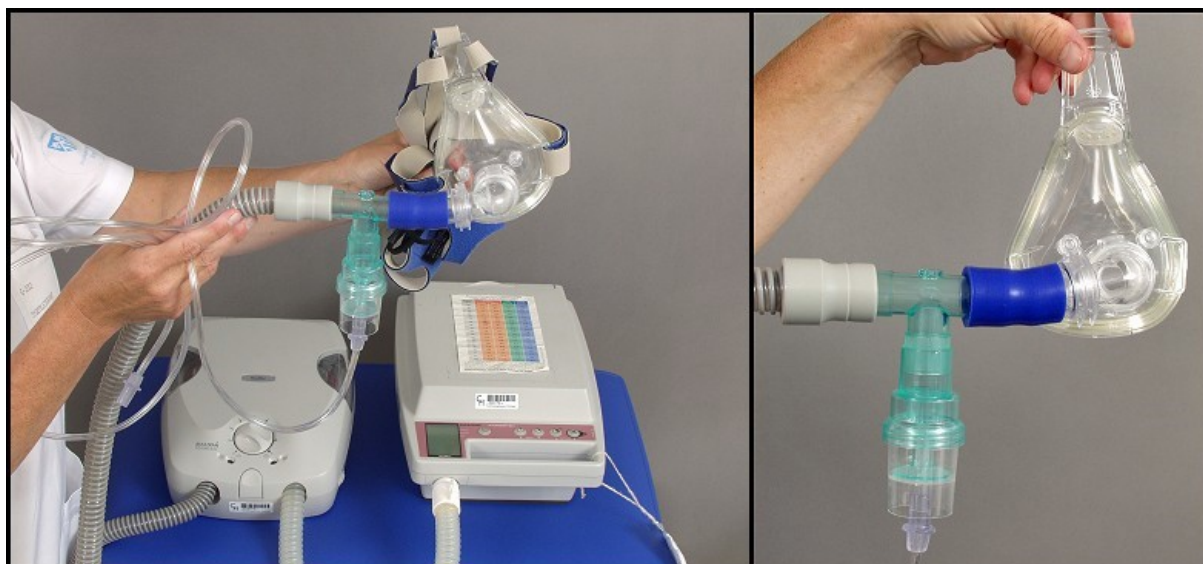
Der findes forskellige teknikker til fugtning. Der anbefales aktive, opvarmede fugtere til NIV-behandling.

6.5. Forstøvere

Inhalation af bronkodilatatorer 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 [85]. Der er små studier der viser at "mesh" forstøver er mere effektive end jet eller ultralydsnebulisatorer ved NIV behandling [86].



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)

7.1. Behandlingsvarighed

Oftest vil den samlede behandlingsvarighed være 1-4 døgn [87-90].

7.2. Udtrækning

Studier vedrørende strategier og modeller for udtrækning af NIV er få og evidensen er derfor lille. Der er overgribende tre måder at afslutte NIV behandling: 1) Gradvis udtrækning i tiden i NIV med længere og længere perioder uden NIV, 2) gradvis reduktion i trykstøtten, og 3) afslut uden udtrækning.

Patienten er klar til at blive vurderet med henblik på udtrækning, når $\text{pH} \geq 7,35$ og patienten er klinisk stabil med respirationsfrekvens < 25 /min [88, 91, 92]. Udtrækning af patienter med $\text{pH} < 7,35$ har vist sig være en prædikator for risiko for behov for at genoptage NIV [93].

Der foreligger mest data vedrørende tidsmæssig udtrækning af NIV til patienter med akut respiratorisk acidose hos KOL-patienter. I et af de tidlige randomiserede NIV-studier anbefalede så meget NIV som muligt det første døgn, herefter 16 timer andet døgn, 12 timer tredje døgn og herefter rutinemæssigt stop for NIV-behandlingen, medmindre patienten fortsat havde behov for respirationsstøtte [94]. Dette er fortsat grundlag for meget af den daglige kliniske praksis.

To deskriptive studier af udtræknings-protokoller fra hhv. Portugal og Italien bruger begge gradvis udtrækning af NIV i løbet af dagen over 3 dage [89, 90]. Protokollerne er forskellige vedrørende fordeling og længde for NIV-pauserne i løbet af dagen, men med gradvis øgning af pauser over 3 dage, med seponering af den natlige NIV til sidst. Udtrækning sker med løbende kontrol af a-punktur særlig mhp. pH, monitorering af SpO_2 , samt klinisk vurdering, særlig af respirationsfrekvensen.

To randomiserede studier har sammenlignet tidsmæssig udtrækning med afslut uden udtrækning. Det ene er et lille kinesisk pilotstudie, som ikke fandt en forskel i udtrækning ved tidsmæssig udtrækning over 3 dage (16, 12, 8 og 0 timers NIV-varighed) og abrupt afslutning [95]. Det større spanske studie inkluderede patienter, som efter en nat med NIV havde en $\text{pH} \geq 7,35$ og som fortsat var klinisk stabile uden fald i pH efter 4 timers NIV-pause. De fandt heller ingen forskel i outcome mellem de patienter som stoppede NIV umiddelbart og de patienter som fortsatte med NIV i yderligere 3 nætter [10]. Derudover har et mindre indisk studie sammenlignet de tre modeller for udtrækning hos KOL-patienter og fandt ingen forskel på de tre grupper [96].

Et mindre kinesisk studie har undersøgt effekten af udtræning af NIV ved en protokol (tidsmæssig udtræning) sammenlignet med udtræning baseret på klinisk vurdering [97]. De fandt, at brug af protokol kunne afkorte behandlingsvarigheden i NIV.

Ovenstående og klinisk erfaring er kommet frem til følgende plan for et akut NIV forløb [2, 88]:

- Det første døgn af behandlingen bør patienten være så meget som muligt på NIV, dog med mulighed for pauser til fysioterapi, medicinindgift og måltider
- Når patienten er stabil og pH er normaliseret, kan pauserne forlænges i dagtid med kontrol af arteriepunktur i pauser. Hvis pH forbliver > 7,35 kan man nøjes med NIV til natten.
- Når dagtid klares uden NIV og pH er normal om aftenen kan der forsøges helt ophør NIV.
- Døgnet efter ophørt natlig NIV skal der tages flere a-gasser til at sikre pt klarer sig uden NIV.

High-flow nasal cannula (HFNC) kan bruges som supplement i NIV-pauser, som respirationsstøtte, men evidensen er fortsat lav [98-100].

Anbefalinger:

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

Kapitel 8. Dimensionering af NIV-service og økonomi

8.1. Dimensionering af NIV-service

Dansk register for Kronisk obstruktiv lungesygdoms (drKOL) årsrapport har de seneste mange år haft som indikatormål, at NIV bør bruges i 10-25% af de akutte indlæggelser med

KOL-exacerbation [5]. Ud af de cirka 20.000 indlæggelser med KOL årligt blev NIV i 2023 brugt hos 16% af patienterne. Tallet er dog helt afhængigt af, hvem man vurderer får gavn af NIV-behandling, og hvem man vurderer er for kronisk dårlige til at tilbydes NIV. Et dansk studie har vist, at meget svært kronisk syge KOL-patienter også kan komme godt igennem NIV-behandling [71]. Desuden har det i flere år været tydeligt, at hospitaler, der kun tilbyder NIV på intensiv afdeling, har meget lavere andel af akutte KOL-patienter, der kommer i NIV-behandling. Vi vurderer, at tallet bør ligge omkring middel for indikatormålet på 17%. Ud fra 17% af cirka 20.000 akutte KOL-indlæggelser årligt giver det 3.400 NIV-behandlinger med en gennemsnitlig varighed på 4 dage, hvilket i alt giver 13.600 dage. Disse er ikke jævnt fordelt over året, da hovedparten af KOL-relaterede indlæggelser er i efterår og vinter [101, 102].

Et hospital med et befolkningsgrundlag på 250.000 indbyggere vil have ca. 1000 indlæggelser årligt grundet KOL i exacerbation [103, 104] og af disse vil mindst 170 af patienterne have behov for NIV-behandling i gennemsnit i 4 dage jævnfør ovenstående. De fleste indlæggelser med KOL exacerbation sker i månederne oktober til marts og skønnes til at udgøre 75%.

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.

Ud fra en Cochrane-analyse er number needed to treat (NNT) 5 for at undgå en intubation i randomiserede studier af NIV-behandling på sengeafsnit sammenlignet med standardbehandling uden NIV-behandling [11]. Ifølge DRG-værdier er NIV-behandling på sengeafsnit af DRG-værdi ca. 63.200 kr. sammenlignet med DRG respiratorbehandling 101.700 kr. [105].

Anbefalinger:

Et hospital med et befolkningsgrundlag på 250.000 personer og 1000 indlæggelser med KOL i exacerbation årligt vil typisk skulle gennemføre mindst 170 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).

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 og som altid patienter hvor vi ikke kender deres indstilling til livsforlængende behandling.

I Danmark er det lægen, der har ansvaret for 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 gjort i rolig fase, i forbindelse med den akutte situation. Det gøres ud fra anamnese omkring grundsygdommens sværhedsgrad herunder dagligt funktionsniveau, eventuel komorbiditet, grad af forventet reversibilitet i den akutte situation samt patientens ønsker. Patienter både skal og vil så vidt muligt inddrages i diskussionen om livsforlængende behandling [106], men patienternes holdning til livsforlængende behandling kendes sjældent når man står over for beslutningen på intensive afdelinger [107]. Når NIV opstartes ved akut respiratorisk svigt, bør det som minimum altid afklares, om NIV udgør behandlingsloftet, eller om man ved behandlingssvigt skal tilbyde invasiv ventilation. Patienten skal inddrages og informeres om beslutningen hvis muligt, og denne skal 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 [108]. Overlevelsen til udskrivelse var 56%, 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 [70]. 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. Altså 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 at forudsige i den akutte situation [109].

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 er ved senere indlæggelse ikke juridisk gældende (Sundhedsloven, afsnit III).

Anbefalinger:

Når og hvis en patient har overlevet en behandling med NIV, bør der ved udskrivelse 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. Hjemme-NIV (Long Term NIV)

Kronisk hyperkapni forekommer oftest først hos patienter med fremskreden kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL) [110]. Kronisk hypoventilation og hyperkapni er en uafhængig negativ prognostisk faktor hos patienter med KOL [111], hvorfor behandlingsstrategier bør fokusere på håndtering af dette. Formålet med NIV er at aflaste respirationsmuskulaturen og normalisere CO₂-følsomheden i det centrale respirationscenter [112].

Flere studier dokumenterer, at hjemme-NIV kan forbedre mortalitet og livskvalitet hos KOL-patienter med kronisk hyperkapni. To centrale RCT-studier, Köhnlein et al. (2014) [113] og Murphy et al. (2017) [114], viste effekt, når behandlingen var målrettet PaCO₂-reduktion. Patienterne her havde udtalt hyperkapni (PaCO₂ \geq 7 kPa), højere behandlingstryk og længere behandlingstid end i tidligere forsøg [115-117]. Klinisk erfaring peger på, at nogle patienter allerede ved indlæggelsen har kronisk respirationssvigt og kan have gavn af opstart med hjemme-NIV under den akutte fase.

Behandlingen kræver motiverede patienter med evne til at håndtere udstyret hjemme og bør iværksættes via fælles beslutningstagning med oplysning om prognose, effekt og bivirkninger [118]. NIV-behandlingen er oftest livslang og prognosen generelt er dårlig [119], hvorfor det anbefales at indlede samtaler om avanceret care planning (ACP) allerede ved behandlingsstart [120].

Jansson et al. har identificeret to fænotyper af KOL med forskellig prognose [121], hvor den "respiratoriske KOL" (svær obstruktion, lav/normal BMI og få komorbiditeter) har væsentligt dårligere femårsoverlevelse på 22 % sammenlignet med den "systemiske KOL" (adipositas, moderat obstruktion og hyppige kardiometaboliske komorbiditeter) på 47 % (p=0,001) trods hjemme-NIV.

Traditionelt initieres NIV under indlæggelse [113, 122, 123], men kortere forløb med ambulant og telemedicinsk opfølgning er effektive alternativer [124] [125]. Titration baseres på PaCO₂-reduktion og kan tilpasses over tid [123, 126]. Ambulant kontrol kan baseres på arterielle blodgasser kombineret med NIV-data, men polysomnografi under indlæggelse kan i særlige tilfælde benyttes til optimering af behandling [127].

Patienter rapporterer bedre søvn, energiniveau og sygdomsstabilitet. Udfordringer ved opstart, fx maskeubehag eller bivirkninger, bør håndteres hurtigt for at undgå behandlingsophør. Individuel oplæring og støtte fra både sygehus og kommune øger compliance.

Guidelines fra American Thoracic Society (ATS) [128], European Respiratory Society (ERS) [129] og Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS) anbefaler hjemme-NIV til KOL-patienter med stabil kronisk hyperkapni. I 2024 udgav Behandlingsrådet en større analyse om

hjemme-NIV og analysen anbefaler behandling som supplement til standardterapi hos patienter med KOL med én af følgende indikationer [130]:

Indikationer for hjemme-NIV:

- Persisterende PaCO₂ \geq 7 kPa \geq 2 uger efter forværring
- \geq 3 NIV-krævende forværringer seneste år
- Behov for fortsat NIV efter akut forværring (NIV som ikke kan aftrappes)

Anbefalinger:

Hjemme-NIV anbefales til patienter med KOL og stabil kronisk hyperkapni
(Evidensniveau Ib, styrke A)

Patienter der er kandidater til hjemme-NIV bør konfereres med lungemedicinsk læge eller henvises til lungemedicinsk afdeling.

Kapitel 11. Medicinsk behandling af exacerbation af KOL

11.1. Definition

En exacerbation i KOL defineres som en akut forværring i patientens respiratoriske symptomer; åndenød og/eller hoste med ekspektorering, som er ud over den normale daglige variation, med varighed < 14 dage [131].

I Danmark bliver mere end 10.000 patienter indlagt årligt med KOL i exacerbation, og af disse bliver 15% genindlagt indenfor 30 dage, samtidig som 30-dages mortaliteten er 16% [132]. Antallet af patienter som behandles for exacerbation i primær sektor er ukendt.

KOL i exacerbation er oftest betinget af bakteriel eller viral infektion, men herudover kan partikelforurening, tobaksrøg (aktiv/passiv), være udløsende faktorer. Det udløser en akut inflammation lokalt som udvikler sig systemisk. I luftvejene fremkalder inflammationen bronkokonstriktion, ødem i mucosa og hypersekretion. Dette fører ofte til nedsat ekspiratorisk flow hvilket kan medføre dynamisk hyperinflation og V/Q-mismatch. Dette kan resultere i respirationsinsufficiens af både type 1 og type 2.

Kardinalsymptomet på exacerbation er forværring i dyspnø, ofte i kombination med øget sputum (purulens og volumen) samt forværring af hoste, og pibende eller hvæsende vejrtrækning.

Da symptomer på KOL i exacerbation er uspecifikke, skal der i udredning altid udelukkes differentialdiagnoser som eks. pneumoni, arytmie, lungeemboli, hjerteinsufficiens, akut koronar syndrom, pneumothorax, metabolisk acidose eller angst.

11.2. Inddeling

Exacerbation af KOL kan 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

Til sværhedsgraden af exacerbationen hos indlagte patienter kan kriterier fra 'ROME proposal' bruges [131]:

- **Mild:** Dyspnø VAS < 5. Respirationsfrekvens < 24. Hjerterefrekvens < 95. Hvile SaO₂ ≥ 92% uden ilttilskud eller på patientens vanlige LTOT. CRP < 10 mg/L
- **Moderat (mindst tre ud af fem):** Dyspnø VAS ≥ 5. Respirationsfrekvens ≥ 24,

Hjertefrekvens ≥ 95 . Hvile $\text{SaO}_2 < 92\%$ uden ilttilskud eller på patientens vanlige LTOT. CRP ≥ 10 mg/L. Hvis arteriepunktur er foretaget: hypoksi; $\text{PaO}_2 \leq 8$ kPa og/eller hyperkapni; $\text{PaCO}_2 > 6$ kPa men uden acidose.

- **Svær:** Dyspnø, respirationsfrekvens, hjertefrekvens, SaO_2 og CRP som ved moderat. Arteriepunktur viser nyopstået/forværring af hyperkapni og acidose; $\text{PaCO}_2 > 6$ kPa og $\text{pH} < 7.35$. Titration af ilt til SpO_2 88-92 % [133, 134].

11.3. Behandling

11.3a. Iltbehandling

Ilttilskud er hjørnestenen i den akutte behandling af KOL i exacerbation. Nogle KOL-patienter er i øget risiko for at udvikle hyperkapnisk respirationsinsufficiens ved tilførsel af høje iltkoncentrationer. Der anbefales:

- Titration af ilt til SpO_2 88-92%
- Opfølgende arteriel blodgas 30-60 minutter efter påbegyndt iltbehandling og løbende titration for tidligt erkendelse af behov for akut NIV
- Administrationsform af ilt afhænger af flowbehov

Ilttilskud på op til 4 l/min kan gives over dobbeltløbet nasalkateter. Ved iltbehov > 4 l/min gives ilt enten på venturi-maske eller via High-flow nasal cannula (HFNC).

Ved behandling > 6 timer og iltbehov med flow > 4 l/min bør der tilføres fugter via HFNC. HFNC fugter og opvarmer luften og leverer øget flow (15-60 L/min). Det øgede flow i de konduktive luftveje resulterer i et positivt end-ekspiratorisk tryk (PEEP) som kan nedsætte patientens respiratoriske arbejde og hypoksi sammenlignet med tørret ilt [135-138]. Dead-space mindskes, den alveolære ventilation øges og det respiratoriske arbejde nedsættes.

Ved hyperkapnisk respiratorisk acidose anbefales ikke HFNC, men modaliteten kan bruges hvis patienten ikke kan samarbejde eller tolerer NIV.

11.3b. Bronkodilatatorer

Til indlagte patienter anbefales hurtigvirkende inhaleret beta-2-agonist (SABA) evt. i kombination korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA). Trods manglende evidens er kombinationen af SABA/SAMA via nebulisator den mest anvendte bronkodilaterende behandling ved akutte exacerbationer i hospitalsregi. Der er ingen evidens for at nebulisering er bedre end patientens egen hurtigvirkende inhalations-device. Ved bronkodilaterende nebulisering anbefales, at den drives på atmosfærisk luft og ikke ilt, for at nedsætte den potentielle risiko for stigende kuldioxid [9].

Det anbefales at fortsætte patientens vanlige dosis langtidsvirkende inhalationsmedicin (LABA/LAMA \pm inhaleret kortikosteroid).

Forslag til dosering:

- Salbutamol spray 0,1 mg/dosis/Salbutamol inh. væske 2,5 mg/dosis. Eventuelt i kombination med Ipratropium spray 20 µg/dosis/Ipratropium inhalationsvæske 0,5 mg/dosis. I akut fase (1. time) gives inhalation hver 15.-20. min
- Ved evaluering efter 1 time: Ved behandlingseffekt kan frekvensen justeres til 4-6 gange i døgnet.

11.3c. Kortikosteroidbehandling

Systemiske glukokortikosteroider til KOL i exacerbation, nedsætter symptomer på kort sigt, forbedrer midlertidigt FEV1, reducerer indlæggelsestiden og re-exacerbationer indenfor de første måneder [139-141]. Der er ingen effekt på overlevelse eller risikoen for indlæggelse på intensiv afdeling. Der findes tre ligestillede behandlingsmodaliteter for behandling med kortikosteroid til patienter med KOL i exacerbation:

1. Fast dosis Prednisolon: behandling med Prednisolon i en dosering på 37,5 mg dagligt i 5 dage. Så frem der er behov for alternativ administration kan Solumedrol 40 mg i.v. gives første dag, særlig hos patienter som ikke kan indtage tabletter. Peroral og intravenøs administration af medicinen er lige effektivt [142].
2. Behandling baseret på eosinofilniveau: Evidens peger på at blod-eosinofil-tal ≥ 300 celler/ μ l / 0,3 mia/L prædikerer effekten af kortikosteroid. Eosinofilstyret behandling har vist at reducere den akkumulerede Prednisolon-dosis uden risiko for behandlingssvigt eller død hos patienter med KOL i exacerbation. Hos indlagte patienter gives dag 1 gives 40 mg Solumedrol, efterfølgende dage gives kun Prednisolon såfremt blod-eosinofil-tal ≥ 300 celler/ μ l / 0,3 mia/L [143, 144].
3. Hydrocortisol: Har sammenlignelig effekt som Prednisolon. Anbefalet dosering: 50 mg x 4 eller 200 mg i døgnet som kontinuerlig infusion.

11.3d. Antibiotisk behandling

Der foreligger ikke evidens for effekt af antibiotisk behandling, medmindre der samtidig er pneumoni eller kliniske tegn på infektion. I et Cochrane-review fra 2018 findes størst effekt af antibiotika hos indlagte patienter frem for ambulante patienter [145]. I særdeleshed har de intensive patienter mindre risiko for behandlingssvigt og reduceret mortalitet hvis de behandles med antibiotika.

Der er indikation for antibiotisk behandling hos følgende patienter [2, 146]:

1. Patienter med KOL i exacerbation og ≥ 2 af 3 kardinalsymptomer:
 - i. Øget åndenød
 - ii. Øget ekspektoratmængde/-viskositet
 - iii. Øget purluens af ekspektorat
2. Patienter som modtager respiratorisk støtte; NIV eller invasiv ventilation

3. Patienter med CRP > 50 mg/l

For valg af antibiotika samt dosering henvises der til Dansk Lungemedicinsk Selskabs (DLS) retningslinje "Kronisk obstruktiv lungesygdom – akut exacerbation og Non-Invasive Ventilation (NIV)" [2] samt DLS og Dansk Infektionsmedicinsk selskabs (DSI) nationale retningslinje for pneumoni "Retningslinjer for håndtering af voksne patienter indlagt med pneumoni" [147]. Behandlingsvarighed vil oftest være 5 dage men kan forlænges ved langsomt klinisk respons på behandlingen [148].

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 lungesyntomer, du kender fra hverdagen. Dette kan f.eks. være tilfældet i forbindelse med infektioner i luftvejene, hvor betændelsestilstanden gør vejrtrækningen 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 vejrtrækningen være så stort, at vejrtræknings-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 vejrtrækningsarbejdet og du vil føle at din vejrtrækning bliver nemmere. Under behandlingen holdes masken på plads af nogle remme henover hovedet og bag om 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.

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 ekspiratorisk 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

HFNC: High Flow Nasal Cannula (også kaldet high flow iltbehandling)

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

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: Spontant Timed modus

VAPS: Volume Assured Pressure Support

Referencer

1. Agustí, A., et al., *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2023. **207**(7): p. 819-819.
2. Sivapalan, P., et al., *Kronisk obstruktiv lungesygdrom – akut eksacerbation og Non-Invasiv Ventilation (NIV) - Dansk Lungemedicinsk Selskab*. 2024.
3. Lange, P., et al., *Danish Register of chronic obstructive pulmonary disease*. Clinical epidemiology, 2016. **8**: p. 673-678.
4. *Dansk register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdrom-DrKOL*. 2025.
5. *Dansk register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdrom-DrKOL*. 2023.
6. Hill, N.S., et al., *Noninvasive ventilation in acute respiratory failure*, in *Critical Care Medicine*. 2007, Crit Care Med. p. 2402-2407.
7. Garpestad, E., J. Brennan, and N.S. Hill, *Noninvasive ventilation for critical care*. Chest, 2007. **132**(2): p. 711-720.
8. Masa, J.F., et al., *Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units: Precision medicine in intermediate care units*. BMC Pulmonary Medicine, 2016. **16**(1).
9. Rochweg, B., et al., *Official ERS/ATS clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure*, in *European Respiratory Journal*. 2017, European Respiratory Society.
10. Hill, N.S., et al., *Noninvasive ventilatory support for acute hypercapnic respiratory failure*. Respiratory Care, 2019. **64**(6): p. 647-657.
11. Osadnik, C.R., et al., *Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*, in *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017, John Wiley and Sons Ltd.
12. Plant, P.K., J.L. Owen, and M.W. Elliott, *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**(9219): p. 1931-1935.
13. Nava, S. and N. Hill, *Non-invasive ventilation in acute respiratory failure*, in *The Lancet*. 2009, Lancet. p. 250-259.
14. Conti, G., et al., *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 medicine, 2002. **28**(12): p. 1701-1707.
15. Moritz, F., et al., *Continuous Positive Airway Pressure Versus Bilevel Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema: A Randomized Multicenter Trial*. Annals of Emergency Medicine, 2007. **50**(6).
16. Berbenetz, N., et al., *Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema*. 2019, John Wiley and Sons Ltd.
17. Hilbert, G., et al., *Noninvasive Ventilation in Immunosuppressed Patients with Pulmonary Infiltrates, Fever, and Acute Respiratory Failure*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(7): p. 481-487.

18. Huang, H.B., et al., *Use of noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis*. Critical care (London, England), 2017. **21**(1).
19. Carrillo, A., et al., *Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2012. **186**(12): p. 1279-1285.
20. Ferrer, M., et al., *Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial*. The Lancet, 2009. **374**(9695): p. 1082-1088.
21. Keenan, S.P., et al., *Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting*, in CMAJ. 2011, Canadian Medical Association.
22. Sang, L., et al., *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*. Journal of thoracic disease, 2020. **12**(7): p. 3725-3736.
23. Burns, K.E.A., et al., *Noninvasive positive pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure*, in Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010, John Wiley & Sons, Ltd.
24. Yeung, J., et al., *Non-invasive ventilation as a strategy for weaning from invasive mechanical ventilation: a systematic review and Bayesian meta-analysis*. Intensive care medicine, 2018. **44**(12): p. 2192-2204.
25. Nava, S., et al., *Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial*. The Lancet.Oncology, 2013. **14**(3): p. 219-227.
26. Schettino, G., N. Altobelli, and R.M. Kacmarek, *Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select "do-not-intubate" patients*. Critical Care Medicine, 2005. **33**(9): p. 1976-1982.
27. Roberts, C.M., et al., *Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease: Management of acute type 2 respiratory failure*. Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London, 2008. **8**(5): p. 517-521.
28. Khilnani, G.C., et al., *Non-invasive ventilation for acute exacerbation of COPD with very high PaCO₂: A randomized controlled trial*. Lung India, 2010. **27**(3): p. 125-130.
29. Baudouin, S., et al., *Non-invasive ventilation in acute respiratory failure*. Thorax, 2002. **57**(3): p. 192-211.
30. Schallom, M., et al., *Pressure ulcer incidence in patients wearing nasal-oral versus full-face noninvasive ventilation masks*. American Journal of Critical Care, 2015. **24**(4): p. 349-356.
31. Lim, W.J., et al., *Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma*. The Cochrane database of systematic reviews, 2012. **12**: p. CD004360-CD004360.
32. Homer-Bouthiette, C. and K.C. Wilson, *Noninvasive Ventilation in Acute Asthma Exacerbations: A Systematic Review*. Annals of the American Thoracic Society, 2025. **22**(5): p. 776-784.
33. La Via, L., et al., *The use of noninvasive positive pressure ventilation for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis*. Expert review of respiratory medicine, 2025. **19**(2): p. 165-173.

34. Maia, I.S., et al., *High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Ventilation in Patients With Acute Respiratory Failure: The RENOVATE Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2025. **333**(10): p. 875-890.
35. Xu, X.P., et al., *Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Critical Care Medicine, 2017. **45**(7): p. e727-e733.
36. David-João, P.G., et al., *Noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis*. Journal of critical care, 2019. **49**: p. 84-91.
37. Klefti, G. and A.T. Hill, *The benefits of non-invasive ventilation for Community-Acquired Pneumonia: A meta-analysis*. QJM : monthly journal of the Association of Physicians, 2020.
38. Ruzsics, I., et al., *Noninvasive ventilation improves the outcome in patients with pneumonia-associated respiratory failure: Systematic review and meta-analysis*. Journal of infection and public health, 2022. **15**(3): p. 349-359.
39. Esquinas, A.M., P. Groff, and R. Cosentini, *Noninvasive ventilation in the emergency department: Are protocols the key?* European Journal of Emergency Medicine, 2014. **21**(3): p. 240-240.
40. He, Y., et al., *High-flow nasal cannula versus noninvasive ventilation in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Therapeutic advances in respiratory disease, 2022. **16**: p. 17534666221087847-17534666221087847.
41. Peng, Y., et al., *Comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis*. Therapeutic advances in respiratory disease, 2022. **16**: p. 17534666221113663-17534666221113663.
42. Glenardi, G., et al., *Comparison of high-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis*. Acute and critical care, 2022. **37**(1): p. 71-83.
43. Pisciotta, W., et al., *High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in COVID-19 respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials*. Br J Anaesth, 2024. **132**(5): p. 936-944.
44. Perkins, G.D., et al., *Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2022. **327**(6): p. 546-558.
45. Grasselli, G., et al., *ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies*. Intensive care medicine, 2023. **49**(7): p. 727-759.
46. Taha, A., et al., *Outcomes of Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome and Their Predictors: A National Cohort*. Critical care research and practice, 2019. **2019**: p. 8106145-8106145.
47. Bellani, G., et al., *Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **195**(1): p. 67-77.
48. Huang, H.B., et al., *Use of noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis*. Critical Care (London, England), 2017. **21**(1): p. 4-9.

49. Coudroy, R., et al., *High-flow nasal oxygen alone or alternating with non-invasive ventilation in critically ill immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomised controlled trial*. *The Lancet. Respiratory medicine*, 2022. **10**(7): p. 641-649.
50. Torres, M.F., et al., *Non-invasive positive pressure ventilation for prevention of complications after pulmonary resection in lung cancer patients*. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2019. **3**(3): p. CD010355-CD010355.
51. Lorut, C., et al., *Early postoperative prophylactic noninvasive ventilation after major lung resection in COPD patients: a randomized controlled trial*. *Intensive care medicine*, 2014. **40**(2): p. 220-227.
52. Goret, M., et al., *Impact of Noninvasive Ventilation Before and After Cardiac Surgery for Preventing Cardiac and Pulmonary Complications: A Clinical Randomized Trial*. *Chest*, 2025. **167**(6): p. 1727-1736.
53. Lockstone, J., et al., *Prophylactic Postoperative Noninvasive Ventilation in Adults Undergoing Upper Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Critical care medicine*, 2022. **50**(10): p. 1522-1532.
54. Pettenuzzo, T., et al., *Effects of non-invasive respiratory support in post-operative patients: a systematic review and network meta-analysis*. *Critical care (London, England)*, 2024. **28**(1): p. 152-152.
55. Nicolini, A., et al., *Non-invasive ventilation in acute respiratory failure of patients with obesity hypoventilation syndrome*. *Minerva medica*, 2018. **109**(6 Suppl 1): p. 1-5.
56. Lemyze, M., et al., *Determinants of noninvasive ventilation success or failure in morbidly obese patients in acute respiratory failure*. *PloS one*, 2014. **9**(5): p. e97563-e97563.
57. Guideline, N., *Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and obesity hypoventilation syndrome in over 16s*. No. 202 ed. 2021, London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
58. Mokhlesi, B., et al., *Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2019. **200**(3): p. e6-e24.
59. Burns, K.E.A., et al., *Non-invasive ventilation versus invasive weaning in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis*. *Thorax*, 2021.
60. Shan, M., et al., *Noninvasive Ventilation as a Weaning Strategy in Subjects with Acute Hypoxemic Respiratory Failure*. *Respiratory care*, 2020. **65**(10): p. 1574-1584.
61. Ouellette, D.R., et al., *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**(1): p. 166-180.
62. Maggiore, S.M., et al., *Ventilatory support after extubation in critically ill patients*. *The Lancet. Respiratory medicine*, 2018. **6**(12): p. 948-962.
63. Al Nufaiei, Z.F. and R.M. Al Zhranei, *High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy versus Non-Invasive Ventilation in patients at very high risk for extubating failure: A systematic review of randomized controlled trials*. *PloS one*, 2024. **19**(4): p. e0299693-e0299693.
64. Hernández, G., et al., *Humidified Noninvasive Ventilation versus High-Flow Therapy to Prevent Reintubation in Patients with Obesity: A Randomized Clinical Trial*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2025. **211**(2): p. 222-229.

65. Keenan, S.P., et al., *Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2002. **287**(24): p. 3238-3244.
66. Esteban, A., et al., *Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation*. *The New England journal of medicine*, 2004. **350**(24): p. 2452-2460.
67. García-Delgado, M., et al., *Postoperative respiratory failure after cardiac surgery: use of noninvasive ventilation*. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 2012. **26**(3): p. 443-447.
68. Vargas, F., et al., *Intermittent noninvasive ventilation after extubation in patients with chronic respiratory disorders: a multicenter randomized controlled trial (VHYPER)*. *Intensive care medicine*, 2017. **43**(11): p. 1626-1636.
69. Ferrer, M., et al., *Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2006. **173**(2): p. 164-170.
70. Bulow, H.H., et al., *Non-invasive ventilation in do-not-intubate patients: five-year follow-up on a two-year prospective, consecutive cohort study*. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2009. **53**(9): p. 1153-1157.
71. Hedsund, C., et al., *NIV for acute respiratory failure in COPD: high in-hospital mortality is determined by patient selection*. *European clinical respiratory journal*, 2019. **6**(1): p. 1571332 , pmid = 30728926.
72. Azoulay, E., et al., *Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation*. *Intensive care medicine*, 2013. **39**(2): p. 292-301.
73. Hui, D., et al., *High-flow oxygen and bilevel positive airway pressure for persistent dyspnea in patients with advanced cancer: a phase II randomized trial*. *Journal of pain and symptom management*, 2013. **46**(4): p. 463-473.
74. Longhini, F., et al., *Monitoring the patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation*. *Front Med (Lausanne)*, 2022. **9**: p. 1119924.
75. Vignaux, L., et al., *Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study*. *Intensive Care Med*, 2009. **35**(5): p. 840-6.
76. Al Otair, H.A. and A.S. BaHammam, *Ventilator- and interface-related factors influencing patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation*. *Ann Thorac Med*, 2020. **15**(1): p. 1-8.
77. Nava, S., P. Navalesi, and C. Gregoret, *Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation*. *Respir Care*, 2009. **54**(1): p. 71-84.
78. Bello, G.a., *Noninvasive ventilation: practical advice*. *Current opinion in critical care*, 2013. **19**(1): p. 1--8 , pmid = 23235541.
79. Navalesi, P., et al., *Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure*. *Critical care medicine*, 2000. **28**(6): p. 1785--1790 , pmid = 10890620.
80. Thys, F., et al., *Determinants of Fi,O2 with oxygen supplementation during noninvasive two-level positive pressure ventilation*. *The European respiratory journal*, 2002. **19**(4): p. 653--657 , pmid = 11998994.
81. Ballard, S.T. and S.K. Inglis, *Liquid secretion properties of airway submucosal glands*. *The Journal of Physiology*, 2003. **556**(Pt 1): p. 1 , pmid = 14660706.
82. *Humidification during mechanical ventilation in the adult patient*. *BioMed research international*, 2014. **2014**.

83. Cerpa, F., et al., *Humidification on Ventilated Patients: Heated Humidifications or Heat and Moisture Exchangers?* The Open Respiratory Medicine Journal, 2015. **9**(1): p. 104 , pmid = 26312102.
84. Wood, K.E., A.L. Flaten, and W.J. Backes, *Inspissated secretions: A life-threatening complication of prolonged noninvasive ventilation.* Respiratory care, 2000. **45**(5): p. 491--493 , pmid = 10813225.
85. Michotte, J.B., et al., *In vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation: analysis of inhaled and lost doses.* Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery, 2014. **27**(6): p. 430--440 , pmid = 24517084.
86. Galindo-Filho, V.C., et al., *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.* Respiratory Medicine, 2019. **153**: p. 60--67 , pmid = 31170543.
87. Nava, S., P. Navalesi, and G. Conti, *Time of non-invasive ventilation.* Intensive care medicine, 2006. **32**(3): p. 361--370.
88. Davidson, A.C., et al., *BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults.* Thorax, 2016. **71 Suppl 2**: p. ii1--ii35 , pmid = 26976648.
89. Damas, C., et al., *Weaning from non-invasive positive pressure ventilation: experience with progressive periods of withdraw.* Revista portuguesa de pneumologia, 2008. **14**(1): p. 49--53.
90. Favero, P. and A.a. Stainer, *Noninvasive ventilation weaning in acute hypercapnic respiratory failure due to COPD exacerbation: A real-life observational study.* Canadian Respiratory Journal, 2019. **2019**.
91. Zimnoch, M., et al., *Non-Invasive Ventilation: When, Where, How to Start, and How to Stop.* Journal of Clinical Medicine 2025, Vol. 14, Page 5033, 2025. **14**(14): p. 5033.
92. *How do I wean a patient with acute hypercapnic respiratory failure from noninvasive ventilation?* Pulmonology, 2023. **29**(2): p. 144--150 , pmid = 36137890.
93. *Predictors of noninvasive mechanical ventilation weaning failure in the emergency department.* Emergencias, 2021. **33**: p. 9--14.
94. Plant, P.K., J.L. Owen, and M.W. Elliott, *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**(9219): p. 1931--1935 , pmid = 10859037.
95. Lun, C.T., et al., *A pilot randomized study comparing two methods of non-invasive ventilation withdrawal after acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease.* Respirology, 2013. **18**(5): p. 814--819 , pmid = 23490403.
96. Venkatnarayan, K., et al., *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**(1): p. 3--7 , pmid = 31898613.
97. Duan, J., et al., *Protocol-directed versus physician-directed weaning from noninvasive ventilation: the impact in chronic obstructive pulmonary disease patients.* The journal of trauma and acute care surgery, 2012. **72**(5): p. 1271--1275.

98. Spoletini, G., et al., *High-flow nasal therapy vs standard oxygen during breaks off noninvasive ventilation for acute respiratory failure: A pilot randomized controlled trial*. Journal of Critical Care, 2018. **48**: p. 418--425 , pmid = 30321833.
99. Longhini, F., et al., *High-Flow Oxygen Therapy after Noninvasive Ventilation Interruption in Patients Recovering from Hypercapnic Acute Respiratory Failure*. Critical Care Medicine, 2019. **47**(6): p. E506--E511 , pmid = 30882477.
100. Oczkowski, S., et al., *ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure*. European Respiratory Journal, 2022. **59**(4): p. 12 , pmid = 34649974.
101. Plant, P.K., J.L. Owen, and M.W. Elliott, *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**(7): p. 550--554 , pmid = 10856313.
102. Johannesdottir, S.A., et al., *Hospitalization with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and associated health resource utilization: a population-based Danish cohort study*. Journal of Medical Economics, 2013. **16**(7): p. 897--906.
103. *DrKOL Dansk register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom National \aa rsrapport 2018*. Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram, 2019(Juli).
104. *Danmarks Statistik - Folketal*.
105. Sundhedsdatastyrelsen, *Takstsystem 2025 Vejledning*. 2024.
106. Gaber, K.A., et al., *Attitudes of 100 patients with chronic obstructive pulmonary disease to artificial ventilation and cardiopulmonary resuscitation*. Palliat Med, 2004. **18**(7): p. 626-9.
107. Cohen, S., et al., *Communication of end-of-life decisions in European intensive care units*. Intensive Care Med, 2005. **31**(9): p. 1215-21.
108. Wilson, M.E., et al., *Noninvasive Ventilation in Patients With Do-Not-Intubate and Comfort-Measures-Only Orders: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Crit Care Med, 2018. **46**(8): p. 1209-1216.
109. Kacmarek, R., *Should noninvasive ventilation be used with the do-not-intubate patient?* Respir Care, 2009: p. 223-31.
110. Windisch, W., J.H. Storre, and T. Kohnlein, *Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for COPD*. Expert Rev Respir Med, 2015. **9**(3): p. 295-308.
111. Yang H, X.P., Zhang E, Guo W, Shi Y, Zhang S, et al., *Is hypercapnia associated with poor prognosis in chronic obstructive pulmonary disease? A long-term follow-up cohort study.*, in *BMJ Open*. 2015.
112. *Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation: a consensus conference report*, in *Chest*. 1999.
113. Kohnlein T, W.W., Kohler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, Karg O, Laier Groeneveld G, Nava S, Schonhofer B, Schucher B, Wegscheider K, Crie 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*, in *Lancet Respiratory Med*. 2014.
114. Murphy PB, R.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*, in *JAMA*. 2017.
115. Clini E, S.C., Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, Ambrosino N, *The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients*, in *Eur Respir J*. 2002.
 116. McEvoy RD, P.R., 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*, in *Thorax*. 2009.
 117. Struik FM, S.R., 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*, in *Thorax*. 2014.
 118. Marieke L. Duiverman, F.J., Gerrie Bladder, Peter J. Wijkstra, *Initiation of Chronic Non-invasive Ventilation*, in *Sleep Medicine Clinics*. 2024.
 119. Patout M, L.E., Kaltsakas G, et al., *Long-term survival following initiation of home non-invasive ventilation: a European study.*, in *Thorax*. 2020.
 120. Raveling T, R.H., Duiverman ML., *Home venti- lation for patients with end-stage chronic obstructive pulmonary disease.* , in *Curr Opin Support Palliat Care* 2023;17(4):277–82. 2023.
 121. Jean-Paul Janssens, C.C., Patrick Pasquina, Cyril Jaksic, Dan Adler, Christophe Uldry, Bernard Egger, Maura Prella, Alain Bigin Younossian, Claudio Rabec, Paola M. Soccac Gasche, Jean-Louis Pépin, on behalf of all the investigators of the Geneva, *Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Association between Clinical Phenotypes and Survival*, in *Respiration*. 2022.
 122. Windisch W, K.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)*, in *Chest*. 2005.
 123. 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.*, in *Thorax*. 2010.
 124. Chatwin M, N.A., Morrell MJ, Polkey MI, Simonds AK, *Randomised trial of inpatient versus outpatient initiation of home mechanical ventilation in patients with nocturnal hypovntilation*, in *Respir Med*. 2008.
 125. Duiverman ML, V.J., 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*, in *Thorax*. 2020.
 126. Windisch W, H.M., Storre JH, Dreher M., *High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD.*, in *Int J Med Sci* 2009.
 127. Adler D, P.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*, in *Sleep Breath*. 2012.
 128. Owens RL, D.M., 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.*, in *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.

129. Ergan B, O.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*, in *Eur Respir J*. 2019.
130. Behandlingsraadet. *Non-invasiv ventilation i hjemmet til behandling af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom*. 2024 [cited 2025; Available from: https://behandlingsraadet-dk.b-cdn.net/media/wonbr1od/analyserapport_hjemme-niv_revideret-id.pdf].
131. Vogelmeier, C., et al., *The Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2024 Report)*. 2024. p. 1--218 , pmid = 38061380.
132. *Dansk register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom-DrKOL*. 2025.
133. Austin, M.A., et al., *Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: Randomised controlled trial*. *BMJ (Online)*, 2010. **341**(7779): p. 927 , pmid = 20959284.
134. O'Driscoll, B.R., et al., *BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings*. *Thorax*, 2017. **72**(Suppl 1): p. i1--90 , pmid = 28507176.
135. Chen, X., et al., *Clinical study of NFNC in the treatment of acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease patients with respiratory failure*. *World journal of clinical cases*, 2023. **11**(32): p. 7770--7777 , pmid = 38073695.
136. Fraser, J.F., et al., *Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: A randomised crossover trial*. *Thorax*, 2016. **71**(8): p. 759--761 , pmid = 27015801.
137. Liu, A., Y. Zhou, and Z. Pu, *Effects of high-flow nasal cannula oxygen therapy for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in combination with type II respiratory failure*. *Journal of International Medical Research*, 2023. **51**(6 , pmid = 37377101).
138. Xia, J., et al., *High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in acute COPD exacerbation with mild hypercapnia: a multicenter randomized controlled trial*. *Critical Care*, 2022. **26**(1 , pmid = 35428349).
139. Davies, L., R.M. Angus, and P.M. Calverley, *Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial*. *Lancet (London, England)*, 1999. **354**(9177): p. 456--460.
140. Ala, I.a., *Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support*. *Archives of Internal Medicine*, 2011. **171**(21): p. 1939--1946.
141. Walters, J.A., et al., *Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014. **2014**(9 , pmid = 25178099).
142. *Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: A randomized, controlled, double-blind study*. *Chest*, 2007. **132**(6): p. 1741--1747 , pmid = 17646228.
143. Sivapalan, P., et al., *Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial*. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2019. **7**(8): p. 699--709 , pmid = 31122894.

144. Waljee, A.K., et al., *Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study*. *Bmj*, 2017. **357**: p. j1415 , pmid = 28404617.
145. Vollenweider, D.J., et al., *Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018. **2018**(10 , pmid = 30371937).
146. Woodhead, M., et al., *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections*. *European Respiratory Journal*, 2005. **26**(6): p. 1138--1180 , pmid = 16319346.
147. Fally, M. and C.P.a. Fischer, *Retningslinjer for håndtering af voksne patienter indlagt med pneumoni*. 2021.
148. Masterton, R.G. and C.J. Burley, *Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2001. **18**(6): p. 503--512 , pmid = 11738336.