

## **S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz**

herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Non-invasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure. Clinical Practice Guidelines on behalf of the German Society of Pneumology and Ventilatory Medicine

Westhoff M <sup>1</sup>, Neumann P <sup>2</sup>, Geiseler J <sup>3</sup>, Bickenbach J <sup>4</sup>, Arzt M <sup>5</sup>, Bachmann M <sup>6</sup>, Braune S <sup>7</sup>, Delis S <sup>8</sup>, Dellweg D <sup>9</sup>, Dreher M <sup>10</sup>, Dubb R <sup>11</sup>, Fuchs H <sup>12</sup>, Hämäläinen N <sup>13</sup>, Heppner H <sup>14</sup>, Kluge S <sup>15</sup>, Kochanek M <sup>16</sup>, Lepper PM <sup>17</sup>, Meyer FJ <sup>18</sup>, Neumann B <sup>19</sup>, Putensen C <sup>20</sup>, Schimandl D <sup>21</sup>, Schönhofer B <sup>22</sup>, Schreiter D <sup>23</sup>, Walterspacher S <sup>24</sup>, Windisch W <sup>25</sup>.

Unter Mitwirkung der folgenden Wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Institutionen:

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege und Funktionsdienste (DGF) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin (DGNI) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) e.V.

Deutsche Interdisziplinäre Gesellschaft für Ausserklinische Beatmung (DIGAB) e.V.

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) e.V.

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) e.V.

Verabschiedet von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften 09.03.2023

- 1 Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Hemer - Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Hemer
- 2 Abteilung für Klinische Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Evangelisches Krankenhaus Göttingen - Weende gGmbH
- 3 Medizinische Klinik IV - Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin, Paracelsus-Klinik Marl, Marl
- 4 Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen
- 5 Schlafmedizinisches Zentrum der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg
- 6 Klinik für Atemwegs-, Lungen- und Thoraxmedizin, Beatmungszentrum Hamburg-Harburg, Asklepios Klinikum Harburg, Hamburg
- 7 IV. Medizinische Klinik: Akut-, Notfall- und Intensivmedizin, St. Franziskus-Hospital, Münster
- 8 Klinik für Pneumologie, Palliativmedizin und Geriatrie, Helios Klinikum Emil von Behring GmbH, Berlin
- 9 Klinik für Innere Medizin, Pneumologie und Gastroenterologie, Pius-Hospital Oldenburg, Universitätsmedizin Oldenburg
- 10 Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Uniklinik RWTH Aachen
- 11 Akademie der Kreiskliniken Reutlingen GmbH, Reutlingen
- 12 Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Freiburg
- 13 Institut für Lungenforschung, Berlin
- 14 Klinik für Geriatrie und Geriatriische Tagesklinik Klinikum Bayreuth, Medizincampus Oberfranken Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Bayreuth
- 15 Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- 16 Klinik I für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Köln, Köln
- 17 Klinik für Innere Medizin V - Pneumologie, Allergologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg
- 18 Lungenzentrum München - Bogenhausen-Harlaching) München Klinik gGmbH, München
- 19 Klinik für Neurologie, Donauisar Klinikum Deggendorf, und Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Regensburg am BKH Regensburg, Regensburg
- 20 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn, Bonn
- 21 Klinik für Pneumologie, Beatmungszentrum, Zentralklinik Bad Berka GmbH, Bad Berka
- 22 Klinik für Innere Medizin, Pneumologie und Intensivmedizin, Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum Ost Westfalen-Lippe, Bielefeld
- 23 Klinik für Intensivmedizin, Helios Park-Klinikum, Leipzig
- 24 Medizinische Klinik - Sektion Pneumologie, Klinikum Konstanz und Lehrstuhl für Pneumologie, Universität Witten-Herdecke, Witten
- 25 Lungenklinik, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Lehrstuhl für Pneumologie Universität Witten/Herdecke, Köln

**Korrespondenzadresse:**

PD Dr. med. Michael Westhoff

Klinik für Pneumologie

Lungenklinik Hemer

Theo-Funccius-Str.1, 58675 Hemer

Tel.: 02372-908 2201

Mail: michael.westhoff@lkhemer.de

## Inhaltsverzeichnis

### Vorwort

- 1.0. Einführung, Hintergrund und Methoden
  - 1.1. Die Bedeutung von NIV
  - 1.2. Präambel und Ziele der Leitlinie
  - 1.3. Struktur des Leitlinienprozesses
  - 1.4. Finanzierung
  
- 2. Allgemeines zur nicht-invasiven Beatmung (NIV) bei akuter respiratorischer Insuffizienz (ARI)
  - 2.1. Empfehlungen und Statements
  - 2.2. Pathophysiologischer Hintergrund
  - 2.3. Vergleich von invasiver Beatmung und NIV
  - 2.4. Häufigkeit der Anwendung von NIV und Erfahrung mit NIV
  - 2.5. Kontraindikationen der NIV
  
- 3. Hyperkapnische ARI
  - 3.1. Empfehlungen und Statements
  - 3.2. Pathogenese und Klinik des hyperkapnischen Atmungsversagens
  - 3.3. Akute hyperkapnische Exazerbation der COPD (AECOPD)
    - 3.3.1. Spezifische Wirkung der NIV bei AECOPD
    - 3.3.2. Häufigkeit der Anwendung von NIV bei AECOPD
    - 3.3.3. NIV-Effekte bei ARI infolge AECOPD
      - 3.3.3.1. Erwachsene
      - 3.3.3.2. Ältere Erwachsene
    - 3.3.4. Erfolgsprädiktoren der NIV
    - 3.3.5. Prädiktoren des NIV-Versagens
    - 3.3.6. NIV-Spätversagen
    - 3.3.7. Beendigung der NIV
    - 3.3.8. Leichtgradige Form der AECOPD
    - 3.3.9. NIV versus High-Flow
    - 3.3.10. Besondere Aspekte
      - 3.3.10.1. NIV und Physiotherapie
      - 3.3.10.2. NIV als außerklinische Beatmung nach AECOPD
  - 3.4. NIV bei cystischer Fibrose und Bronchiektasenerkrankung
  - 3.5. Akute nichtinvasive Beatmung bei Obesitasypoventilationssyndrom
    - 3.5.1. Einführung & Epidemiologie
    - 3.5.2. Pathophysiologie
    - 3.5.3. Diagnostik der akuten Dekompensation/Exazerbation
    - 3.5.4. Therapie
      - 3.5.4.1. NIV
      - 3.5.4.2. Nasaler High-Flow vs. NIV bei OHS
  - 3.6. Neuromuskuläre Erkrankungen und thorakal-restriktive Thoraxwunderkrankungen
  - 3.7. Akute nichtinvasive Beatmung bei weiteren Indikationen
    - 3.7.1. Asthma Exazerbation
    - 3.7.2. Interstitielle Lungenerkrankungen mit hyperkapnischem Atemversagen
  
- 4. ARI bei kardialen Lungenödem
  - 4.1. Empfehlungen und Statements
  - 4.2. CPAP bzw. NIV beim akuten kardialen Lungenödem

- 4.3 Studienlage und Evidenz für CPAP bzw. NIV beim akuten kardialen Lungenödem
- 4.4. Bewertung der Studienlage
  
- 5 Hypoxämische ARI, nicht kardial bedingt
  - 5.1. Empfehlungen und Statements
  - 5.2 Allgemeine Aspekte von CPAP bzw. NIV und High Flow Nasal Oxygen
    - 5.2.1 Studienlage
    - 5.2.2 Auswirkungen auf die Ventilation, Oxygenierung und Atemmechanik
    - 5.2.3 Möglichkeiten und Grenzen von CPAP bzw. NIV bei Atelektasenbildung
    - 5.2.4 Erfolgs- und Abbruchkriterien
    - 5.2.5 HFNO bei akuter hypoxämischer ARI
  - 5.3 Spezifische Indikationen für CPAP bzw. NIV
    - 5.3.1 NIV bei immunsupprimierten Patienten
    - 5.3.2 Ambulant erworbene Pneumonie
    - 5.3.3 Trauma/Verbrennung
    - 5.3.4. Interstitielle Lungenerkrankung
    - 5.3.5 ARDS
  - 5.4. Studien zu gemischten Patientenkollektiven mit hypoxämischer ARI
  - 5.5. Präoxygenierung
  
- 6 Schwieriges Weaning und Postextubationsphase
  - 6.1. Empfehlungen
  - 6.2. Einsatz der NIV im Entwöhnungsprozess
    - 6.2.1. Extubations- und NIV-Fähigkeit
    - 6.2.2. Einsatz der NIV bei früher Extubation von Patienten, die Weaning-Kriterien zur Extubation nicht erfüllen
      - 6.2.2.1. Einsatz bei hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz
      - 6.2.2.2. Einsatz bei hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz
    - 6.2.3. Einsatz nach primär erfolgreicher Extubation zur Verhinderung bzw. Therapie eines Postextubationsversagens
      - 6.2.3.1. Pathophysiologie und Therapiekonzept
      - 6.2.3.2. Einsatz nach primär erfolgreicher Extubation zur Verhinderung eines Postextubationsversagens
      - 6.2.3.3. Einsatz der NIV zur Therapie einer manifesten Postextubationsversagens nach primär erfolgreicher Extubation
    - 6.2.4. Einsatz nach Extubation/Dekanülierung und vor- bzw. weiterbestehender bzw. drohender chronisch ventilatorischer Insuffizienz, zur Vermeidung einer erneuten respiratorischen Dekompensation bzw. einer invasiven außerklinischen Beatmung
  - 6.3. NIV im Vergleich zu Nasaler High-Flow-Therapie /NHF (nasal high flow) im Weaning-Prozess
    - 6.3.1. High-Flow-nasale Sauerstofftherapie im Vergleich zu NIV in der Prävention des Extubationsversagens
    - 6.3.2. High-Flow-Sauerstofftherapie im Vergleich zu NIV in der Behandlung des Post-Extubationsversagens
    - 6.3.3. Kombiniertes Einsatz von HFNC und NIV im einfachen bzw. schwierigen Weaning-Prozess von invasiver Beatmung
  
- 7 Perioperative und periinterventionelle Anwendung
  - 7.1. Empfehlung und Statement
  - 7.2. Physiologische Grundlagen: OP-bedingte Veränderungen der Lungenfunktion
  - 7.3. Präoperative Anwendung der NIV

- 7.4. Intraoperative Anwendung der NIV
- 7.5. Postoperative Anwendung der NIV
  - 7.5.1. Mögliche Therapieansätze
  - 7.5.2. Klinische Anwendungen
    - 7.5.2.1. NIV nach frühzeitiger postoperativer Extubation
    - 7.5.2.2. NIV zur Verhinderung der Reintubation nach operativem Eingriff
    - 7.5.2.3. Periinterventionelle Anwendung der NIV
- 8. Palliativmedizin
  - 8.1. Empfehlungen
  - 8.2. Hintergrund
  - 8.3. NIV als Palliativmaßnahme zur Linderung von Dyspnoe
  - 8.4. NIV bei Vorliegen einer Do-Not-Intubate- oder Do-Not-Resuscitate-Verfügung
  - 8.5. Aufklärung, Kommunikation, Patientenverfügung
- 9. Prähospitaler Einsatz von CPAP und NIV
  - 9.1. Empfehlungen
    - 9.1. Prähospitaler Einsatz von CPAP und NIV
  - 9.2. Studienlage und Evidenz zum prähospitalen Einsatz von CPAP und NIV
  - 9.3. Bewertung der Studienlage
- 10. Patientenperspektive
  - 10.1. Empfehlung
  - 10.2. Datenlage und Bewertung
- 11. Technik und Anwendung der NIV
  - 11.1. Empfehlungen
  - 11.2. Beatmungsmodus
    - 11.2.1. Beatmung im assistierten Modus mit Druckvorgabe
    - 11.2.2. Beatmung mit Volumenvorgabe
    - 11.2.3. Beatmung im kontrollierten Modus
    - 11.2.4. Proportional Assist Ventilation (PAV)
    - 11.2.5. CPAP
    - 11.2.6. Neue Beatmungsformen
      - 11.2.6.1. NAVA
      - 11.2.6.2. Beatmungsformen mit Regulation des Expirationsdruckes zur Therapie der expiratorischen Flusslimitation bei obstruktiven Atemwegserkrankungen
        - 11.2.6.2.1. Nicht-variable Drucksteuerung
        - 11.2.6.2.2. Variable Drucksteuerung
        - 11.2.6.2.3. Extrakorporaler Gasaustausch und NIV
  - 11.3. Beatmungsgeräte (Ventilatoren)
    - 11.3.1. Unterschiede Intensiv-/Heimventilatoren
    - 11.3.2. Eigenschaften NIV-tauglicher Beatmungssysteme
  - 11.4. Beatmungszugang (Interface)
    - 11.4.1. Masken
    - 11.4.2. Beatmungshelm
      - 11.4.2.1. Einsatz bei Hypoxämischer ARI
      - 11.4.2.2. Einsatz bei hyperkapnischer ARI
      - 11.4.2.3. Grenzen beim Einsatz des Beatmungshelms
  - 11.5. Aspekte zur praktischen Durchführung der NIV
    - 11.5.1. Einsatzort

- 11.5.1.1. Intensivstation
- 11.5.1.2. Intermediate Care Station
- 11.5.1.3. Notfallaufnahme und Rettungswagen
- 11.5.2. Adaptationsphase
- 11.5.3. Beatmungsparameter
  - 11.5.3.1. Hyperkapnische ARI
  - 11.5.3.2. Hypoxämische ARI
- 11.6. Sedierung
- 11.7. Monitoring
- 11.8. Atemgasbefeuchtung
- 11.9. Besonderheiten bei respiratorischer Infektiosität

## 12. ARI bei Kindern und Jugendlichen

- 12.1. Empfehlungen und Statements
- 12.2. Anwendung von nichtinvasiver Beatmung bei Säuglingen und Kindern
- 12.3. Spezifische Krankheitsbilder
  - 12.3.1. PARDS/Sepsis im Kindesalter
  - 12.3.2. Immunsupprimierte pädiatrische Patienten
  - 12.3.3. Bronchiolitis
  - 12.3.4. Asthma
- 12.4. Akut auf chronisches respiratorisches Versagen
  - 12.4.1. Neuromuskuläre Erkrankungen
  - 12.4.2. Chronische Atemwegs- und Lungenerkrankung
  - 12.4.3. Perioperativ/Weaning
- 12.5. Spezifische Aspekte zu NIV bei Kindern
  - 12.5.1. Akzeptanz
  - 12.5.2. Interfaces
  - 12.5.3. Monitoring und Lokalität
- 12.6. Tabelle und Algorithmus

## **Vorwort**

Die aktuelle Leitlinie hat im Vergleich zur vorhergehenden Leitlinie aus 2015 eine umfassende Überarbeitung erfahren. So erfolgte eine Neustrukturierung, -straffung und -anordnung der Kapitel zu den verschiedenen Anwendungsbereichen der NIV, sowie die Berücksichtigung neuer Studiendaten. Dies betrifft

- NIV zur Therapie des hyperkapnischen Atemversagen bei COPD, Asthma, OHS, neuromuskulären Erkrankungen
- NIV beim hypoxämischen Atemversagen mit kardialer und nicht-kardialer Ursache
- den NIV-Einsatz in der Postextubationsphase
- NIV beim schwierigen/prolongierten Weaning
- NIV in der perioperativen und periinterventionellen Anwendung
- die Erstellung jeweils eines neuen Kapitels bzw. Unterkapitel
  - zum ausserklinischen Einsatz der NIV mit neuen Empfehlungen
  - zur Patientenperspektive
  - zum Extrakorporalen Gasaustausch und NIV
  - zu Besonderheiten bei respiratorischer Infektiosität
- die Bewertung des Stellenwertes der NIV gegenüber der High-Flow-Sauerstofftherapie in den jeweiligen Kapiteln

Da die NIV bei ARI im Kindes- und Jugendalter aufgrund ihrer Besonderheiten eine Sonderstellung einnimmt, wurde das entsprechende Kapitel in der aktuellen Leitlinienfassung hinter die Technik und Anwendung der NIV gesetzt, da diese sich im Wesentlichen auf die NIV im Erwachsenenalter bezieht.

### **1.0. Einführung, Hintergrund und Methoden**

#### **1.1. Die Bedeutung von NIV**

Mit dem Einsatz der NIV als Therapieform der akuten respiratorischen Insuffizienz werden vor allem bei der hyperkapnischen, zu geringeren Anteilen auch bei der hypoxämischen Insuffizienz die Reduktion der Intubationsrate, der Mortalitätsrate, der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation sowie im Krankenhaus und der Behandlungskosten erwartet.

#### **1.2. Präambel und Ziele der Leitlinie**

Wesentliches Ziel dieser Leitlinie ist die Aktualisierung der S3 Leitlinie zur „NIV bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ aus 2015 mit Ergänzung der Evidenz und wo notwendig Änderung bzw. Hinzufügen neuer Empfehlung [1].

#### **1.3. Struktur des Leitlinienprozesses**

Die Erstellung dieser Leitlinie mit der Entwicklungsstufe S2k erfolgte nach den Kriterien der AWMF, um dem Nutzer der Leitlinie evidenzbasierte Kriterien für eine rationale Entscheidungsfindung und gute Praxis an die Hand zu geben. Vor dem Beginn der Aktualisierung wurden durch den wissenschaftlichen Leiter des Updates der Leitlinie in Absprache mit der Leitliniengruppe und unter Berücksichtigung der Benennungen der beteiligten Fachgesellschaften die Mitglieder der jeweiligen Arbeitsgruppen berufen.

Die für die Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz wichtigen Themenbereiche wurden identifiziert und auf dieser Basis wurde ein modifiziertes Inhaltsverzeichnis,

einschliesslich neudefinierten einzelnen Themen, erstellt. Danach wurden die einzelnen Kapitel mit der dazugehörigen Empfehlungen bzw. Statements durch die jeweiligen Arbeitsgruppen bearbeitet bzw. neu verfasst und die Literaturstellen im Text aktualisiert. Die logische Abfolge der klinischen Entscheidungen wurde, soweit möglich, durch Algorithmen dargestellt. Zu gewählten Kapiteln wurde zudem eine Literatursuche in PubMed mit den von den Autoren vorgegebenen Stichwörtern durchgeführt und die Ergebnisse den Autoren über den Scientific Guideline Manager (Institut für Lungenforschung GmbH) zur Unterstützung der inhaltlichen Aktualisierung der Leitlinie zur Verfügung gestellt. Des Weiteren wurden Literaturstellen aus der letzten Version der Leitlinie, anderen Leitlinien sowie aktuellen Studien bzw. Übersichtspublikationen in Abstimmung berücksichtigt, soweit sie Einfluss auf die Inhalte der aktuellen Leitlinie hatten. Die Empfehlungen basieren wesentlich auf der Evidenzlage, sind jedoch auch Ausdruck der klinischen Erfahrung aller am Konsensus-Verfahren beteiligten Experten und orientieren sich zudem an weiteren Kriterien, die in das formale Konsensverfahren einfließen. Der aus diesem Prozess entstandene Entwurf des Gesamtmanuskriptes wurde an alle Autoren versandt. Auf der Konsensuskonferenz unter Leitung eines unabhängigen Moderators wurde das Manuskript ausführlich diskutiert und überarbeitet. Die Formulierung der einzelnen Empfehlungen wurde ebenfalls durch die Fachexperten mit der Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz nach ausführlicher Diskussion abgestimmt und schließlich in Konsens verabschiedet. Die Beschlussfindung in der Konsensuskonferenz unterlag den Vorgaben eines nominalen Gruppenprozesses.

Als Ergebnis des Konsensusprozesses wurden starke und schwache Empfehlungen mit „soll / soll nicht“ und „sollte / sollte nicht“ formuliert und ausgesprochen. Wenn keine eindeutige Empfehlung anhand der konsentierten Meinung der Autoren abgegeben werden konnte, wurden Empfehlungen mit „kann / kann nicht empfohlen werden“ formuliert.

Der von der Leitlinienkonferenz verabschiedete Leitlinientext wurde den Vorständen der federführenden und beteiligten Fachgesellschaften und Institutionen zur Erörterung und Kommentierung bzw. Verabschiedung übersandt. Für weitere Informationen siehe Leitlinienreport ([awmf.org](http://awmf.org)).

## **1.4 Finanzierung**

Die Erstellung dieser Leitlinie wurde von den beteiligten Fachgesellschaften ohne Sponsoring durch Dritte finanziert. Organisatorische Koordination und Unterstützung einschliesslich der Unterstützung bei der Literaturrecherche erfolgte durch das Institut für Lungenforschung GmbH. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen waren ausnahmslos ehrenamtlich tätig, es erfolgte keine Einflussnahme von außen.

## **2. Allgemeines zur nicht-invasiven Beatmung (NIV) bei akuter respiratorischer Insuffizienz (ARI)**

### **2.1. Empfehlungen und Statements**

- S1** NIV stellt keinen Ersatz für die invasive Beatmung dar, wenn nach sorgfältiger Abwägung wichtige Gründe für einen invasiven Beatmungszugang sprechen.
- E1** Bei gegebener Indikation sollte die NIV als Therapie der ARI eingesetzt werden, um Komplikationen einer invasiven Beatmung zu vermeiden.
- E2** Ein NIV-Versuch bei komatösen Patienten mit hyperkapnischer ARI ist im Einzelfall gerechtfertigt; er soll allerdings kurzfristig zu einer Besserung der Ventilation und Vigilanzsteigerung führen; ansonsten soll der Patient intubiert werden.

- E3** Liegt bei ARI eine der folgenden absoluten Kontraindikationen für eine NIV vor, soll keine NIV eingeleitet werden: 1.) Fehlende Spontanatmung, Schnappatmung, 2.) Fixierte oder funktionelle Verlegung der Atemwege, 3.) Gastrointestinale Blutung oder Ileus 4.) Nicht-hyperkapnisches Koma.
- S2** Bei Vorliegen einer der als „relativ“ eingestuften Kontraindikationen (Tab. 2) ist der Therapieversuch mit NIV nur dann gerechtfertigt, wenn das Behandlungsteam für diese Situation ausgerüstet und qualifiziert ist und eine unverzügliche Intubationsbereitschaft sichergestellt ist.

## 2.2 Pathophysiologischer Hintergrund

Das respiratorische System besteht aus zwei unabhängig voneinander limitierbaren Anteilen, der gasaustauschenden Lunge und dem ventilierenden System. Die einzelnen Elemente des ventilatorischen Systems werden auch unter dem Begriff „Atempumpe“ zusammengefasst. Analog hierzu werden pathophysiologisch zwei Formen der ARI unterschieden:

- 1.) Akute pulmonale Erkrankungen, wie z. B. das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), aber auch das kardiale Lungenödem führen infolge einer dominierenden Gasaustauschstörung zur ARI mit dem Leitwert Hypoxämie (d.h. verringerter  $\text{PaO}_2$ ). Bei dieser ist aufgrund der im Vergleich zum  $\text{CO}_2$  über 20-fach geringeren Diffusionsleitfähigkeit des Sauerstoffs nur die  $\text{O}_2$ -Aufnahme, jedoch nicht die  $\text{CO}_2$ -Abgabe gestört.
- 2.) Als Ausdruck der ventilatorischen Insuffizienz infolge einer erschöpften Atempumpe kommt es zur ARI mit dem Leitwert Hyperkapnie (d.h. erhöhter  $\text{PaCO}_2$ ). Dabei ist die Hypoxämie sekundärer Genese. Hier handelt es sich im Wesentlichen um Patienten mit COPD, Obesitas-Hypoventilation (OHS), neuromuskulären und thorako-restriktiven Erkrankungen, sowie ventilatorischen Versagen bei kardialer Dekompensation. Näheres zur Pathophysiologie und zur Wirkungsweise von NIV bei der hyperkapnischen ARI findet sich in Kapitel 3.2. (Pathogenese und Klinik des hyperkapnischen Atemversagens).

## 2.3. Vergleich von invasiver Beatmung und NIV

Die Applikation eines positiven Atemwegsdruckes ist per se unabhängig vom verwendeten Interface zwischen der Druckquelle und dem respiratorischen System. Insofern ist die NIV in ihrer Effektivität der invasiven Beatmung im Prinzip gleichzusetzen [2,3].

Die Komplikation der invasiven Beatmung mit der höchsten klinischen Relevanz ist die Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP). Sie geht mit einer erhöhten Sterblichkeit sowie deutlichen Mehrkosten einher [4] und nimmt mit der Intubationsdauer zu [5]. Bei gegebener Beatmungsindikation kann bei vorliegender NIV-Fähigkeit durch Einsatz der NIV eine endotracheale Intubation vermieden bzw. im Rahmen des Weanings die möglichst frühzeitige Extubation erreicht werden und zur Prävention einer VAP beitragen [6].

Die wesentlichen Vorteile der NIV, Reduktion der Intubationshäufigkeit, Abnahme der nosokomialen Infektionen und deren Komplikationen sind hinreichend belegt.

Die Domäne der NIV sind im Wesentlichen Erkrankungen, die zum Versagen der Atempumpe führen. Hierbei wird die Atemarbeit durch NIV effektiv übernommen. Demgegenüber sind bei primärer Hypoxämie, bedingt durch ein Lungenversagen ohne oder mit nur partieller Beeinträchtigung der Atempumpe, diese Effekte weniger deutlich (siehe Kapitel 11.5.3.2. hypoxämische ARI). NIV sollte daher nicht oder nur bei mildem ARDS unter engmaschiger Kontrolle eingesetzt werden und ist insbesondere

dann keine Alternative zur invasiven Beatmung, wenn nach sorgfältiger Abwägung wichtige Gründe für einen invasiven Beatmungszugang sprechen, beispielsweise beim kardiogenen Schock [7]. Eine Gegenüberstellung beider Beatmungsformen findet sich in Tabelle 1.

Tab. 1. Charakteristika der invasiven Beatmung/der NIV.

<b>Komplikationen und klinische Aspekte</b>	<b>Invasive Beatmung</b>	<b>Nicht-invasive Beatmung</b>
<b>Ventilator-(Tubus-) assoziierte Pneumonie</b>	Anstieg des Risikos ab dem 3.–4. Tag der Beatmung	selten
<b>tubusbedingte zusätzliche Atemarbeit</b>	ja (während Spontanatmung und im Falle assistierender Beatmung)	nein
<b>tracheale Früh- und Spätschäden</b>	ja	nein
<b>Sedierung</b>	mild, ggf. auch tiefer	nein oder mild
<b>intermittierende Applikation</b>	selten möglich	häufig möglich
<b>effektives Husten möglich</b>	eingeschränkt bis nein	ja
<b>Essen und Trinken möglich</b>	erschwert (Tracheostoma) bzw. nein (Intubation)	ja
<b>Kommunikation möglich</b>	erschwert	ja
<b>Zugang zu den Atemwegen</b>	direkt	erschwert
<b>Druckstellen im Gesichtsbereich</b>	nein	mit Anwendungsdauer zunehmend
<b>CO<sub>2</sub>-Rückatmung</b>	nein	beim Beatmungshelm
<b>Leckage</b>	selten	häufig
<b>Aerophagie</b>	sehr selten	häufiger

## 2.4. Häufigkeit der Anwendung von NIV und Erfahrung mit NIV

Die Häufigkeit der NIV-Anwendung hängt von unterschiedlichen Variablen in der jeweiligen Einheit, vor allem vom Schwerpunkt und der Erfahrung des Behandlungsteams ab. Für genauere Daten wird auf das Supplement verwiesen. Im gesonderten Kapitel Technik finden sich eine ausführliche Erläuterung der verschiedenen nicht-invasiven Positiv-Druckverfahren (CPAP, NIV), eine Auflistung und Bewertung der Interfaces, sowie differentialtherapeutische Empfehlungen zur Einstellung der Beatmungsparameter.

## 2.5. Kontraindikationen der NIV

Eine zwingende Indikation zur invasiven Beatmung ergibt sich bei fehlender Spontanatmung oder Schnappatmung, bei fixierter oder funktioneller Verlegung der Atemwege oder bei Vorliegen einer gastrointestinalen Blutung oder eines Ileus (siehe Tabelle 2).

„Relative Kontraindikationen“ bedeutet, dass NIV im Einzelfall, abhängig von der Erfahrung des Behandlungsteams und der verfügbaren technischen Ausstattung und unter ständiger Intubationsbereitschaft, auch in kritischen Situationen eingesetzt werden kann [8], dies betrifft insbesondere das hyperkapnische Koma [9,10].

Tab. 2. Kontraindikationen für die NIV nach [1,8,9,10].

<b>Kontraindikationen für die NIV</b>	
<b>Absolute Kontraindikationen</b>	<b>Relative Kontraindikationen</b>
fehlende Spontanatmung, Schnappatmung	hyperkapnisch bedingtes Koma
fixierte oder funktionelle Verlegung der Atemwege	massive Agitation
gastrointestinale Blutung oder Ileus	massiver Sekretverhalt trotz Bronchoskopie bzw. nichtinvasivem Sekretmanagement
nicht-hyperkapnisch bedingtes Koma	schwergradige Hypoxämie oder Azidose (pH<7,1)
	hämodynamische Instabilität (kardiogener Schock, Myokardinfarkt)
	anatomische u/o subjektive Interface-Inkompatibilität
	Z.n. oberer gastrointestinaler OP

### 3. Hyperkapnische ARI

#### 3.1. Empfehlungen und Statements

- E4** Bei einer akuten hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz mit einem pH < 7,35 soll bei fehlenden Kontraindikationen NIV eingesetzt werden.
- S3** Bei leichtgradiger AECOPD mit einem pH-Wert ≥7,35 besteht keine Indikation für eine akute nicht-invasive Beatmung.
- E5** Während der Adaptationsphase, soll innerhalb von 30 – 60 Minuten eine Ersteinschätzung der Effektivität anhand von Blutgasen und klinischer Beurteilung erfolgen (Tabelle 4).
- S4** Die validen Verlaufparameter während der Adaptationsphase sind die Blutgase, die Atemfrequenz, die Sauerstoffsättigung, die transkutane PCO<sub>2</sub>-Messung, die Beurteilung der Dyspnoeempfindung sowie des Vigilanzniveaus des Patienten.
- E6** Auf niedrigem Niveau stabile pH-Werte und ein stabil erhöhter PaCO<sub>2</sub> können während der NIV-Adaptation auch länger als 1-2 Stunden toleriert werden, wenn sich der klinische Zustand des Patienten und andere in (Tabelle 4) aufgeführte Erfolgskriterien bessern.
- E7** Bei NIV-Versagen soll die NIV umgehend beendet und unverzüglich intubiert werden, sofern keine palliative Gesamtsituation vorliegt.
- S5** Auch nach zunächst erfolgreichem Einsatz der NIV können Patienten auch nach mehr als 7 Tagen ein „NIV-Spätversagen“ mit hyperkapnischer ARI entwickeln, das mit einer hohen Letalität einhergeht.

- E8** Nach primär erfolgreicher Akut-NIV sollen Patienten auf das Auftreten eines Spätversagens überwacht werden.
- E9** Bei persistierender Hyperkapnie (> 53 mmHg) 2-4 Wochen nach AE-COPD mit passagerer NIV sollte eine außerklinische nicht-invasive Beatmung eingeleitet werden.
- E10** Als Therapie des akuten ventilatorischen Versagens auf dem Boden von neuromuskulären oder thorakal-restriktiven Erkrankungen (inklusive OHS) soll ein Therapieversuch mittels NIV unternommen werden.
- E11** Bei akuter hyperkapnischer Exazerbation eines Asthma bronchiale kann NIV entsprechend der Anwendungsempfehlungen der AE-COPD versucht werden.

### **3.2 Pathogenese und Klinik des hyperkapnischen Atmungsversagens**

Im Mittelpunkt des hyperkapnischen Atmungsversagens steht die erschöpfte Atempumpe infolge eines Ungleichgewichtes zwischen der muskulären Belastung und der muskulären Kapazität (d.h. relativ erhöhte Atemarbeit in Bezug zur Kraft und Ausdauer der Atemmuskulatur) [12].

### **3.3. Akute hyperkapnische Exazerbation der COPD (AECOPD)**

#### **3.3.1. Spezifische Wirkung der NIV bei AECOPD**

Die Wirkung der NIV bei AECOPD ergibt sich aus den pathophysiologischen Faktoren, die bei der COPD zur ARI führen. Im Wesentlichen wird der intrinsische PEEP<sub>i</sub> durch Einsatz des externen PEEP antagonisiert und durch die zusätzliche maschinelle Druckunterstützung die diaphragmale Atemarbeit reduziert [13,14,15]. Zusätzlich senkt der externe PEEP die zum Triggern der Druckunterstützung erforderliche inspiratorische Atemarbeit des Patienten [16].

#### **3.3.2. Häufigkeit der Anwendung von NIV bei AECOPD**

Die Häufigkeit der NIV-Anwendung ist stark abhängig von der Erfahrung im Behandlungsteam und von den individuellen Bedingungen (Krankheitsschwere, Komorbiditäten etc.) des Patienten. In Zentren mit großer NIV-Erfahrung konnte schon vor 20 Jahren ein Anstieg des Einsatzes der NIV innerhalb weniger Jahre von 40% auf 90% verzeichnet werden [17,18]. Nachfolgende Registerstudien zeigten einen weiterhin positiven Trend in der NIV-Anwendung. Toft-Petersen AP et al. untersuchten eine Kohorte von 12.847 Patienten mit AE-COPD im Zeitraum von 2004 bis Ende 2011, die erstmalig mittels invasiver oder NIV behandelt wurden [19]. Dabei zeigte sich ein Anstieg der NIV-Anwendung um 145% im Jahr 2011, bei gleichzeitiger Zunahme des mittleren Alters der mit NIV behandelten Patienten um 2,1 (0,8 ± 3,2, p = 0,001) Jahre. Demgegenüber bestand keine signifikante Änderung des mittleren Alters der Patienten, die eine invasive Beatmung mit oder ohne gleichzeitige NIV erhielten (p = 0.24). In einer univariaten Analyse nahm die Mortalität der NIV-Patienten nicht signifikant zu, wohingegen die Mortalität der invasiv (mit oder ohne NIV) beatmeten von 32,2 auf 37,6% im Beobachtungszeitraum zunahm.

Miguel-Diez et al. sahen bei 1.431.935 Hospitalisationen (Alter der Patienten ≥ 40 Jahre) mit einer AE-COPD einen signifikanten Anstieg der NIV-anwendung von 1,82% in 2001-2003 auf 8,52% in 2013-2015, bei gleichzeitiger signifikanter Abnahme der invasiven Beatmung von 1,39% in 2001-2003 auf 0,67% in 2013-2015 [20]. Insgesamt nahm die Anwendung einer Beatmung (NIV und invasive Beatmung) signifikant von 0,17% auf 0,42% zu.

### 3.3.3. NIV-Effekte bei ARI infolge AECOPD

#### 3.3.3.1. Erwachsene

Erste Hinweise auf die Wirksamkeit der NIV bei AECOPD lieferten Meduri et al. 1989 [21] bzw. Brochard et al. 1990 [22], bei denen NIV im Pressure-Support-Ventilation (PSV)-Modus zur signifikanten Reduktion der Intubationsrate, Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer auf der ICU führte.

Die Ergebnisse der verfügbaren randomisiert kontrollierten Studien (RCT) wurden in mehreren Metaanalysen hinsichtlich wesentlicher Endpunkte, wie der Notwendigkeit zur Intubation, der Krankenhausaufenthaltsdauer und der Mortalität, beurteilt [23-25].

Die Gesamtbewertung des Einsatzes der NIV bei akuter hyperkapnischer Insuffizienz durch die Cochrane Analyse aus 2017 zeigt, dass die NNT für einen vorteilhaften Verlauf bei  $n = 12$  liegt und die NIV mit einer Reduktion der Intubationen um 65%, der Mortalität um 46%, der Komplikationen um 26% und der Krankenhausaufenthaltsdauer um 3,39 Tage einhergeht [23].

Dies konnte auch in nachfolgenden Studien und Metaanalysen untermauert werden. Stefan et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie 3.520 Patienten mit AE-COPD. 45.5% erhielten eine invasive maschinelle Beatmung (invasive mechanical ventilation, IMV), mit einer KH-Mortalität von 16,1%. 27,7% wurden mit einer NIV therapiert, mit einer KH-Mortalität 7.4% [24]. Die Anwendung der NIV ging mit einem um 41% geringeren Mortalitätsrisiko einher.

Lindenauer et al. verglichen in einer retrospektiven Kohorten-Analyse von 25.628 Patienten, die wegen einer akuten Exazerbation der COPD an Tag 1 oder 2 nicht-invasiv oder invasiv beatmet wurden, beide Gruppen [26]. Für die 17.978 (70% des Gesamtkollektivs) mit NIV therapierten Patienten zeigte sich, dass diese älter waren, weniger Komorbiditäten und weniger häufig eine begleitende Pneumonie aufwiesen. Die NIV war gegenüber der invasiven Beatmung mit einem geringeren Risiko für Mortalität (odds ratio [OR] 0,54; [95% CI, 0,48-0,61]) und einer nosokomialen Pneumonie (OR, 0,53 [95% CI, 0,44-0,64]) assoziiert. 30-Tage- oder COPD-spezifische Wiederaufnahmeraten waren nicht unterschiedlich. In einer Subgruppenanalyse konnten dies auch für Patienten mit unterschiedlicher Komorbiditätslast, mit Pneumonie und für die Altersgruppe < 85 Jahre nachgewiesen werden.

In einer nach GRADE-Kriterien durchgeführten Analyse von 17 Studien mit 959 Patienten beschrieben Peng et al. die Evidenzqualität der insgesamt betrachteten 9 Outcomedaten der eingeschlossenen Studien ebenfalls nur als moderat bis niedrig [25]. Im Ergebnis führt die NIV, verglichen mit invasiver Beatmung, zu einer signifikanten Reduktion von Mortalität (risk ratio = 0,27, 95%CI: 0,17-0,42,  $P < 0,001$ ), VAP, Aufenthaltsdauer auf der ICU und im Krankenhaus, wie auch der Krankenhauskosten.

Nur wenige Untersuchungen erfolgten zum Vergleich von NIV und direkter invasiver Beatmung bei bestehender Indikation zur Beatmung infolge schwergradiger hyperkapnischer ARI.

Bei der prospektiv randomisierten Studie von Conti et al. lag der mittlere pH-Wert im untersuchten Patientenkollektiv bei 7,2 [27]. Die Effektivität von NIV und invasiver Beatmung war gleichwertig. Die Intubationsrate in der NIV-Gruppe betrug 52%. Allerdings profitierten die erfolgreich mit NIV behandelten Patienten neben der Vermeidung der Intubation auch durch langfristige Vorteile im klinischen Verlauf. Es kam im folgenden Jahr zu weniger Krankenhauseinweisungen und seltener zur Indikation einer Sauerstofflangzeittherapie. Darüber hinaus bestand ein Trend für ein besseres Langzeitüberleben.

Eine retrospektive Analyse mit 392 Patienten bei schwerer Azidose zeigte eine geringere NIV-Erfolgsrate (58% bei Ausgangs-pH <7,25; 72% bei Ausgangs-pH  $\geq 7,25$ ) [28].

Demgegenüber konnten Masa et al. in einer prospektiven Untersuchung keine signifikanten Unterschiede in der NIV-Versagensrate zwischen Patienten mit nicht so schwerer und schwerer Azidose (pH > 7.25 vs. pH < 7.25) feststellen [29]. Allerdings war die Behandlungsdauer der Patienten mit schwergradiger Azidose bis zur Normalisierung des pH-Wertes und entsprechend auch der Intensivaufenthalt länger.

Auch die Ergebnisse der Cochrane-Analyse zeigen, dass nicht nur Patienten mit einer milden Azidose (pH zwischen 7.30 und 7.35) vom Einsatz der NIV profitieren, sondern in gleicher Weise auch Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz und schwereren Azidose (pH < 7.30), wenn die NIV auf einer Intensivstation oder respiratorischen Beatmungsstation bzw. IMC-Station erfolgt [23]. Desweiteren profitierten Patienten mit pH < 7.30 deutlich mehr hinsichtlich einer Verkürzung der Aufenthaltsdauer als solche mit einer mildereren Azidose.

Dementsprechend wird in den jeweiligen Empfehlungen der ERS/ATS 2017 [30] und ERS 2022 [31] empfohlen, bei akuter hyperkapnischer COPD-Exazerbation bei einem pH  $\leq$  7.35 primär die NIV einzuleiten. Zusätzlich wird in der ERS/ATS-Guidelines [30] explizit darauf hingewiesen, dass es keine untere Grenze für den pH-Wert gibt, unter der ein NIV-Versuch unangemessen wäre. Allerdings ist das Versagensrisiko der NIV umso größer ist je niedriger der pH ist [30]. Deshalb wird ein äußerst engmaschiges Monitoring mit rascher Möglichkeit der Intubation und invasiven Beatmung bei fehlender Besserung gefordert [30].

### **3.3.3.2. Ältere Erwachsene**

Bei Älteren besteht eine hohe Prävalenz akuter COPD-Exazerbation [32]. Einige Studien widmeten sich deshalb zusätzlich dem Vergleich der NIV-Effektivität in verschiedenen Altersgruppen. Nava et al. randomisierten 82 Patienten älter als >75 Jahre (mittleres Alter 81,3  $\pm$  3,5 Jahre) zu NIV oder Standardbehandlung [33]. In der NIV-Gruppe waren verglichen mit Standardtherapie sowohl die Intubationsrate (7,3 versus 63,4%, P < 0.001) als auch die Mortalitätsrate niedriger [(odds ratios) OR = 0,40; 95% CI: 0,19-0,83; P = 0,014]. 22 von 41 Patienten mit Standardtherapie und DNI („do not intubate“) -Order erhielten NIV als Rescue-Therapie. In dieser Subgruppe war die Mortalität vergleichbar mit der NIV-Gruppe und signifikant niedriger als in der Gruppe mit Intubation (OR = 0,60, 95% CI: 0,18-1,92 versus 4,03, 95% CI: 2,35-6,94; P = 0,009). Die Blutgaswerte, die Atemfrequenz und die Dyspnoe besserten sich unter NIV signifikant schneller als unter Standardtherapie allein. Nicolini et al. fanden in einer prospektiven Studie mit Vergleich von Patienten älter bzw. jünger als 75 Jahre, dass die Krankenhaus-Mortalität wie auch die Intubationsraten bei NIV wegen AECOPD gleich waren [34].

Bei akuter respiratorischer Insuffizienz ist die NIV auch im hohen Alter [35] ebenfalls erste therapeutische Wahl, sofern eine korrekte Selektion und eine situativ angepasste Therapie erfolgen und ein NIV-Versagen vorsichtig auf Basis des Patientenwillens gemanagt wird [35]. So erwies sich in der Gruppe kritisch kranker geriatrischer Patienten mit hyperkapnischem Atemversagen bei AE-COPD die Anwendung von NIV als eine durchaus erfolgreiche Maßnahme bei frühzeitiger Anwendung [36,37].

### **3.3.4. Erfolgsprädiktoren der NIV**

Als entscheidend für den erfolgreichen Einsatz der NIV bei AECOPD muss ein frühzeitiger Beginn der Therapie angesehen werden [38-40], wenngleich Daten zur zeitlichen Latenz des NIV-Einsatzes begrenzt sind. Wie Daten von Trethewey et al. zeigen, hat eine längere Zeitspanne (8,7 [0,7–75,8] vs. 1,9 [0,3–13,6] h, p < 0,0001) zwischen der Diagnose und Behandlung des akuten hyperkapnischen Atemversagens nicht nur eine erhöhte Krankenhaus-, sondern auch Langzeitmortalität zur Folge [40].

Wurde das akute Atemversagen erst >24 h nach stationärer Aufnahme diagnostiziert und einer NIV zugeführt, stieg in dieser Gruppe die Krankenhausmortalität gegenüber den innerhalb von 24 h diagnostizierten Patienten (n = 83 [18,7%] vs. n = 41 [39,4%] vs., p < 0,0001). Weiterhin war auch das mediane Überleben zwischen beiden Gruppen signifikant unterschiedlich (0,84 [95%CI 0,28–1,92] vs. 1.7 [95%CI 1,47–2,16] Jahre, p=0,046).

Unabhängig vom Beatmungszugang muss auch in der Initialphase der Beatmung eine ausreichende Ventilation gewährleistet sein. Erfolgskriterien für NIV sind in der Tabelle 3 genannt. Sämtliche Kriterien basieren jedoch auf Expertenmeinung und sind nicht auf höherem Niveau evidenzbasiert. Neben den Blutgasen und ggf. der transkutanen CO<sub>2</sub>-Messung sind Dyspnoeempfindung und Atemfrequenz die klinisch relevanten Verlaufparameter zur Beurteilung der Beatmungsqualität in der Adaptationsphase. Anhand dieser lässt sich bereits 1–2 Stunden nach Beginn der NIV zwischen Respondern (Abnahme dieser Parameter) bzw. Non-Respondern (ausbleibende Abnahme bzw. Zunahme dieser Parameter) unterscheiden [4,41-43](Level IV).

Insbesondere der Anstieg des pH-Wertes innerhalb der ersten 4 Stunden ist ein Marker für den Erfolg der NIV und eine erfolgreiche Krankenhausentlassung [44,45].

In der Gruppe der sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre) ist nach Nicolini et al. mit einer signifikant längeren NIV-Anwendung als bei jüngeren Patienten (69,0 ± 47,0 vs. 57,0 ± 27,0 h) (p ≤ 0,03) zu rechnen [34].

Das Ausbleiben einer Besserung bzw. die Verschlechterung der in Tabelle 3 genannten Parameter, wie auch das Eintreten einer Kontraindikation (siehe Tabelle 2) gelten als NIV-Versagen und erfordern den Abbruch der NIV und eine unverzügliche Intubation, sofern keine Palliativsituation vorliegt.

Allerdings können während der NIV-Adaptation ein stabil erhöhter PaCO<sub>2</sub> und ein auf niedrigem Niveau stabiler pH-Wert dann länger als zwei Stunden toleriert werden, wenn sich gleichzeitig der klinische Zustand des Patienten und andere in Tabelle 3 aufgeführte Erfolgskriterien bessern.

Tab.3: Erfolgskriterien der NIV.

Erfolgskriterien der NIV	
Kriterium	Erfolgskriterien der NIV
Dyspnoe	Abnahme
Vigilanz	zunehmende Verbesserung
Atemfrequenz	Abnahme der erhöhten Atemfrequenz
Ventilation	PaCO <sub>2</sub> -Abnahme
pH	Anstieg
Oxygenierung	Zunahme von SaO <sub>2</sub> ≥85%
Herzfrequenz	Abnahme

### 3.3.5. Prädiktoren des NIV-Versagens

Prinzipiell wäre es wünschenswert, anhand von einfach messbaren Parametern neben dem NIV-Erfolg zumindest den Misserfolg möglichst früh vorauszusagen. Für größere Kollektive ergeben sich statistisch ermittelte Prädiktoren des NIV-Versagens.

Dies sind im Wesentlichen dieselben Prädiktoren, die auch für den Therapieerfolg herangezogen werden. So erwiesen sich in den jeweiligen Studien ein niedriger pH- und hoher pCO<sub>2</sub>-Wert, eine hohe Herzfrequenz ein, erhöhter APACHE II Score (> 29), ein erhöhtes BNP, ein niedriger Glasgow-Coma-Scale, ein unter NIV niedriger pO<sub>2</sub>, begleitende Komorbiditäten, wie u.a. eine Tumorerkrankung, höheres Lebensalter mit Gebrechlichkeit, sowie vorausgegangene NIV-pflichtige Exazerbationen [29, 34, 44,46-54] als Prädiktoren für ein NIV-Versagen. Zusätzlich konnte eine pneumonische Ursache des hyperkapnischen Atemversagens [40,55,56] als Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf mit Intubation, längerem Krankenhausaufenthalt und erhöhter Mortalität gefunden werden.

Weiterhin hat auch die praktische Umsetzung der NIV mit Wahl des Therapiedrucks und der Anwendungsdauer einen möglichen Einfluss auf die Effektivität bzw. das Auftreten eines NIV-Versagens. So fanden Steriade et al., dass das "NIV-Versagen" mit der Anwendungsdauer der NIV (in Tagen), der Aufenthaltsdauer, der KH-Mortalität (OR 1,27, 95%CI: 1,07 – 1,5, p < 0,01) und der Nierenfunktion (p < 0,05) eng korrelierte [57].

Die in den jeweiligen Studien gefundenen Prädiktoren können in der klinischen Praxis nur Anhaltspunkte in der Risikostratifizierung sein, da sie beim individuellen Patienten den Effekt der NIV zusammen mit der begleitenden medikamentösen Therapie nicht präzise genug vorhersagen. Allerdings stellen insbesondere eine begleitende oder im Verlauf sich entwickelnde Pneumonie, eine zu späte Diagnose des akuten Atemversagens bzw. verspätete Einleitung der NIV, ein niedriger und/oder sich nicht bessernder pH, wie auch Komorbiditäten als Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf mit Auftreten eines NIV-Versagens dar.

Dementsprechend müssen Patienten sowohl in der Adaptationsphase zur Erkennung des NIV-Frühversagens als auch nach zunächst erfolgreichem Einsatz der NIV engmaschig klinisch beobachtet und mittels Pulsoximetrie sowie wiederholter Blutgasanalysen überwacht werden. Zudem kann auch das Maß und die Effektivität der Ventilation kontinuierlich nicht-invasiv mittels transkutaner PCO<sub>2</sub>-Messung überwacht werden. Dies ist insofern sinnvoll, als Änderungen der Körperposition, Wechsel des Beatmungszugangs oder Änderungen der Vigilanz wesentliche Veränderungen der Ventilation bedingen können [58].

### **3.3.6. NIV-Spätversagen**

Auch nach primärer Besserung der Blutgase und des klinischen Zustands kann es im weiteren Verlauf zum „NIV-Spätversagen“ mit erneuter hyperkapnischer ARI kommen. Diese geht mit einer hohen Letalität von bis zu über 90% einher [47,52,59] (Level IV). Im Wesentlichen sind die Prädiktoren des Frühversagens auch diejenigen, die Indikatoren eines Spätversagens sein können.

Die individuell notwendige Beobachtungsdauer ist deshalb abhängig vom klinischen Verlauf und kann nicht pauschal angegeben werden. Siehe dazu auch Kapitel 11.7. (Monitoring).

### **3.3.7. Beendigung der NIV**

Weiterhin gibt es nur begrenzte Untersuchungen bzw. Studien zum Zeitpunkt bzw. zu den Kriterien einer möglichen Beendigung der Akut-NIV, insbesondere auch in Anbetracht der unterschiedlichen mit NIV behandelten Patientenkollektive. Die BTS-Guideline führt dazu aus, dass bislang nicht in klinischen Studien untersucht wurde, welches die optimale NIV-Dauer in der initialen Phase und der effektivste Weg der NIV-Beendigung bei Besserung des Patienten sind [60].

Sellares et al. verglichen eine direkte Beendigung der NIV mit der Fortführung einer nächtlichen NIV (n = 49 vs. n = 61) bei Patienten, die erstmalig eine NIV zur Therapie einer akuten respiratorischen Insuffizienz im Rahmen einer AECOPD erhalten hatten [61]. Kriterium für die Beendigung der NIV war ein arterieller pH  $\geq$  7,35. Nach 4 h wurden die Patienten in die jeweiligen Gruppen (konservativ vs. 3 Nächte mit NIV) randomisiert. Zwischen beiden Gruppen bestand kein Unterschied im Auftreten einer akuten respiratorischen Insuffizienz, der Einleitung einer Langzeit-NIV, der Wiederaufnahmerate und im Überleben nach 180 d. Daraus schlussfolgern die Autoren, dass die NIV direkt beendet werden kann, wenn die akute Episode mit Normalisierung des pH überstanden ist und die Patienten eine nicht-assistierte Atmung auch bei noch erhöhtem pCO<sub>2</sub> tolerieren.

Demgegenüber empfiehlt die Leitlinie der British Thoracic Society eine Beendigung der NIV, wenn sich pH und PCO<sub>2</sub> normalisiert haben und die allgemeine klinische Situation des Patienten gebessert ist [60]. Ergänzend weisen die Autoren darauf hin, dass auch die gleichzeitige Behandlung mit Steroiden, Antibiotika und Bronchodilatoren mit Rückgang der akuten Hyperinflation und Verbesserung der alveolären Ventilation zu einer Abnahme der Atemarbeit beiträgt.

Da bei Patienten mit vorbestehender chronischer Hyperkapnie allerdings nicht mit einer Normalisierung des PCO<sub>2</sub> zu rechnen ist, sind entsprechende Vorbefunde in die Entscheidung zur Beendigung der Akut-NIV bzw. zur Überleitung in eine außerklinische NIV zur Behandlung der chronisch ventilatorischen Insuffizienz einzubeziehen.

### **3.3.8. Leichtgradige Form der AECOPD**

Auch wenn NIV generell mit relativ wenigen Nebenwirkungen einhergeht, ist auch unter Berücksichtigung des Ressourcenverbrauchs darauf zu achten, die Indikation zur NIV nicht zu weit zu stellen. Patienten mit geringem Schweregrad der AECOPD und keiner oder geringer Azidose (pH-Werte  $>$  7,35) werden entsprechend den Richtlinien (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) [62] primär mit inhalativ applizierten Pharmaka und ggf. Sauerstoff behandelt.

Eine Indikation für eine NIV besteht dementsprechend nicht [30,60]. Bei erkennbarer klinischer Verschlechterung und kontinuierlichem Absinken des pH kann nach Expertenmeinung im Einzelfall allerdings schon bei einem pH  $>$  7,35 eine NIV eingeleitet werden.

### **3.3.9. NIV versus High-Flow**

Die Vielzahl von mittlerweile vorliegenden Einzelfallberichten zum Einsatz von High-Flow bzw. High Flow Nasal Cannula (HFNC) beim akuten hyperkapnischen Atemversagen infolge AE-COPD lässt sich nur sehr eingeschränkt für eine - insbesondere verlässliche - Aussage zur Wertigkeit der High-Flow-Therapie als möglichen Ersatz der NIV heranzuziehen.

Spoletini et al. verglichen in einem Kollektiv mit akutem respiratorischem Versagen die Anwendung von High-Flow- und Standard-Sauerstofftherapie in den Pausen zwischen den NIV-Anwendungen [63]. Für eine verlässliche Aussage war die Anzahl der Patienten mit AECOPD jedoch gering (High-Flow Arm n = 5; Sauerstoff-Arm n = 11). Insgesamt konnte im Gesamtkollektiv (High-Flow n = 23 – Standard-O<sub>2</sub> n = 24) festgestellt werden, dass neben einem besseren Komfort der High-Flow-Therapie diese im Gegensatz zur Standard-O<sub>2</sub>-Therapie keinen Anstieg der Atemfrequenz und keine Verschlechterung der Dyspnoe in den NIV-Pausen zur Folge hatte.

Untersuchungen eines größeren Kollektivs zum Vergleich von NIV und High-Flow-Therapie liegen bislang nur in begrenzter Anzahl vor. Sun et al. verglichen HFNC (n = 39) mit NIV (n = 43) und sahen unter HFNC keine höhere Versagensrate [64]. Allerdings fand keine Randomisierung statt, sondern die Gruppenzuordnung erfolgte in Abhängigkeit vom Verfahren, das zuerst beim Patienten in den ersten 4 h angewandt wurde. Außerdem entsprachen die Werte der NIV-Einstellung (IPAP 10 cmH<sub>2</sub>O (8-12) und EPAP 4 (4-5) cmH<sub>2</sub>O, Vt 5,4 ± 2,4 ml/kg PBW) nicht denen einer adäquaten NIV bei azidotischer hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz.

Eine aktuelle Studie von Cortegiani et al. verglich NIV und High-Flow bei Patienten mit einem pH 7,25-7,35 und PaCO<sub>2</sub> ≥ 55 mmHg vor Einleitung einer Atmungsunterstützung hinsichtlich des Therapieeffektes nach 2 h mit der Frage der Non-Inferiority von High-Flow [65]. Die Autoren sahen keinen Unterschied zwischen beiden Verfahren hinsichtlich der pCO<sub>2</sub>-Absenkung und des pH. Allerdings bedurften 32% der Patienten mit High-Flow einer Rescue-NIV. Der für die NIV gewählte Therapiedruck wurde so eingestellt, dass ein Atemzugvolumen von 6 – 8 ml/kg Idealgewicht erreicht wurde, was möglicherweise für die akute Situation zu gering ist.

Letztlich erlauben diese Ergebnisse lediglich die Schlussfolgerung, dass in NIV-Pausen der Einsatz der High-Flow-Therapie bei besserem Komfort und günstigerem Einfluss auf Dyspnoe und Atemfrequenz möglich ist, die High-Flow-Therapie jedoch nicht als Primär-Therapie eingesetzt werden soll.

### **3.3.10. Besondere Aspekte**

#### **3.3.10.1. NIV und Physiotherapie**

Nur wenige Studien haben bisher (vorwiegend physiologische) Effekte von zusätzlicher Physiotherapie bei Einsatz der NIV untersucht. Die Kombination von NIV und physiotherapeutischen Maßnahmen (d.h. active cycle of breathing technique) im Vergleich zu alleiniger NIV in der Behandlung von AECOPD führte in einer Studie zur stärkeren Reduktion von PaCO<sub>2</sub> und kürzeren Beatmungszeit, wobei keine weiteren Outcome-Parameter beeinflusst wurden [66]. In einer randomisierten Cross-over Studie bei erwachsenen Patienten mit exazerbierter cystischer Fibrose führte NIV während der Physiotherapie im Vergleich zu alleiniger Physiotherapie zu einem Anstieg der Sauerstoffsättigung und der Atemmuskelfunktion sowie einer Reduktion der Dyspnoe [67].

#### **3.3.10.2. NIV als außerklinische Beatmung nach AECOPD**

Bei Patienten mit AECOPD ist die hohe Rate der Rehospitalisation mit ca. 80% und die 1-Jahres-Mortalitätsrate mit ca. 50% nach zeitlich begrenztem Einsatz der NIV hoch [68,69]. Struik et al. sahen in einer Studie, die Patienten mit prolongierter Hyperkapnie > 48 h nach Beendigung der NIV wegen AECOPD und respiratorischer Insuffizienz (durchschnittlicher BMI 24,7 kg/m<sup>2</sup>, keine obstruktive schlafbezogene Atmungsstörung, OSA) einschloss, durch eine Fortführung der NIV über ein 1 Jahr keine Verbesserung im Hinblick auf Wiederaufnahmeraten oder Tod [70]. Murphy et al. konnten allerdings zeigen, dass eine genauere Risikostratifizierung der Patienten nach akuter hyperkapnischer Exazerbation erforderlich ist, anhand derer ein Patientenkollektiv definiert werden kann, das von einer Wiederaufnahme der NIV profitiert [71]. So haben Patienten mit einer persistierenden Hyperkapnie (PaCO<sub>2</sub> > 53 mmHg) 2 - 4 Wochen nach Rückbildung der respiratorischen Azidose bei kombinierter NIV und O<sub>2</sub>-Therapie ein Risiko für Wiederaufnahme oder Tod von 63,4% gegenüber 80,4% bei alleiniger O<sub>2</sub>-Therapie, was einer absoluten Risikoreduktion von 17% entspricht.

Eine Metanalyse von Wilson et al., die auch Studien zur NIV nach akuter hyperkapnischer Exazerbation einschloss, zeigte, dass eine NIV nach Exazerbation gegenüber rein konservativer Weiterbehandlung, nicht signifikant mit einem niedrigen Mortalitätsrisiko (23,01% vs 29,52%; RD, -8% [95% CI, -17% to 1%]; OR, 0,66 [95% CI, 0,41-1,06]; P = .09; I2 = 48,6%) oder verbesserten Lebensqualität (SMD, -0,03 [95% CI, -0,25 bis 0,20]; P = 0,82; I2 = 0,0%), aber mit weniger Krankenhauseinweisungen (RR, 0.59 [95% CI, 0,43-0,81]; P = 0,001; I2 = 76,5%) und geringer Intubationsnotwendigkeit (6,41% vs 18,18%; RD, -12% [95% CI, -22% bis -2%]; OR, 0.31 [95% CI, 0,11-0,89]; P = .03; I2 = nicht anwendbar) assoziiert war [72]. Die Evidenz wurde jedoch als begrenzt eingestuft.

Für die Postexazerbations-Gruppe kommt die aktuelle Cochrane-Analyse zum Ergebnis, dass der PaCO<sub>2</sub> durch NIV sowohl nach 3 Monaten (AMD -0,40 kPa, 95% CI -0,70 bis -0,09; 3 Studien, 241 Teilnehmer; moderate-certainty evidence) und 12 Monaten (AMD -0,52 kPa, 95% CI -0,87 bis -0,18; 3 Studien, 175 Teilnehmer; high-certainty evidence) gesenkt wird [73]. Das Wiederaufnahme-freie Überleben war unter NIV verbessert (AHR 0,71, 95% CI 0,54 bis 0,94; 2 Studien, 317 Teilnehmer; low-certainty evidence), im Gegensatz zum Risiko der Gesamtmortalität (AHR 0,97, 95% CI 0,74 bis 1,28; 2 Studien, 317 Teilnehmer; low-certainty evidence). Allerdings beruhen diese Ergebnisse lediglich auf 2 Studien, von denen die Studie von Struik et al. zwar Patienten mit Exazerbationen beinhaltete, aber nicht alle Patienten die Kriterien eines pH ≤ 7,35 erfüllten [70].

Die Leitlinie zur ausserklinischen Beatmung aus 2017 empfiehlt deshalb explizit die Evaluation einer außerklinischen NIV nach beatmungspflichtiger akuter respiratorischer Insuffizienz [74]. So sollte spätestens 4 Wochen nach der Beendigung der NIV eine erneute Blutgasanalyse erfolgen, um im Falle einer Persistenz der Hyperkapnie über eine Wiederaufnahme der NIV zu entscheiden.

### **3.4. NIV bei cystischer Fibrose und Bronchiektasenerkrankung**

Zur cystischen Fibrose (CF) gibt es nur wenige Daten bezüglich des Einsatzes von CPAP bzw. NIV bei akuter hyperkapnischer Insuffizienz. Eine randomisierte, kontrollierte Studie untersuchte den Einsatz von NIV in Ergänzung zu physiotherapeutischen Maßnahmen der Sekretmobilisation [75]. NIV führte zu einer Reduktion der Dyspnoe, Vermeidung von Desaturationen und Verbesserung der Muskelkraft während physiotherapeutischen Maßnahmen.

Für Patienten mit cystischer Fibrose und Bronchiektasen sind im Wesentlichen dieselben Kriterien für die Einleitung der NIV wie bei der akuten hyperkapnischen COPD-Exazerbation heranzuziehen [60]. Insbesondere bei der CF ist eine begleitende intensive Physiotherapie zur Sekretmobilisation bzw. -clearance erforderlich [60] und auf eine Therapieadhärenz zu achten.

## **3.5. Akute nichtinvasive Beatmung bei Obesitasypoventilationssyndrom**

### **3.5.1. Einführung & Epidemiologie**

Das Obesitas Hypoventilationssyndrom (OHS) ist definiert als eine Kombination von Adipositas (Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>), Tageshyperkapnie (PaCO<sub>2</sub> ≥ 45 mmHg) und dem Fehlen anderer Erkrankungen, die eine alveoläre Hypoventilation, also die Tageshyperkapnie, verursachen können [76]. Es besteht eine Co-Prävalenz einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) in 70-90% der Fälle [76]. Die Mortalität bei akut auf chronischem respiratorischem Versagen bei OHS ist deutlich erhöht (1 Jahres Mortalität 18%; 3 Jahres Mortalität 31%) [77].

### **3.5.2. Pathophysiologie**

Das OHS führt zu Veränderungen der Lungenmechanik, welche in Störungen des Atemantriebs und schlafbezogener Atmungsstörungen resultiert. Akute Exazerbationen bzw. das Auftreten einer akuten respiratorischen Insuffizienz werden vorwiegend postoperativ oder im Rahmen von Atemwegsinfektionen beobachtet, wenn der erhöhte Atemantrieb zur Kompensation der ventilatorischen Last nicht aufrechterhalten werden kann. Zugleich ist eine kardiale Komorbidität als Einflussfaktor zu berücksichtigen [77,78].

### **3.5.3. Diagnostik der akuten Dekompensation/Exazerbation**

Die Kriterien der Exazerbation eines OHS mit hyperkapnischem Versagen entsprechen den Kriterien der AECOPD [79].

### **3.5.4 Therapie**

#### **3.5.4.1. NIV**

Die Indikation zur Einleitung einer NIV ergibt sich – analog zur akuten Exazerbation der COPD – bei einem  $\text{pH} < 7,35$  und  $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$  [79]. Allerdings gibt es nur wenige Studien, die den Effekt der NIV auf das akute hyperkapnische Versagen bei OHS untersucht haben [80,81].

In der Studie von Duarte et al. [82] wurden CPAP (mittlerer Druck 15  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) und BiPAP (mittlerer IPAP 16  $\text{cmH}_2\text{O}$  und PEEP 7  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) angewandt, aber nicht getrennt ausgewertet. Ferner hatten 22 Patienten eine begleitende COPD und würden nach aktuellen Kriterien nicht die Diagnose OHS erfüllen [82]. Gursel et al. untersuchten OHS im Vergleich zu AECOPD sowie neuromuskulären Patienten und konnten gleiche Behandlungseffekte über alle Gruppen zeigen, wobei OHS-Patienten bei vergleichbaren Beatmungsparametern im Mittel 4 Tage länger zur Rekompensation brauchten im Vergleich zu nicht adipösen Patienten [83].

Carillo et al. zeigten, dass NIV bei OHS einen vergleichbaren positiven Effekt hinsichtlich NIV-Versagen, Krankenhausmortalität und 1-Jahresüberleben hat wie NIV bei AECOPD [84]. Bry et al. untersuchten 53 Patienten mit NIV bei OHS (66% hyperkapnisches Versagen), wobei in dieser Studie auch Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen und AECOPD (13%) mit untersucht wurden [85].

Eine retrospektive Studie konnte zeigen, dass der Einsatz von NIV in mehr als 90% der Fälle erfolgreich sein kann bei einer mittleren Intensivtherapie von 7 Tagen [78].

Bezüglich der Beatmungseinstellung wird auf das Kapitel Technik verwiesen.

#### **3.5.4.2. Nasaler High-Flow vs. NIV bei OHS**

Für die akute Hyperkapnie bei OHS gibt es nur einzelne kleine Fallstudien mit alleinigem Einsatz von NHF [86]. Insgesamt fehlen Studien zum akuten respiratorischen Versagen und NHF bei OHS. Die NIV ist weiterhin die Therapie der ersten Wahl. Die Anwendung von NHF kann als individuelle Rescue-Therapie bei Intoleranz der NIV oder im Intervall zwischen den NIV-Anwendungen erwogen werden [87].

Nach einer beatmungspflichtigen Exazerbation bei Erstdiagnose eines OHS sollte nach der Akutbehandlung zeitnah eine Abklärung eines chronischen OHS und OSAS entsprechend der S2k Leitlinie „Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz“ mit entsprechender Therapie erfolgen [74].

### 3.6. Neuromuskuläre Erkrankungen und thorakal-restriktive Thoraxwunderkrankungen

Das Feld der neuromuskulären Erkrankungen ist sehr breit und heterogen. Für viele seltene Erkrankungen liegen zur NIV-Therapie nur Fallberichte oder kleine Fallserien vor, die eine allgemeine Empfehlung für diese Erkrankungen erschweren. Bisher liegen auch keine randomisierten Studien zum Vergleich der NIV und invasiven Beatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz für neuromuskuläre Erkrankungen vor [88].

Generell kann aus den bisher vorliegenden Daten geschlossen werden, dass bei akuten Infektionen bzw. in postoperativen Situationen die erhöhte Atemarbeit von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen nicht mehr geleistet werden kann. Eine zusätzliche Verschlechterung der respiratorischen Situation kann durch die häufig vorhandene Abhustschwäche, oft in Kombination mit einer mehr oder minder ausgeprägten Schluckstörung verursacht werden [89]. Die invasive Beatmung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen im Rahmen akuter Infektionen ist jedoch mit erhöhter Mortalität assoziiert [90-93]. Aufgrund der eingeschränkten Kraft der Atem- und Atemhilfsmuskulatur gibt es häufig Probleme beim Extubieren der Patienten, was die Anlage eines Tracheostomas erfordert und zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität, des Sprechens und der Nahrungsaufnahme führt [92-96]. Durch NIV kann in vielen Fällen die Intubation verhindert werden, wodurch auch die Mortalität und die Krankenhausverweildauer reduziert werden [93,96-100]. Der Einsatz der NIV führt auch zu einer Verringerung des Extubationsversagens [94,101]. Wichtig ist dabei, neben der NIV auch aufgrund des häufig bei NME abgeschwächten Hustenstoßes konsequent ein nichtinvasives Sekretmanagement [102], ggf. in Kombination mit Bronchoskopie, durchzuführen.

Die besten Daten zur NIV-Therapie liegen für Motoneuronenerkrankungen/Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) [96,103-109], die Muskeldystrophie [109-111] und die Myasthenia gravis [93,112-116] vor.

Bei der ALS ist bekannt, dass durch eine NIV-Therapie bei akuter respiratorischer Insuffizienz, z. B. im Rahmen einer akuten Pneumonie, in einigen Fällen eine Intubation verhindert werden kann [96]. Zudem kann der frühe Einsatz einer nächtlichen NIV-Behandlung zu einer Verbesserung der Schlafqualität führen [103] und möglicherweise die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung über ein Tracheostoma hinauszögern [104,105]. Daher kann es sinnvoll sein, frühzeitig geeignete Patienten zu identifizieren. Darüber hinaus ist der NIV-Einsatz bei ALS-Patienten ein Baustein der Therapie, um die Überlebenszeit zu verlängern [105-107]. Dabei ist hervorzuheben, dass Patienten mit deutlich eingeschränkter bulbärer Symptomatik (Schluckstörung etc.) weniger oder kaum noch von einer NIV-Therapie profitieren [107,108].

Bei den Muskeldystrophien konnte gezeigt werden, dass durch eine NIV-Therapie eine Intubation bei akuter respiratorischer Insuffizienz in einigen Fällen verhindert werden kann. Zudem können die Lebensqualität sowie die Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate durch eine Langzeit-NIV-Therapie verbessert werden [109-111].

Bei der Myasthenia gravis, der häufigsten autoimmunen Muskelerkrankung, kann in fast 50% der Fälle eine Intubation im Rahmen einer akuten respiratorischen Insuffizienz durch eine NIV-Therapie verhindert werden, was zu einer geringeren Mortalität und deutlich kürzeren Beatmungszeiten führt [93,114-166]. Hier scheint, ähnlich wie bei der ALS, das Ausmaß der Dysphagie über den Erfolg der NIV-Therapie mitzuentscheiden [93].

Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen ist daher beim Fehlen von Kontraindikationen - in Rücksprache mit einem Neurologen - eine Behandlung mit NIV sinnvoll.

Für Patienten mit thorakal-restriktiven Erkrankungen sind Fallserien bzw. Studien im Vergleich von NIV mit invasiver Beatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz nicht vorhanden. Dennoch wird diese Therapie bei hyperkapnischem Atemversagen in erfahrenen Zentren regelhaft durchgeführt, vor allem, weil die meisten dieser Patienten bereits bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz bereits auf eine außerklinische nichtinvasive Beatmung eingestellt sind.

Nur für die unmittelbar postoperative Phase nach großen Korrekturoperationen bei Kyphoskoliosen sind Daten über den Einsatz von NIV zur Verhinderung einer Intubation vorhanden – hier wird auf das entsprechende Kapitel der Leitlinie verwiesen.

### **3.7. Akute nichtinvasive Beatmung bei weiteren Indikationen**

#### **3.7.1. Asthma Exazerbation**

Schwere Exazerbationen eines Asthma bronchiale können mit einem schweren hypoxischen aber auch hyperkapnischem Versagen einhergehen. Die NIV ist hierbei noch keine etablierte Standardtherapie, kann jedoch unter Ausschöpfung aller bronchodilatatorischen Maßnahmen in Erwägung gezogen werden [117,118].

Im klinischen Alltag scheint die Anwendung der NIV trotz fehlender Evidenz bei akuten Exazerbationen bereits Routine zu sein und immer mehr Anwendung zu finden. So konnte eine Zunahme in der Anwendung von NIV bei Asthma Exazerbationen von 3% im Jahr 1998 auf 34% 2016 beobachtet werden [119].

Ziel der NIV ist es, den intrinsischen PEEP (PEEPi) zu überwinden, die dynamische Hyperinflation abzumildern und die Atemarbeit zu reduzieren [120]. Pallin et al. empfehlen in ihrer Metaanalyse ein moderat erhöhtes PEEP-Niveau mit einem driving pressure von 7-10 cm H<sub>2</sub>O in Anlehnung an die etablierten Beatmungsformen bei COPD [120]. Jedoch konnte in dieser sowie anderen Metaanalysen bislang kein Effekt auf Mortalität, Intubationsrate oder Intensiv-/Krankenhausaufenthaltsdauer durch Anwendung der NIV nachgewiesen werden; es werden positive Effekte auf die Atemfrequenz und das Dyspnoe-Empfinden beschrieben [120-122].

Die Empfehlungen der British Thoracic Society [79] raten aufgrund der zum damaligen Zeitpunkt vorliegenden Literatur und Evidenz von der Anwendung der NIV bei hyperkapnischem Asthma Exazerbationen ab; jedoch sollen bei wiederholten hyperkapnischem Exazerbationen diese mit den Einstellungen wie bei der Akut-NIV bei Exazerbationen der COPD behandelt werden. Dies entspricht jedoch dem Niveau einer Expertenempfehlung, ist bislang nicht durch Studien belegt und sollte im Rahmen von Einzelfallentscheidungen erfolgen.

In einer – wenn auch retrospektiven - Studie von Althoff et al. in 682 amerikanischen Intensivstationen mit über 53.000 exazerbierten Asthma Patienten, die zumindest aufgrund der hohen Zahl von untersuchten Patienten ein Spiegelbild der realen Versorgungssituation einschließlich NIV-Anwendung darstellt, konnte für die Anwendung der NIV eine Reduktion der Intubationsrate bzw. invasiven Beatmung (OR 0,36) und Krankenhaussterblichkeit (OR 0,48) beobachtet werden [123]. Zwar wird in dieser Studie nicht zwischen hypoxischem und/oder hyperkapnischem Versagen und der Anwendungsparameter der NIV unterschieden, aufgrund der Studiendaten kann bei akuter hyperkapnischer Exazerbation eines Asthma bronchiale jedoch NIV entsprechend der Anwendungsempfehlungen der AE-COPD versucht werden.

Zusammenfassend betrachtet scheint die Anwendung der NIV bei hyperkapnischen Asthma Exazerbationen ein probater Therapieansatz zu sein und kann entsprechend der Anwendungsempfehlungen der Akut-NIV bei COPD versucht werden. Wünschenswert sind weitere Studien mit klar definierten Beatmungseinstellungen und Endpunkten, um die Evidenz in der Anwendung zu verbessern.

### 3.7.2. Interstitielle Lungenerkrankungen mit hyperkapnischem Atemversagen

Exazerbationen von interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) präsentieren sich meist als aggravierte hypoxische respiratorische Insuffizienz (siehe Kapitel 11.5.3.2. Hypoxämische ARI)[124]. Jedoch kann infolge von Einschränkungen der atemmuskulären Mechanik bei meist fortgeschrittener ILD eine Hyperkapnie eintreten und mit NIV behandelt werden [125,126].

Für den Einsatz der NIV bei akut hyperkapnischen Exazerbationen einer interstitiellen Lungenerkrankung kann keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden; dennoch kann diese im Rahmen eines palliativen Settings angewandt werden (vgl. Kapitel Palliativ).

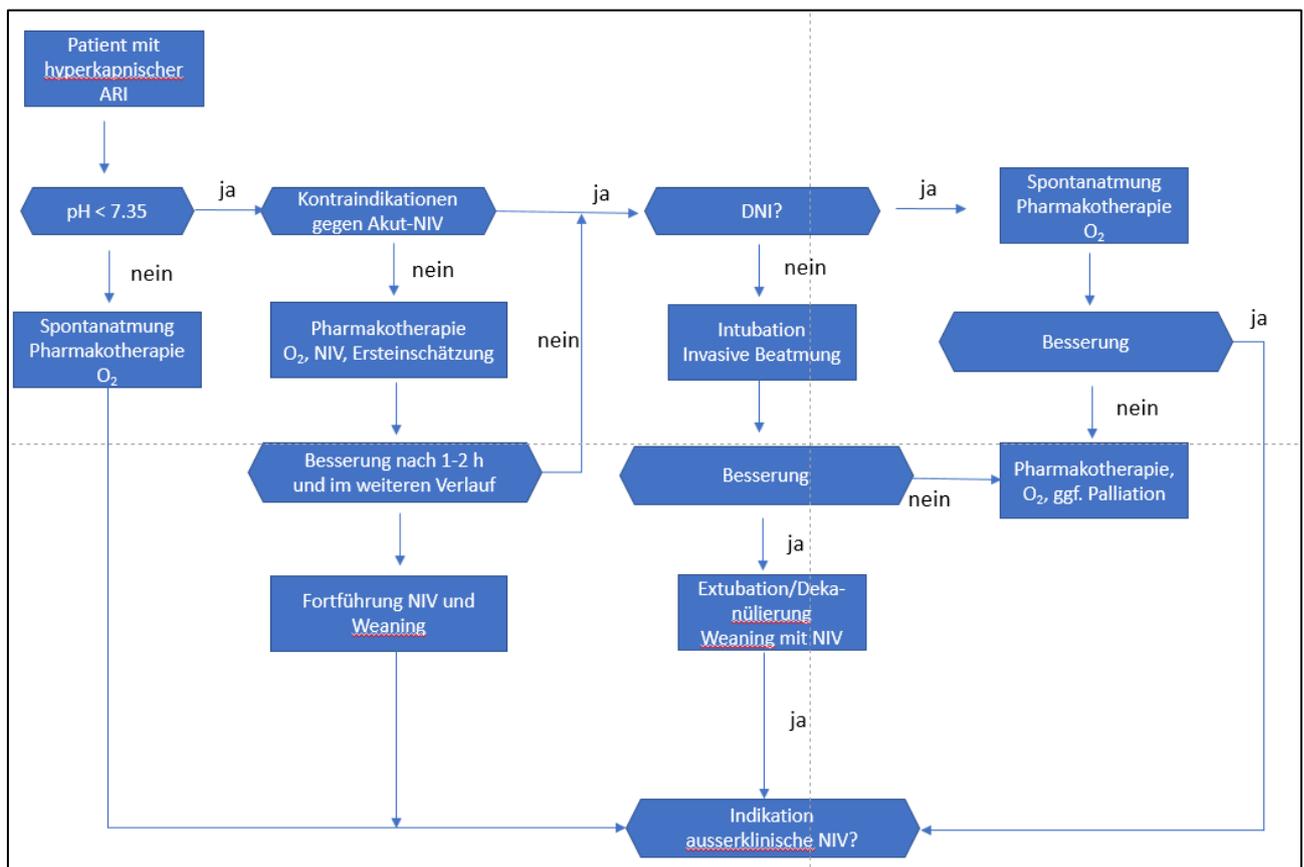


Abb.1: Algorithmus für NIV als Therapie der hyperkapnischen ARI. DNI: Do not intubate (Patientenverfügung, nicht zu intubieren).

## **4 ARI bei kardialem Lungenödem**

### **4.1 Empfehlungen und Statements**

- E12** Bei Patienten mit hypoxämischer ARI bei kardiogenem Lungenödem soll, neben oro-nasaler Sauerstoffgabe, frühzeitig eine CPAP-Therapie begonnen werden. Dies gilt auch für die Behandlung von Patienten in der Prähospitalphase oder in der Notaufnahme.
- E13** Bei zusätzlicher Hyperkapnie kann neben der Pharmakotherapie primär NIV als Alternative zu CPAP eingesetzt werden. Sowohl ein adäquater inspiratorischer Druck (IPAP) mit dem Ziel der alveolären Normoventilation als auch ein ausreichend hoher expiratorischer Druck (EPAP), in Analogie zum CPAP, sollten individuell titriert werden.
- E14** Während der CPAP bzw. NIV-Therapie soll der arterielle Blutdruck regelmäßig überwacht werden.
- E15** Der Einsatz von CPAP bzw. NIV im Rahmen kardiologischer Interventionen, wie z.B. perkutane transluminale Coronar-Angioplastie (PTCA), kann im Einzelfall erwogen werden.
- S6** Bei Patienten mit hypoxämischer ARI bei kardiogenem Lungenödem dürfen durch die Adaptation an CPAP bzw. NIV die indizierte Pharmakotherapie sowie die notwendigen kardiologischen Interventionen, wie z.B. Herzkatheter, nicht verzögert werden.

### **4.2 CPAP bzw. NIV beim akuten kardialen Lungenödem**

Die pulmonale Stauung infolge einer Linksherzinsuffizienz ist die häufigste Ursache der hypoxämischen ARI. Bei der Behandlung des kardiogenen Lungenödems mittels nicht-invasiver Beatmung ist die Atmungsunterstützung durch Aufrechterhaltung eines gleichbleibenden, kontinuierlichen, positiven Atemwegsdruckes (CPAP, Continuous Positive Airway Pressure) von anderen Formen der NIV zu unterscheiden, die einen positiven expiratorischen Atemwegsdruck (PEEP, Positive end-expiratory Pressure) mit einer zusätzlichen, inspiratorischen Druckunterstützung kombinieren. Die am besten untersuchten Verfahren dieser im Weiteren zur Abgrenzung gegenüber CPAP unter dem Begriff NIV zusammengefassten Beatmungsformen sind die NIPPV (Non-Invasive Positive Pressure Ventilation) und BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure).

### **4.3 Studienlage und Evidenz für CPAP bzw. NIV beim akuten kardialen Lungenödem**

In Anlehnung an S3 Leitlinie „Infarktbedingter Kardiogener Schock“ [7] sollte beim infarktbedingten Kardiogenen Schock eine invasive Beatmung bevorzugt werden (Expertenkonsens). Im Einzelfall kann jedoch auch eine nicht-invasive Beatmung erwogen werden.

In zahlreichen Studien wurden die Effekte der nicht-invasiven Beatmung bei kardialem Lungenödem (CPE=Cardiac Pulmonary Edema) untersucht [127]. Dabei wurden in der Regel nicht-invasive Beatmung unabhängig vom Beatmungsmodus vs. Standardtherapie mit O<sub>2</sub>-Gabe, CPAP vs. Standardtherapie mit O<sub>2</sub>-Gabe, NIV (NIPPV oder BiPAP) vs. Standardtherapie mit O<sub>2</sub>-Gabe und NIV (NIPPV oder BiPAP) vs. CPAP verglichen. Endpunkte der Untersuchungen waren in der Regel die Letalität, die Intubationsrate, die Inzidenz von Myokardinfarkten, die Verbesserung verschiedener physiologischer Parameter oder andere prädefinierte Indikatoren für ein Behandlungsversagen.

Die bisher größte Studie (3CPO-Trial) schloss insgesamt 1069 Patienten ein, die entweder mit CPAP (n=346), NIPPV (n=356) oder O<sub>2</sub>-Gabe (n=367) behandelt wurden [128]. Allerdings führte die fehlende Toleranz gegenüber dem zugewiesenen Verfahren bei relativ vielen Patienten zu einem Crossover in

eine andere Therapieform (von O<sub>2</sub>-Gabe zu NIV oder CPAP: n=56/367 (15%); von NIV oder CPAP zu O<sub>2</sub>-Gabe: n=80/702 (11%). Weder für den Vergleich zwischen nicht-invasiver Beatmung (CPAP oder NIV) und O<sub>2</sub>-Insufflation noch für den Vergleich zwischen NIV und CPAP zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der Letalität (7-Tage und 30-Tage), Intubationsrate, Einweisung auf die ICU und Inzidenz eines Myokardinfarktes. CPAP und NIV führten im Vergleich zur O<sub>2</sub>-Gabe lediglich zu einer rascheren Verbesserung der Dyspnoe und Normalisierung der Herzfrequenz, Azidose und Hyperkapnie.

Metaanalysen, die den 3CPO-Trial einschlossen, kamen zu vergleichbaren Ergebnissen [127,129,130]. Im Vergleich zur Standardtherapie mit O<sub>2</sub>-Gabe führte CPAP zu einer Reduktion der Krankenhausmortalität (relatives Risiko [RR], 0,65 [95% CI, 0,48 bis 0,88]) und der Intubationsrate (RR, 0,46 [CI, 0,34 bis 0,62]), nicht jedoch zu einer signifikanten Änderung der Inzidenz von erneuten Myokardinfarkten [127]. NIV führt im Vergleich zur Standardtherapie mit O<sub>2</sub>-Gabe ebenfalls zu einer Reduktion der Krankenhausmortalität (RR, 0,72 [95% CI, 0,53 bis 0,98]) sowie der Intubationsrate (RR, 0,50 [CI, 0,31 bis 0,81]), hat jedoch keinen relevanten Einfluss auf die Inzidenz von Myokardinfarkten [127]. CPAP und NIV zeigten ähnliche Effekte auf die Krankenhausmortalität, die Intubationsrate und die Inzidenz von Myokardinfarkten [127]. Allerdings zeigte sich beim Vergleich von CPAP und NIV mit fixierten inspiratorischen Drücken eine niedrigere Inzidenz von Myokardinfarkten unter CPAP [130] als unter NIV. Dieser Unterschied trat beim Vergleich von CPAP und NIV mit titrierten inspiratorischen Drücken nicht auf [130].

Die CPAP und die NIV-Therapie können vor allem bei Patienten mit reduzierter Vorlastreserve und Hypotonie zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens und des arteriellen Blutdrucks führen. Die Ursache ist der Anstieg des intrathorakalen Drucks, der den venösen Rückfluss und die rechts- und linksventrikuläre Vorlast verringern kann. Daher soll während der CPAP bzw. NIV-Therapie der arterielle Blutdruck regelmäßig überwacht werden [131].

Einige Studien verglichen den Einsatz der Standardtherapie mit dem Boussignac-CPAP. Dabei handelt es sich um einen einfachen Resistor, der in die O<sub>2</sub>-Insufflation integriert werden kann und in Abhängigkeit vom Gasfluss einen variablen, kontinuierlichen Atemwegsdruck aufbaut. Dieses System benötigt keinen Respirator und kann daher auf peripheren Stationen, im Prähospitaleinsatz und in der Notaufnahme eingesetzt werden. In einer multizentrischen, randomisiert kontrollierten Studie an 120 Patienten verglichen Moritz et al. das Boussignac-CPAP mit klassischer NIV (BiPAP) und fanden keine Unterschiede bezüglich eines kombinierten Endpunktes aus Intubationsrate, Auftreten eines Myokardinfarktes und Versterben innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der Therapie in der Notaufnahme [132]. Dieses Ergebnis war unabhängig vom Vorliegen einer Hyperkapnie (PaCO<sub>2</sub> ≥45mmHg).

Auch in einer weiteren multizentrischen, randomisiert kontrollierten Studie an 200 Patienten fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich Letalität, Auftreten eines Myokardinfarktes und Intubationsrate zwischen Boussignac-CPAP und NIV mit einem Respirator beim Einsatz in der Notaufnahme [133]. NIV führte lediglich zu einer rascheren Verbesserung des Gasaustauschs als das Boussignac-CPAP. Auch in dieser Studie war das Ergebnis unabhängig vom Vorliegen einer Hyperkapnie (PaCO<sub>2</sub> ≥45mmHg) oder einem BNP >500pg/ml.

Offene Fragen sind noch der optimale Zeitpunkt der CPAP- bzw. NIV-Therapie wie auch die Fragestellung, ob bei Versagen von CPAP der nachfolgende Einsatz von NIV sinnvoll sein kann.

#### 4.4. Bewertung der Studienlage

Die meisten Autoren der Metaanalysen und systematischen Reviews kamen zu dem Ergebnis, dass CPAP und NIV als gleichwertig zu werten seien und der Einsatz im Wesentlichen von den technischen Gegebenheiten der einzelnen Institutionen abhängig gemacht werden sollte.

Daher soll basierend auf den systematischen Reviews und Metaanalysen der vorliegenden randomisierten Studien bei Patienten mit hypoxämischer ARI bei kardiogenem Lungenödem und fehlenden Ausschlusskriterien ein Behandlungsversuch mit CPAP nach initialer nasaler Sauerstoffapplikation und Pharmakotherapie unternommen werden. Dabei gilt grundsätzlich für alle Patienten mit kardial bedingtem Lungenödem die Einhaltung diagnostischer und therapeutischer Schritte entsprechend den Leitlinien zur akuten Herzinsuffizienz [131] und des akuten Koronarsyndroms [134]. So soll insbesondere bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und Lungenödem möglichst rasch eine perkutane transluminale Coronar-Angioplastie (PTCA) erfolgen [131,134].

Die Therapie mit NIV bzw. CPAP darf keine anderen kardiologisch notwendigen Maßnahmen verzögern [131,134].

Aufgrund der derzeitigen Daten spricht auch eine zusätzliche Hyperkapnie nicht zwingend für den primären Einsatz der NIV bei diesem Patientenkollektiv [135]. Allerdings senkt bei intubierten Patienten die inspiratorische Druckunterstützung den Sauerstoffverbrauch der Atemmuskeln im Vergleich zur Atmungsunterstützung durch CPAP [136]. Bei NIV führt die inspiratorische Druckunterstützung im Vergleich zur CPAP-Behandlung zur effektiven Entlastung der Atemmuskeln und Reduktion der Hyperkapnie bei gleichen hämodynamischen Effekten [137,138]. Aufgrund dieser pathophysiologischen Erwägungen und der Ergebnisse der Metaanalyse von Winck et al., die für die Gruppe der Patienten mit Lungenödem und einem  $\text{PaCO}_2 \geq 50 \text{ mmHg}$  einen statistisch nicht signifikanten Vorteil der NIV im Hinblick auf die Intubationsnotwendigkeit und Mortalität zeigt, ist bei Patienten mit Lungenödem und Hyperkapnie NIV möglicherweise einer CPAP-Behandlung vorzuziehen [139]. Wenngleich kein Vorteil einer NIV gegenüber einer CPAP-Behandlung gezeigt wurde, ist aufgrund pathophysiologischer Überlegungen und fehlender negativer Effekte der Einsatz einer NIV bei hyperkapnischen Patienten dennoch sinnvoll [129,130].

Bei der NIV-Einstellung ist neben der adäquaten, individuell titrierten inspiratorischen Druckunterstützung zur Sicherstellung einer ausreichenden alveolären Ventilation auch auf die Anwendung eines ausreichenden endexpiratorischen Drucks, der in der Höhe dem einer alleinigen CPAP-Therapie entspricht, zu achten. Die CPAP- bzw. titrierte NIV-Therapie führt nicht zu einer erhöhten Rate an Myokardinfarkten [129,130].

Auch wenn CPAP- oder NIV-Behandlung bei Lungenödem im Rahmen einer PTCA bisher nicht untersucht wurden, kann ein Behandlungsversuch im Einzelfall erwogen werden. Welche Technik dabei zur Anwendung kommt, hängt von den Gegebenheiten ab.

Zeichnet sich innerhalb von zwei Stunden keine Besserung des  $\text{PaCO}_2$ - und des pH-Wertes ab, sollten in der Regel der Abbruch der CPAP- bzw. NIV-Therapie und die Einleitung einer invasiven Beatmung erfolgen, bei gleichzeitiger Fortführung der Basistherapie.

Zu beachten ist, dass in einer Metaanalyse bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und häufig begleitendem Lungenödem eine liberale Sauerstoffapplikation, die zu Sauerstoffsättigungen von 94 -99% führt, mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert ist [139,140].

Belastbare Daten hinsichtlich der Effekte einer Highflow Sauerstofftherapie bei akutem Lungenödem im Hinblick auf die Mortalität gibt es aktuell nicht [141].

In diesem Kontext, kann daher eine Highflow Sauerstofftherapie bei hypoxämischer ARI als Folge eines kardiogenen Lungenödems aktuell nicht empfohlen werden.

## **5 Hypoxämische ARI, nicht kardial bedingt**

### **5.1. Empfehlungen und Statements**

- S7 mit E16** Bei akuter hypoxämischer ARI mit nur leicht oder moderat gestörtem Gasaustausch ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150 \text{ mmHg}$ ) konnte bislang kein Vor- oder Nachteil von CPAP/NIV im Vergleich zur High Flow Nasal Oxygen (HFNO) Therapie nachgewiesen werden. Daher kann im Einzelfall an Stelle von CPAP / NIV auch ein Therapieversuch mit HFNO erwogen werden.
- E17** Immunsuppression: Bei immunsupprimierten erwachsenen Patienten mit einer akuten respiratorischen Insuffizienz, die bei Aufnahme auf die ICU keine Kriterien für ein NIV-Versagen (Faktoren, die mit der Wahrscheinlichkeit eines NIV-Versagens einhergehen sind ein erhöhter SOFA-Score, Atemfrequenz, bakterielle/ opportunistische Infektionen, niedrige  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$  Ratio sowie eine Sepsis) aufweisen, kann ein CPAP-Versuch/High-Flow unter Beachtung von Kontraindikationen durchgeführt werden.
- S8** Ein (CPAP)-NIV-Versuch erfordert eine klare Festlegung von Abbruchkriterien, um die Intubation nicht zu verzögern.
- S9** NIV ist keine Routinemaßnahme bei Trauma-/Verbrennungspatienten.
- E18** Bei Traumapatienten mit Hypoxämie trotz adäquater Analgesie und suffizienter  $\text{O}_2$ -Insufflation kann ein Therapieversuch mit NIV unter Beachtung von Kontraindikationen durchgeführt werden.
- E19** Bei mittelschwerem bis schwerem ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$ ) kann im Einzelfall ein Therapieversuch mit CPAP/NIV und/oder High-Flow unternommen werden.
- E20** CPAP/NIV bei ARDS kann in einem milden oder moderaten Stadium und bei ausgewählten Patienten ohne oder mit nur geringgradigen zusätzlichen Organversagen eingesetzt werden
- E21** Der Einsatz von CPAP/ NIV bei ARDS soll ausschließlich unter kontinuierlichem apparativem und klinischem Monitoring und ständiger Intubationsbereitschaft erfolgen.
- E22** Präoxygenierung: NIV sollte zur Präoxygenierung und unmittelbaren Beatmung vor der endotrachealen Intubation bei akut hypoxämischen Patienten eingesetzt werden.
- S10** Für die Therapie des akuten hypoxämischen Versagens bei Covid-Pneumonie wird auf die jeweils aktuelle S3-LL „stationäre Therapie der Covid-Infektion“ verwiesen.

## **5.2 Allgemeine Aspekte von CPAP bzw. NIV und High Flow Nasal Oxygen**

### **5.2.1 Studienlage**

Die Datenlage zur Anwendung von CPAP bzw. NIV bei der hypoxämischen ARI ist insgesamt schwierig zu werten, da eine Hypoxämie bei einer Vielzahl verschiedener Erkrankungen als gemeinsames Symptom resultieren kann und nur wenige Studien prospektiv CPAP bzw. NIV an homogenen Kollektiven mit der gleichen Grunderkrankung (z. B. ambulant erworbene Pneumonie oder Thoraxtrauma mit

Lungenkontusion oder sekundäres ARDS bei Sepsis) untersucht haben. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass die Art des NIV-Interfaces (Helm versus Gesichtsmaske) einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben könnte [142, 143]. Daher können hier keine generellen Empfehlungen für die unterschiedlichen Formen der Hypoxämie und die NIV im Allgemeinen gegeben werden. Wo dies möglich ist, werden jedoch die einzelnen Patientengruppen angesprochen.

### **5.2.2 Auswirkungen auf die Ventilation, Oxygenierung und Atemmechanik**

Das wesentliche Ziel in der Behandlung der hypoxämischen ARI ist die Verbesserung der Belüftung der Lunge durch eine Vergrößerung oder Normalisierung der pathologisch verminderten funktionellen Residualkapazität (Functional Residual Capacity, FRC). Dies kann zum einen durch die Vermeidung eines endexpiratorischen Kollapses alveolärer Bezirke mittels PEEP oder CPAP erreicht werden. Zusätzlich kann durch Erhöhung des transpulmonalen Druckes (z. B. durch eine inspiratorische Druckunterstützung) eine Wiedereröffnung von kollabiertem Lungengewebe in der Inspiration erreicht werden. Idealerweise werden beide Ansätze miteinander verknüpft, um das inspiratorisch eröffnete Lungengewebe auch expiratorisch offen zu halten. Die Erhöhung der FRC führt auch häufig zur Verbesserung der Compliance und damit zu einer Reduktion der Atemarbeit. Kommt es durch die Vergrößerung der FRC durch PEEP oder CPAP jedoch zu einer Überblähung, kann die Atemarbeit auch ansteigen.

### **5.2.3 Möglichkeiten und Grenzen von CPAP bzw. NIV bei Atelektasenbildung**

Schon extrem kurze, nur 0,2–0,4 Sekunden dauernde Abfälle des Atemwegsdrucks (z. B. durch Diskonnektion oder Leckage des Beatmungssystems) können bei ausgeprägten Formen des Lungenversagens unmittelbar zum Kollaps alveolärer Areale (Derecruitment) und zum akuten Wiederauftreten einer schweren Hypoxämie führen. Somit stellt die NIV bei der hypoxämischen ARI eine besondere Herausforderung an die Dichtigkeit der verwendeten Interfaces, die Höhe des vom Patienten tolerierten PEEP-Niveaus und die Dauer der Beatmung dar. Auf jeden Fall muss ein für die Hypoxämie verwendbares System Druckkonstanz kontinuierlich über lange Zeiten liefern. Diese andauernde Anwendung der NIV geht häufig mit Problemen hinsichtlich der Toleranz, der Pflege, beim Essen, Trinken und der Kommunikation einher und kann lokale Komplikationen wie z. B. Hautulzerationen und Augenirritationen verursachen. In diesem Kontext gibt es erste Hinweise, dass der Beatmungshelm möglicherweise als NIV-Interface bevorzugt verwendet werden sollte.

### **5.2.4 Erfolgs- und Abbruchkriterien**

Die Erfolgskriterien für eine effektive NIV sind in der Tabelle 3 zusammengefasst. Die Abbruchkriterien einer NIV-Behandlung ergeben sich daher zwangsläufig aus einem Ausbleiben der Erfolgskriterien (siehe Tabelle 3) wie z. B. fehlende Besserung der Dyspnoe, fortbestehende Tachypnoe, Verschlechterung oder ausbleibende Verbesserung einer kritischen Hypoxämie oder Hyperkapnie mit zunehmender Azidose oder aber Vigilanzverschlechterung bzw. zunehmende Agitiertheit des Patienten.

### **5.2.5 HFNO bei akuter hypoxämischer ARI**

Die Gabe von Sauerstoff mit hohen Flussraten ( $> 40$  l/min) in einer definierten Konzentration durch großlumige nasale Kanülen wird als High Flow Nasal Oxygen (HFNO) Therapie beschrieben. Durch ein Auswaschen von Luft aus den oberen Atemwegen verkleinert HFNO den Totraum, wodurch es im Vergleich zur konventionellen Sauerstoffgabe zu einer Reduktion der Atemarbeit, einer Abnahme der

Atemfrequenz und einer Verbesserung der Oxygenierung kommt [144]. Nachdem Frat und Mitarbeiter 2015 in einer Multizenterstudie zeigen konnten, dass HFNO im Vergleich zu NIV bei Patienten mit akuter hypoxämischer ARI sowohl die Intubationsrate senkt als auch die Mortalität vermindert, fand diese Therapie schnell eine weite Verbreitung in der Intensivmedizin zur Behandlung akut hypoxämischer Patienten [145]. In einer Netzwerkmetaanalyse, welche NIV, HFNO und konventionelle Sauerstoffgabe vergleicht, konnten Ferreyro und Mitarbeiter allerdings keinen Vorteil von HFNO gegenüber NIV herausarbeiten [142]. Auch eine aktuelle Cochrane Analyse vergleicht HFNO mit NIV oder konventioneller Sauerstoffgabe in einem gemischten Patientengut mit akuter hypoxämischer und / oder hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz [141]. HFNO führt im Vergleich zu konventioneller Sauerstoffgabe bei diesen Patienten lediglich seltener zur Notwendigkeit einer Therapieeskalation während andere Outcomeparameter nicht oder nicht sicher beeinflusst werden. Im Vergleich zu NIV konnten für HFNO keinerlei relevanten Outcomeunterschiede nachgewiesen werden. Somit scheinen nach gegenwärtigem Wissensstand NIV / CAP und HFNO bei Patienten mit hypoxämischer ARI und mild oder nur moderat gestörtem Gasaustausch ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150 \text{ mmHg}$ ) im Hinblick auf das Patientenoutcome gleichwertig zu sein.

### **5.3 Spezifische Indikationen für CPAP bzw. NIV**

#### **5.3.1 NIV bei immunsupprimierten Patienten**

Ausgehend von den über 20 Jahren alten Arbeiten von Hilbert et al. [146] und Antonelli et al. [147] fand die NIV einen breiten Eingang in die Behandlung von respiratorischem Versagen bei immunsupprimierten Patienten mit einer hohen Empfehlung und Evidenz in vielen Leitlinien. NIV führte, wenn sie zur Vermeidung einer Intubation eingesetzt wurde, zu einer drastischen Senkung der Sterblichkeitsrate. Allerdings sind die Intubationsrate und die Sterblichkeit bei immungeschwächten Patienten, die eine invasive Beatmung benötigen, in den letzten Jahren zurückgegangen [148, 149]. Seit Hilbert und Antonelli haben mehrere Studien die Auswirkung der NIV bei immunsupprimierten Patienten untersucht. Die meisten haben bestätigt, dass der Erfolg der NIV (z. B. Vermeidung einer Intubation) mit einer geringeren Sterblichkeitsrate verbunden war. Allerdings war die invasive Beatmung nach einem Versagen der NIV mit einer höheren Sterblichkeitsrate verbunden, die sogar höher war als die Sterblichkeitsrate bei einer primären invasiven Beatmung [150-154]. Es schien sogar, dass ein NIV-Versagen in der Gruppe der immunsupprimierten Patienten häufiger war als in der nicht immunsupprimierten Gruppe [152]. Allerdings konnte diese These nicht bestätigt werden [155].

In einer randomisierten Studie aus dem Jahr 2015 wurden 374 immungeschwächte Patienten mit ARF entweder mit NIV oder mit Sauerstoff behandelt. Primärer Endpunkt war die 28-Tage-Sterblichkeitsrate. Nahezu 40% der Gesamtpopulation mussten während des Aufenthalts auf der Intensivstation intubiert werden. Die Sterblichkeitsrate am Tag 28 lag in der Standard-Sauerstoffgruppe bei 27% und in der NIV-Gruppe bei 24% ( $P = 0,43$ ). Die Studie zeigte keine weiteren Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen in Bezug auf die Intubationsraten (38,2 vs. 44,8%,  $p = 0,25$ ) und die Sterblichkeit der intubierten Patienten [156]. In einer neueren Studie wurde die Notwendigkeit einer Intubation mit der Sterblichkeit in Verbindung gebracht, wobei die Sterblichkeitsrate bei NIV- oder High-Flow-Sauerstoff (HFO)-Versagen höher war [157]. Von der gleichen Arbeitsgruppe wurde eine Post-hoc Analyse durchgeführt [158]. In die Auswertung wurden Patienten mit hämatologischen Malignomen und ARF aufgenommen, die bei der Krankenhausaufnahme nicht intubiert waren. Anhand eines Propensity-Score-Ansatzes wurden die Auswirkungen der NIV im Vergleich zur ausschließlichen Sauerstoffgabe auf die Krankenhaussterblichkeit bewertet. Bei der Aufnahme auf die Intensivstation erhielten 142 Patienten

eine NIV, während 238 Patienten nur Sauerstoff erhielten. 55 Patienten in jeder Gruppe (NIV oder nur Sauerstoff) wurden nach dem Propensity Score gematcht. Die NIV war nicht mit einer geringeren Krankenhausmortalität verbunden [OR 1,5 (0,62-3,65)]. Das gleiche zeigt auch eine Post-hoc Analyse der FLORALI Studie von Frat et al. [159]. Die Intubation führte bei Patienten, die mit der Kombination aus HFO und NIV behandelt wurden, zu mehr nosokomialen Pneumonien, septischen Schocks und einer höheren Sterblichkeit am Tag 90 als bei Patienten in der HFO-Gruppe (15 vs. 46 %,  $p = 0,046$ ). Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die NIV aufgrund der erhöhten Tidalvolumina ( $> 9$  ml/kg) die Inzidenz von beatmungsbedingten Lungenschäden erhöht haben könnte. Ebenso ist eine frühzeitige Intubation signifikant mit einer geringeren Sterblichkeit verbunden (OR, 0,83 [0,72-0,96]), unabhängig von der anfänglichen Oxygenierungsstrategie [148]. Eine Metaanalyse hat die Effektivität der NIV bei immunsupprimierten Patienten untersucht. Es wurden 9 randomisierte Studien mit 1570 Patienten eingeschlossen [160]. NIV war mit einer signifikant geringeren Intubationsrate im Vergleich zur Standardsauerstofftherapie verbunden (OR: 0,53; 95% CrI: 0,26-0,91). Es gab keine signifikante Verringerung der Intubationsrate zwischen NIV und HFNC (OR: 0,83; 95% CrI: 0,35-2,11) oder HFNC und Standardsauerstofftherapie (OR: 0,65; 95% CrI: 0,26-1,24). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen in Bezug auf die Kurzzeitmortalität (28 Tage oder Intensivstation) oder die Langzeitmortalität (90 Tage oder Krankenhaus) oder die auf der Intensivstation erworbenen Infektionen ( $P > 0,05$ ). Die Arbeitsgruppe um Dumas et al. hat sich mit unterschiedlichen Oxygenierungs/ NIV Strategien und dem Risiko für eine Intubation bei immunsupprimierten Patienten beschäftigt [161]. Es wurden in den ersten drei Tagen nach ICU Aufnahme NIV gegen Sauerstoffgabe und gegen HFNO getestet. Sowohl einzeln als auch in Kombination. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass es keinen Unterschied zwischen verschiedenen nichtinvasiven Beatmungsstrategien und der Wahrscheinlichkeit einer mechanischen Beatmung während der ersten drei Tage auf der Intensivstation bei einer großen Gruppe immungeschwächter Patienten mit hypoxämischer ARF gibt. Auch hier zeigt sich, dass eine verspätete Intubation mit einer erhöhten Mortalität einhergeht.

Die zuvor aufgeführten neueren Studien haben gezeigt, dass ein Versagen der NIV häufig vorkommt und bei 40-50% dieser Patienten zu einer Intubation führt. In den letzten Jahren lag die Intubationsrate bei immungeschwächten Patienten, die wegen ARF auf die Intensivstation aufgenommen wurden, eher bei 40%; NIV hat nach Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung nicht zu einer geringeren Krankenhaus- oder Intensivstationssterblichkeit geführt [162].

Faktoren, die ein NIV-Versagen vorhersagen wurden in der Studie von Barreto et al. untersucht [163]. In dieser prospektiven Interventionsstudie wurde ein Protokoll zur Beatmungsunterstützung bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien, die mit ARF auf einer Intensivstation aufgenommen wurden, evaluiert. Ein erhöhter SOFA-Score, sowie eine erhöhte Atemfrequenz und Sepsis zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Intensivstation waren unabhängig voneinander mit der Notwendigkeit einer Intubation bei Patienten verbunden, die zunächst mit NIV behandelt wurden. Auch in dieser Studie war ein NIV-Versagen mit einer erhöhten Mortalität verbunden, verglichen mit Patienten, die direkt intubiert worden sind. Die Studiengruppe von Lemiale et al. hat in einem ähnlichen Setting versucht Faktoren herauszufiltern, die in Anhängigkeit vom initialen Oxygenierungsmanagement ( $O_2$ , NIV, HFNO, NIV+HFNO), mit einer erhöhten Intubationswahrscheinlichkeit einhergehen [164]. Bilaterale alveoläre Verschattungen (OR = 1,67 [1,03-2,69];  $p = 0,04$ ), bakterielle (OR = 1,98 [1,07-3,65];  $p = 0,03$ ) oder opportunistische Infektionen (OR = 4,75 [2,23-10,1];  $p < 0,001$ ), die Verwendung von NIV (OR = 2,85 [1,73-4,70];  $p < 0,001$ ), ein hoher SOFA Score (OR = 1,19 [1,10-1,28];  $p < 0,001$ ) und  $PaO_2/FiO_2$  Ratio

unter 100 mmHg bei Aufnahme auf der Intensivstation (OR = 1,96 [1,27-3,02]; p = 0,0002) waren unabhängig voneinander mit der Intubationsrate assoziiert.

Eine Ausnahme stellen Patienten in einem palliativen Setting dar bzw. Patienten, die in einer Patientenverfügung eine Intubation ausschliessen. In einer Arbeit von Nava et al. wurde die Akzeptanz und Wirksamkeit einer NIV im Vergleich zur Sauerstofftherapie im Hinblick auf die Verringerung von Dyspnoe und der Menge der benötigten Opiate bei Patienten mit soliden Tumoren, mit einer Lebenserwartung < 6 Monate untersucht [165]. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass NIV im Vergleich zu Sauerstoff die Dyspnoe und die benötigte Morphindosis bei Patienten mit Krebs im Endstadium wirksamer reduziert. Mortalitätsraten waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Patienten in der NIV-Gruppe gaben eine allgemein gute Verträglichkeit des Devices an. NIV kann im palliativen Setting im Sinne einer Lebensqualitätsverbesserung angewendet werden.

### **5.3.2 Ambulant erworbene Pneumonie**

Kohortenstudien legen nahe, dass die Rate der endotrachealen Intubation bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, die mit nicht-invasiver Beatmung behandelt werden, bei etwa 48% (Range 32 bis 67%) liegt. Die Mortalität in diesen Studien lag zwischen 12 und 28% [166-176]. Eine relevante Limitation dieser Studien ist der Einschluss von Patienten mit COPD. Diese Patienten profitieren zweifelsohne von einer NIV bei hyperkapnischem Versagen und sollten daher aus dieser Betrachtung ausgenommen werden. In einer prospektiven Kohortenstudie beschreiben Jolliet et al. [174] die Effekte von NIV bei schwerer ambulant erworbener Pneumonie. Obwohl durch NIV die Oxygenierung bei den meisten Patienten deutlich verbessert werden konnte und auch die Atemfrequenz von durchschnittlich 34/min auf 28/min abnahm, mussten letztlich 16 der 24 Patienten intubiert werden. Acht dieser 16 Patienten verstarben. Demgegenüber verstarb keiner der acht Patienten, die ausschließlich mit NIV behandelt wurden. Carron und Mitarbeiter identifizierten in einer prospektiven, Beobachtungsstudie an 64 Patienten das Ausbleiben einer Verbesserung des PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> und des Oxygenierungsindex nach einem einstündigen NIV-Versuch als besten Prädiktor für ein NIV-Versagen [175].

Randomisierte, kontrollierte Studien, die NIV mit einer Standardbehandlung bei erwachsenen CAP-Patienten untersucht, sind selten. Insgesamt liegen 3 Studien vor, die insgesamt 175 Patienten randomisierten [176-178]. Eine prospektiv-randomisierte Studie von Ferrer et al., weist zwar Patienten mit CAP separat aus, untersucht jedoch die Rolle der NIV nach Intubation in Bezug auf Reintubation und Weaning [179].

In der prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie von Confalonieri et al. [180] wurden insgesamt 56 Patienten untersucht, von denen allerdings 23 Patienten an einer COPD als Grunderkrankung litten, sodass bei diesen Patienten ein „acute on chronic respiratory failure“ vorlag. Im Gesamtkollektiv führte NIV zu einer signifikant geringeren Intubationshäufigkeit und verkürzte die Therapiedauer auf der Intensivstation. Die Analyse der Subpopulationen COPD und non-COPD ergab jedoch, dass die Verbesserung nur für die COPD-Gruppe nachweisbar war.

Brambilla et al. randomisieren insgesamt 81 Pneumonienpatienten mit ausgeprägter respiratorischer Insuffizienz (PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> 130 – 150 mmHg) zu CPAP (mit Beatmungshelm als Interface) oder konventioneller Therapie und zeigten, dass Helm-CPAP das Risiko einer endotrachealen Intubation signifikant reduzieren kann (0.24, 95 % CI 0.11–0.51; p <0.001)[177].

In einer prospektiv, randomisierten Multizenterstudie wurde bei 200 Pneumoniepatienten (>90% CAP und <10% nosokomiale Pneumonie), welche die Kriterien für ein mildes ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ca. 230 mmHg) erfüllten, eine Standardsauerstofftherapie gegen NIV mit einer Mund-Nasenmaske verglichen [181]. Diese Arbeit ergab keine Unterschiede im Hinblick auf die Intubationsrate, Behandlungsdauer im Krankenhaus oder auf der Intensivstation und Mortalität.

In drei Studien [175-177] wurde der Beatmungshelm als Interface eingesetzt, um den Patientenkomfort und die Toleranz gegenüber der NIV zu erhöhen, Leckagen zu minimieren und einen kontinuierlichen Einsatz zur Vermeidung von Atemwegsdruckabfällen zu vereinfachen. Gegenüber Standardtherapie mit  $\text{O}_2$ -Gabe führte NIV mit dem Beatmungshelm zu einer schnelleren Verbesserung der Gasaustauschparameter. Effekte der Auswahl des Interface auf das Überleben und die Intubationsrate wurden nicht untersucht. Somit ist ein Therapieversuch mit NIV bei schweren Formen der ambulant erworbenen Pneumonie bei Patienten mit COPD – unter Beachtung der Kontraindikationen und Abbruchkriterien – gerechtfertigt. Hinsichtlich des Interface scheint der Beatmungshelm Vorteile gegenüber den üblichen Gesichtsmasken aufzuweisen. Nicht-invasive Beatmung bei ambulant-erworbener Pneumonie kann wahrscheinlich die Rate der Patienten, die eine endotracheale Intubation benötigen, reduzieren. Bezüglich der Mortalität auf der Intensivstation und der Gesamtmortalität kann aufgrund der insgesamt geringen Fallzahl randomisierter Patienten keine Aussage getroffen werden.

### **5.3.3 Trauma/Verbrennung**

Zwei retrospektive [182,183], drei prospektive Kohortenstudien [184-186] und drei RCTs [187-189] untersuchten den Einsatz von CPAP bzw. NIV bei Trauma- und Verbrennungspatienten. Gegenüber alleiniger  $\text{O}_2$ -Insufflation reduzierte NIV die Intubationsrate und die Krankenhausverweildauer jedoch nicht die Mortalität [189] bzw. führten CPAP [182,184] und NIV [186] zu einer Verbesserung des Gasaustausches, des Atemmusters und der Hämodynamik beim Thoraxtrauma. Gegenüber invasiver, druckunterstützter Spontanatmung zeigte sich in einer Arbeit die Gleichwertigkeit der NIV bezüglich des Gasaustausches und dem Atemmuster [185]. In der Untersuchung von Gunduz et al. hingegen hatten invasiv beatmete Patienten in den ersten beiden Behandlungstagen gegenüber der CPAP-Gruppe eine bessere Oxygenierung. Im Vergleich zur invasiv beatmeten Gruppe wiesen die mit CPAP und patientenkontrollierter Analgesie behandelten Patienten jedoch eine signifikante Reduktion der Häufigkeit nosokomialer Infektionen und einen signifikanten Anstieg der Überlebensrate auf [188]. Über eine Reduktion der Rate nosokomialer Pneumonien in der CPAP-Gruppe gegenüber invasiver Beatmung hatten bereits Bolliger et al. berichtet [187], wobei Unterschiede beim Injury Severity Score zwischen intubierten und nicht intubierten Patienten bestanden, sodass die Ergebnisse hiervon beeinflusst sein können. Andere Untersucher hingegen konnten keine Unterschiede in der Häufigkeit von Komplikationen zwischen NIV und invasiver Beatmung finden [185]. Ebenso führte der Einsatz von CPAP im Vergleich zur invasiven Beatmung in einer Studie zu einer Verkürzung der Liegedauer auf Intensivstation und im Krankenhaus [187], was jedoch von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden konnte [188].

Basierend auf dieser Datenlage erscheint ein Therapieversuch mit NIV bei Traumapatienten mit Hypoxämie trotz adäquater Analgesie und suffizienter  $\text{O}_2$ -Insufflation gerechtfertigt. Dabei müssen allerdings spezifische Kontraindikationen von Traumapatienten gegen eine NIV-Behandlung wie z. B. ein offenes Schädel-Hirntrauma oder schwere Mittelgesichtsfrakturen beachtet werden. Eine Empfehlung zum Einsatz der NIV als Routine- oder First-Line-Verfahren ist nicht gerechtfertigt. Ebenso ist unklar, welchen Stellenwert die NIV als zusätzliche Option vor der Intubation unter Berücksichtigung der

Advanced Trauma Life Support (ATLS)-Leitlinien hat [190]. Eine engmaschige Erfolgskontrolle der NIV und ggf. die unverzügliche Intubation ist auch bei dieser Indikation erforderlich. Ebenso wichtig ist eine adäquate Analgesie, um ein schmerzbedingtes Scheitern der NIV zu vermeiden.

#### **5.3.4. Interstitielle Lungenerkrankung**

Exazerbationen von interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) präsentieren sich meist als aggravierte hypoxische respiratorische Insuffizienz [124].

Der Einfluss der maschinellen Beatmung auf den Verlauf einer diagnostisch gesicherten Lungenfibrose mit akuter hypoxämischer Insuffizienz ist letztlich unklar. Die verfügbare Literatur basiert auf retrospektiven Analysen [191-194] und zeigt eine hohe ICU-Letalität. Entscheidend sind die kausale Therapierbarkeit der Ursache der hypoxämischen Exzerration und der Zeitfaktor bis zu einer möglichen klinischen Besserung. Zafrani et al. konnten für Patienten mit Steroidresponse der zugrundeliegenden ILD eine deutlich bessere Prognose auch unter NIV feststellen [195]. So sahen Luo et al. bei Patienten mit Kollagenose-assoziiertes ILD (CTD-ILD) eine bessere Prognose als für Patienten mit IPF oder unklassifizierbarer ILD [193]. Sowohl für die IPF als auch für CTD-ILD war der Outcome unter NIV günstiger, allerdings muss dies eher im Zusammenhang mit der Schwere der hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz gesehen werden. Da die kausale Therapie in vielen Fällen bisher in der Transplantation besteht, wäre bei dafür infrage kommenden Patienten ein Einsatz von CPAP bzw. NIV zur Überbrückung der Zeitspanne bis zur Transplantation unter dem Aspekt der gegenüber invasiven Verfahren reduzierten Rate von nosokomialen Infektionen möglicherweise sinnvoll. Bei Patienten, für die eine Lungentransplantation nicht infrage kommt, ist wegen der insgesamt sehr schlechten Prognose und fehlenden Therapiemöglichkeit die Beatmungsindikation generell kritisch zu prüfen.

Infolge von Einschränkungen der atemmuskulären Mechanik bei meist fortgeschrittener ILD kann eine Hyperkapnie eintreten [125,126]. Für den Einsatz der NIV bei akuten Exazerbationen einer interstitiellen Lungenerkrankung mit akut hyperkapnischem Atemversagen kann keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden; dennoch kann diese zur Dyspnoelinderung und im Rahmen eines palliativen Settings angewandt werden [125,126] (vgl. Kapitel Palliativmedizin).

#### **5.3.5 ARDS**

In einer kleinen randomisierten Studie wurde berichtet, dass bei Patienten mit ARDS, die mit NIV behandelt wurden, im Vergleich zu einer höherdosierten Sauerstoffzufuhr über eine Venturi-Maske eine bessere Oxygenierung und eine geringere Intubationsrate (4,8 versus 36,8 Prozent) zu verzeichnen war [196]. In der viel beachteten Vergleichsstudie von Frat et al. [HFNC, Standard-O<sub>2</sub> und NIV bei hypoxämischer ARI mit PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg] unterschieden sich die Intubationsraten nicht signifikant und lagen zwischen 38% und 50% [145]. Demgegenüber war die Zahl ventilatorfreier Tage, wie auch das Risiko innerhalb 90 Tagen zu versterben, in der HFNC-Gruppe signifikant reduziert. Kritisch zu betrachten ist jedoch, dass insbesondere der PEEP eher moderat war und die NIV nur im Mittel 8 h an Tag 1 und 2 genutzt wurde, mit HFNC im Intervall. Außerdem betrug die NIV-Tidalvolumina  $9,2 \pm 3,0$  ml/kg und lagen damit über den für ARDS-Patienten empfohlenen Werten einer lungenprotektiven Beatmung. In der Kohorte der internationalen LUNG SAFE-Studie trat ein NIV-Versagen bei mehr als einem Drittel der Patienten mit ARDS und bei fast der Hälfte der Patienten mit mittelschwerem und schwerem ARDS auf [197]. Die Sterblichkeitsrate bei Patienten, bei denen die NIV versagte, war erhöht (Sterblichkeit auf

Intensivstation = 42,7%). Bei Patienten mit einem  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mmHg war die NIV im Vergleich zur invasiven Beatmung mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert.

Ggfs. kann auch das verwendete Interface das Ergebnis beeinflussen. In einer randomisierten Studie mit 83 Patienten mit leichtem oder mittelschwerem ARDS führte die NIV über einen Beatmungshelm im Vergleich zur NIV über eine Vollgesichtsmaske zu einer geringeren Notwendigkeit einer Intubation (18% versus 62%)[198]. Darüber hinaus war die NIV über Beatmungshelm mit einer höheren Rate an beatmungsfreien Tagen, einer kürzeren Verweildauer auf der Intensivstation und einer geringeren 90-Tage-Mortalität verbunden. Allerdings wurde diese Studie vorzeitig abgebrochen, was zu einer Überschätzung der Effektgröße geführt haben könnte. Laut einer Metaanalyse kann NIV über einen Beatmungshelm im Vergleich zur Gesichtsmaske die Sterblichkeitsrate und die Zahl der Intubationen verringern [143].

Eine 2020 publizierte Metaanalyse inkludierte randomisierte klinische Studien bei akutem hypoxämischem Versagen und verglich die Effektivität von HFNC und NIV mit Standardsauerstofftherapie [142]. Es wurden 25 randomisierte klinische Studien (3.804 Patienten) einbezogen. Im Vergleich zu Standardsauerstoff war die Behandlung mit nichtinvasiver Helmbeatmung und nichtinvasiver Maskenbeatmung mit einem geringeren Sterberisiko verbunden. Nichtinvasive Beatmung mit Helm, nichtinvasive Beatmung mit Maske und HFNC waren mit einem geringeren Risiko einer endotrachealen Intubation verbunden [144].

2022 wurden die Ergebnisse der großen RECOVERY-Studie zum Einfluss von nicht-invasiven Beatmungsstrategien bei Patienten mit akutem hypoxämischem Atemversagen aufgrund von COVID-19 publiziert [199]. Eine initiale Strategie mit CPAP/NIV, verglichen mit konventioneller Sauerstofftherapie, führte zu einer signifikanten Reduktion des Intubationsrisikos und der Mortalität (36,3% vs. 44,4% [absolute Differenz, -8% [95% CI, -15% bis -1%],  $P=0.03$ ]. Demgegenüber bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen initialer High-Flow-Therapie und konventioneller Sauerstofftherapie; wobei die Studie hinsichtlich dieses Vergleichs underpowered war und ein cross-over zwischen den Gruppen bestand. Die  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Werte zum Zeitpunkt der Intubation lagen (Medianwerte und IQR) bei 89 (69,5 – 111,0) mmHg (CPAP/NIV), 75 (60,0 – 98,1) mmHg (High-Flow) und 76 (60,0 – 98,0) mmHg (Standardsauerstoff), sodass auch diese Studie bei COVID-Patienten zeigt, dass das schwere ARDS primär keine Indikation zur NIV-Therapie darstellt. Bezüglich der konkreten weiteren Studienlage zu COVID-19 und ARDS wird auf die S3-Leitlinie zur stationären Therapie verwiesen [200].

Das Versagen der NIV kann mit der Ätiologie des ARDS zusammenhängen. In einer prospektiven Studie mit 306 ARDS-Patienten, die mit NIV behandelt wurden, kam es bei Patienten mit einer pulmonalen Ätiologie des ARDS nur zu einer langsameren Besserung, einem häufigeren Versagen der NIV (55% gegenüber 28%) und einer höheren 28-Tage-Mortalität (47% gegenüber 14%) als bei Patienten mit ARDS aufgrund einer nicht-pulmonalen Ätiologie [201].

Zusammenfassend ist die nichtinvasive Beatmung, bei ARDS mit leichter bis mittelschwerer Hypoxämie ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$  mmHg) unter kontinuierlichem Monitoring und ständiger Intubationsbereitschaft eine Therapieoption (144). Dies gilt insbesondere für Patienten, die hämodynamisch stabil sind und bei denen keine Kontraindikationen für den Einsatz vorliegen. Bei mittelschwerem bis schwerem ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mmHg) kann im Einzelfall ein Therapieversuch mit CPAP/NIV und/oder High-Flow unternommen werden. Dabei sind das klinische Gesamtbild und vorhandene Komorbiditäten zu berücksichtigen. Bei Patienten mit schwerer Hypoxämie ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  mmHg) liegen klare Daten für einen Nachteil durch

die nichtinvasive Beatmung vor, mit dem Risiko der verzögerten Intubation und erhöhten Mortalität (164, 199, 200). Neben der Schwere des aktuellen Krankheitsbildes ist das Ausmaß der Oxygenierungsstörung ein wichtiger Prädiktor für das NIV-Versagen.

#### **5.4. Studien zu gemischten Patientenkollektiven mit hypoxämischer ARI**

In einer Metaanalyse von Ferreyro und Kollegen [142] zeigte die Analyse von 3.804 Patienten (eingeschlossen in 25 prospektiv-randomisierte Studien), dass die nicht-invasive Beatmung mittels Helm RR, 0,26 [95% Kreditabilitätsintervall, 0,14-0,46] und Maske RR, 0,76 [95% Kreditabilitätsintervall, 0,62-0,90] gegenüber einer Sauerstofftherapie das Risiko einer Intubation bei hypoxämischer ARI reduzieren können. Noch deutlicher fiel die Analyse der Gesamtmortalität aus. Hier wurden 3370 Patienten in 21 prospektiv-randomisierte Studien untersucht. Verglichen mit einfacher Sauerstoffgabe, waren nicht-invasive Beatmung über Beatmungshelm (RR, 0,40 [95% Kreditabilitätsintervall, 0,24-0,63]) und Maske RR, 0,83 [95% Kreditabilitätsintervall, 0,68-0,99] mit einem signifikant geringeren Risiko zu sterben assoziiert [142].

Zu ähnlichen Resultaten gelangt eine Analyse von Sakuraya et al. Hier zeigte sich, dass CPAP bei Patienten mit akutem hypoxämischem respiratorischem Versagen das Risiko zu versterben signifikant reduziert (RR 0,55 95% Konfidenzintervall 0,31 – 0,95) [202]. Es wurden 3302 Patienten aus 25 prospektiv-randomisierte Studien untersucht, wobei die Art des Interfaces, mit dem die CPAP-Therapie appliziert wurde, die Therapiedauer und das Therapieregime keine Rolle spielte [202].

Zusammenfassend bestätigen beide Metaanalysen die für die einzelnen Entitäten der hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz gezogenen Schlussfolgerungen und Empfehlungen. Die Heterogenität der zugrundeliegenden Studien läßt eindeutige Aussagen zu den jeweiligen Subgruppen sowie den Therapieformen (CPAP/NIV) nicht zu.

#### **5.5. Präoxygenierung**

In mehreren prospektiven, randomisierten Studien wurde der Einfluss einer konventionellen O<sub>2</sub>-Gabe via Gesichtsmaske mit anschließender Maskenbeatmung, NIV zur Präoxygenierung oder Sauerstoff-Highflow-Gabe zur Präoxygenierung vor der endotrachealen Intubation bei akut hypoxämischen Patienten untersucht. Zielparameter waren die Oxygenierung während der endotrachealen Intubation (niedrigster SaO<sub>2</sub>-Wert oder Häufigkeit einer schweren Hypoxämie mit SaO<sub>2</sub> < 80%) sowie Komplikationen und Mortalität in zeitlichem Zusammenhang mit der endotrachealen Intubation. Fong und Mitarbeiter führten 2019 eine Metaanalyse mit Daten aus 7 Studien und insgesamt 959 Patienten durch, die zeigt, dass NIV den anderen beiden Methoden zur Präoxygenierung im Hinblick auf die Häufigkeit und den Schweregrad der SaO<sub>2</sub>-Abfälle sowie die Häufigkeit von Komplikationen während des Intubationsvorgangs überlegen ist [203]. Dies hatte jedoch keine signifikanten Auswirkungen auf die Mortalität. Zusammenfassend ergeben sich damit aber eindeutige Hinweise, dass NIV zur Präoxygenierung und Beatmung vor dem Intubationsvorgang bei akut hypoxämischen Patienten eingesetzt werden sollte.

### **6 Schwieriges Weaning und Postextubationsphase**

#### **6.1. Empfehlungen**

**E23** Bei NIV-Fähigkeit sollten akut-invasiv (< 7 d) beatmete Patienten mit COPD möglichst frühzeitig, auch bei gescheitertem SBT, extubiert und auf NIV umgestellt werden.

**E24** In der Postextubationsphase nach länger dauernder invasiver Beatmung (>48h) sollten Patienten mit hyperkapnischer ARI und Risikofaktoren für ein Extubationsversagen präventiv mit NIV behandelt werden.

**E25** Bei hypoxämischem Extubationsversagen von Nicht-COPD-Patienten sollte eine Reintubation ohne Zeitverzögerung erfolgen.

## **6.2. Einsatz der NIV im Entwöhnungsprozess**

Der generelle Stellenwert der NIV im Weaningprozess wird kontrovers diskutiert, dennoch wird NIV in nicht unerheblichem Ausmaß in verschiedenen Situationen des Weanings eingesetzt. Eine Fragebogen-Erhebung über Weaning-Techniken ergab in Europa den Einsatz von NIV für die folgenden Krankheitsbilder COPD, kardiopulmonales Lungenödem, post-operativer Status und Adipositas mit bzw. ohne begleitende obstruktive Schlafapnoe in jeweiliger Häufigkeit bei folgenden Situationen: frühe Extubation auf NIV in 58,5% bei COPD, 30% bei kardiopulmonalem Lungenödem, post-operativ in 26,5% und bei Adipositas in 38%, prophylaktisch in Hoch-Risiko-Patienten nach erfolgreicher Extubation in 59% / 34% /30% und 48%, beim manifesten Postextubationsversagen in 77% / 65% / 60% und 64% [204].

### **6.2.1. Extubations- und NIV-Fähigkeit**

Um im Sinne einer Weaning-Prädiktion die Fähigkeit beatmeter Patienten zur suffizienten Spontanatmung nach Extubation abzuschätzen, werden neben der klinischen Beurteilung die „klassischen“ Extubationskriterien [205,206] (wie z. B. schnelle flache Atmung) verwendet (siehe Tabelle 5). Demgegenüber sind diese Prädiktoren bei Anwendung von NIV im Weaningprozess, d. h. im Anschluss an invasive Beatmung, wenig hilfreich, weil hierbei die maschinelle Beatmung infolge anhaltender bzw. drohender respiratorischer Insuffizienz aus einer klar gegebenen Notwendigkeit fortgesetzt wird und sich lediglich der Beatmungszugang ändert. Wird erwogen, unmittelbar nach Extubation die Beatmung in Form von NIV fortzusetzen, ist zuvor kritisch zu prüfen, ob hierfür die wesentlichen Voraussetzungen gegeben sind. Hierzu müssen zunächst Patienten mit absoluten Kontraindikationen (siehe Kapitel 2.5) ausgeschlossen werden. Die wichtigste klinische Voraussetzung für einen erfolgreichen Einsatz der NIV, d. h. für die „NIV-Fähigkeit“, ist die Kooperationsfähigkeit des Patienten. Da die Patienten in dieser kritischen Übergangsphase von invasiver Beatmung zu NIV jedoch häufig noch tiefer sediert sind, kann es im Einzelfall schwierig sein, die Kooperationsfähigkeit adäquat einzuschätzen. Zudem weisen retrospektive Daten aus einer chinesischen Studie auf positive Effekte einer Analgesie und/oder Sedierung bezüglich Toleranz der NIV und Reduktion der Rate des Scheiterns der NIV hin [207].

Ein weiterer potenzieller Faktor für die Extubationsfähigkeit ist die Fähigkeit, Sekret selbständig aus den Atemwegen abzu husten – eine Studie von Duan ergab bei einem peak expiratory flow über Tubus gemessen von < 70 l/min ein hohes Risiko für eine Reintubation, das durch Verwendung von NIV signifikant reduziert wurde [208].

Prinzipiell kann die nichtinvasive Beatmung im Verlauf des Weanings von der invasiven Beatmung in vier verschiedenen Situationen bzw. zu vier Zeitpunkten eingesetzt werden:

- Einsatz bei Patienten, die Weaning-Kriterien zur Extubation nicht erfüllen, zur frühen Extubation
- Einsatz nach primär erfolgreicher Extubation zur Verhinderung eines Postextubationsversagens

- Einsatz der NIV zur Therapie einer manifesten Postextubationsversagens nach primär erfolgreicher Extubation
- Einsatz im prolongierten Weaning nach Extubation/Dekanülierung und vor- bzw. weiterbestehender bzw. drohender chronisch ventilatorischer Insuffizienz, zur Vermeidung einer erneuten respiratorischen Dekompensation bzw. einer invasiven außerklinischen Beatmung.

## **6.2.2. Einsatz der NIV bei früher Extubation von Patienten, die Weaning -Kriterien zur Extubation nicht erfüllen**

### **6.2.2.1. Einsatz bei hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz**

Aufgrund der komplexen Pathophysiologie der COPD (siehe Kapitel 3.2) ist bei invasiv beatmeten COPD-Patienten in 35–67% mit einem prolongierten Weaning zu rechnen [209].

Bei invasiv beatmeten und schwer vom Respirator entwöhnbaren Patienten mit COPD und hyperkapnischem respiratorischen Versagen wurde durch Extubation mit nachfolgender NIV – verglichen mit der invasiv beatmeten Kontrollgruppe – die Erfolgsrate der Respiratorentwöhnung signifikant gesteigert [210-212]. Beim Vergleich der Studien ist jedoch zu berücksichtigen, ob der vorausgegangene SBT erfolgreich war oder nicht, bzw. ob im Rahmen des SBT eine Hyperkapnie auftrat. Sofern ein SBT scheitert, ist der Wechsel auf NIV mit einer Reduktion der Intubationsdauer verbunden und kann die Weaningresultate verbessern [213-215]. Außerdem ist die Rate an Pneumonien und Tracheotomien geringer [214,215].

In der Abbildung 1 ist der Algorithmus zum Einsatz von NIV bei Patienten mit COPD und schwieriger Entwöhnung vom Respirator aufgeführt.

Ferrer et al. konnten für beatmete Patienten mit chronisch respiratorischen Erkrankungen und gegebenen Extubationskriterien zeigen, dass bei Hyperkapnie im SBT der direkte Wechsel auf die NIV nach erfolgter Extubation zu einer Reduktion der 90-Tage-Mortalität führt [216]. Unter Berücksichtigung dieser Daten zum Postextubationsversagen sowie der Metaanalysen [214,217] besteht für COPD-Patienten mit gescheitertem SBT oder Hyperkapnie im SBT durch eine frühzeitige Extubation mit Wechsel auf die NIV ein Vorteil bezüglich Intubationsdauer, Krankenhausaufenthalt, Tracheotomierate und Mortalität.

### **6.2.2.2. Einsatz bei hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz**

Eine Fall-Kontrollstudie mit kleiner Fallzahl bei 15 Nicht-COPD-Patienten mit hypoxämischem Lungenversagen vorwiegend Lungen- und Lebertransplantation zeigte, dass die Entwöhnungsrate nach frühzeitiger Extubation bei > 72 Stunden invasiver Beatmung mit anschließender NIV hoch war und es infolge NIV zur Verbesserung physiologischer Parameter (wie z. B. Besserung der Oxygenierung, des Atemmusters und Abnahme des Shunts) kam [218].

Eine randomisierte klinische Studie bei hoch selektionierten hypoxämischen Patienten (Ausschluss bei hämodynamischer oder Rhythmusinstabilität, Sepsis, COPD, kardial bedingtes Lungenödem) (n=130) untersuchte eine frühe Extubation unmittelbar gefolgt von NIV gegen eine Standard-Extubation [219]. Die Beatmungsdauer war mit 4,0 Tagen in der Interventionsgruppe im Schnitt um 1,5 Tage hoch signifikant kürzer, wohingegen die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sich nicht signifikant unterschied. Signifikante Vorteile ergaben sich für die Interventionsgruppe für Tubus-assoziierte Pneumonie, Krankenhausverweildauer, wohingegen sich die ICU- bzw. Krankenhaus-Mortalität und das Therapieversagen mit Notwendigkeit einer Reintubation nicht signifikant unterschieden.

Der Stellenwert einer frühen NIV nach dem ersten gescheiterten SBT vs. konventionellem Weaning wurde in einer kanadischen Studie an 364 Patienten einer gemischt hypoxämischen bzw. hyperkapnischen Kohorte (mittlerer pCO<sub>2</sub> bei Extubation 42 mmHg) in beiden Gruppen untersucht. Der erste gescheiterte SBT-Versuch charakterisierte die Patienten als „im schwierigen Weaning“. Eine frühe Extubation direkt auf NIV führte zu keiner signifikanten Reduktion der Gesamtzeit der Beatmung, Tracheotomie-Rate, Reintubationsrate bzw. Mortalität, nur die Zeitdauer der invasiven Beatmung wurde in der NIV-Gruppe signifikant verkürzt (median 1 vs. 4 Tage) [220].

Der Einsatz der NIV bei ungeplanter Extubation zur Prophylaxe oder Therapie eines Post-Extubationsversagens ist nach einer retrospektiven Studie aus Frankreich dagegen kritisch zu sehen: prophylaktische NIV senkte nicht signifikant die Reintubationsrate, und der Einsatz von NIV beim Postextubationsversagen verlängerte letztlich die Zeit der invasiven Beatmung nach Scheitern der NIV [221].

Diese Ergebnisse lassen eine generelle Empfehlung zum Einsatz der NIV in dieser Indikation (hypoxämische respiratorische Insuffizienz) zurzeit weiterhin nicht zu, wobei aufgrund der neueren Daten bei speziell selektionierten Patienten ein Therapieversuch mit früher Extubation direkt auf NIV zur Verkürzung der invasiven Beatmungsdauer möglich erscheint.

### **6.2.3. Einsatz nach primär erfolgreicher Extubation zur Verhinderung bzw. Therapie eines Postextubationsversagens**

Der Einsatz von NIV ist zu erwägen, wenn es nach Extubation eines Patienten erneut zu einer ARI kommt bzw. kommen kann – diese Aussage gilt vornehmlich für das hyperkapnische respiratorische Versagen. Dies kann der Fall sein, wenn Patienten trotz primär erfüllter Extubationskriterien faktisch doch zu früh extubiert worden sind. Bezüglich des Einsatzes der NIV im Rahmen der Extubation ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen einem prophylaktischen Einsatz der NIV bei Risiko-Patienten, die ein Postextubationsversagen entwickeln können, und einer Rescue-NIV bei eingetretenem Postextubationsversagen. Die im Folgenden aufgeführten Studienergebnisse beziehen sich im Wesentlichen auf die beiden zuletzt genannten Patientengruppen, die entsprechend einem etablierten Standard, also zeitgerecht, extubiert wurden, und bei denen die ARI in der Postextubationsphase erneut aufgetreten ist oder droht aufzutreten. Insgesamt ist jedoch festzustellen, dass die Übergänge zum Einsatz der NIV beim Weaning (Extubationserleichterung) fließend sind. Für beide Gruppen gelten in gleicher Weise die in Kapitel 6.2.3.2. und Tabelle 4 genannten Risikofaktoren. Abhängig von unterschiedlichen Faktoren liegt die Inzidenz der Reintubation in der Postextubationsphase zwischen 3,3% und 23,5% [222]. Das sogenannte „Postextubationsversagen“, d. h. Reintubation aufgrund einer ARI, ist mit einer hohen Komplikations- und Letalitätsrate verbunden [223]. Die Krankenhausmortalität kann 30–40% übersteigen.

#### **6.2.3.1. Pathophysiologie und Therapiekonzept**

Auch wenn die Ursache der schlechten Prognose des Postextubationsversagens nicht völlig geklärt ist, steht sie direkt oder indirekt im kausalen Zusammenhang mit einer insuffizienten Atmung, kenntlich an erhöhter Atemfrequenz, abnehmenden Tidalvolumina, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur und Schaukelatmung. Schon kurz nach der Extubation kann es aufgrund einer Vielzahl von Ursachen, wie einer passageren Obstruktion der oberen Atemwege und/oder der Unfähigkeit, Sekret zu mobilisieren, Atelektasenbildung sowie einer alveolären Hypoventilation (Obesitas- oder medikamentös induziert), zu

einer erhöhten Atemarbeit mit der Gefahr einer erneuten ARI kommen [224-226]. Vor diesem Hintergrund erklärt sich die Indikation zum Einsatz der NIV in der Postextubationsphase: Prophylaxe bzw. Therapie der ARI und damit Prävention einer Reintubation. Diese Strategie ist natürlich nicht bei allen Patienten nach Extubation erforderlich. So wurde in einer prospektiven und randomisierten Studie nachgewiesen, dass der unselektive Einsatz von NIV nach Extubation im Vergleich zur Sauerstoffgabe zu keiner Verbesserung der Outcomeparameter führte [227]. Auch zeigt sich, dass für COPD-Patienten mit erfolgreichem SBT und Ausbleiben einer Hyperkapnie im SBT eine präventive NIV keinen Vorteil bringt [228].

### **6.2.3.2. Einsatz nach primär erfolgreicher Extubation zur Verhinderung eines Postextubationsversagens**

Durch frühzeitigen (präventiven) Einsatz von NIV vor allem bei Risikopatienten mit COPD, Hyperkapnie, schwieriger Entwöhnung in der Anamnese, hohem Alter, Herzinsuffizienz und Hypersekretion, die nach Extubation eine hyperkapnische ARI entwickeln können (Übersicht der Risikofaktoren in Tabelle 4), lassen sich die Reintubations- und Letalitätsrate senken [229]. Im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe führte NIV zur Reduktion der Reintubationsrate sowie der Letalitätsrate [230]. In zwei randomisierten Studien ist inzwischen der Vorteil von NIV im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie bewiesen [229,231]. Durch NIV wurden die Reintubations- und Mortalitätsrate im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie bei Risikopatienten durch direkten Wechsel auf NIV nach erfolgter Extubation abgesenkt [216,229]. In einem vergleichbaren Patientenkollektiv war auch die Intensivstations-Mortalität niedriger und die 90-Tage-Überlebensrate signifikant erhöht [216,231]. Die Daten von Ferrer et al. bezogen sich jedoch auf ein Kollektiv, das im Rahmen des SBT eine Hyperkapnie entwickelte, sodass sich hierdurch ein erhöhtes Reintubationsrisiko abzeichnete [216].

Auch bei Patienten mit Adipositas ließ sich durch NIV nach Extubation die Reintubationsrate in einer historisch kontrollierten Vergleichsstudie [232] von 21% auf 10% reduzieren. Der Aufenthalt auf der Intensivstation wurde in der NIV-Gruppe signifikant gegenüber der historischen Kontrollgruppe gesenkt (11,8d vs. 18,2d). Für die Subgruppe der Patienten mit Hyperkapnie in Spontanatmungsphasen konnte die Krankenhausmortalität von 50% auf 16% reduziert werden. Weiterhin ist erwähnenswert, dass Patienten mit fortbestehender chronisch ventilatorischer Insuffizienz, d. h. persistierender Hyperkapnie, auch nach formell erfolgreich abgeschlossenem Weaning von häuslicher Beatmung durch NIV profitieren. Ca. 30% der entwöhnten Patienten werden im weiteren Verlauf effektiv mit NIV in häuslicher Umgebung versorgt [233,234]. Dies erfolgt im Wesentlichen aus einer empirischen Indikation; kontrollierte Studien fehlen bislang.

Im Gegensatz hierzu zeigte eine neuere prospektive Studie über intermittierende NIV für insgesamt 48 Stunden nach Extubation mit chronischen respiratorischen Erkrankungen – 27% der Patienten in der Kontrollgruppe und 36,6% in der NIV-Gruppe waren hyperkapnisch mit einem pCO<sub>2</sub>-Wert > 45 mmHg am Ende eines SBT vor Extubation – eine signifikant geringere Anzahl von Postextubationsversagen in der NIV-Gruppe (8,5 vs. 27,8%) mit ebenfalls signifikant niedrigerer Reintubationsrate (8,5 vs. 18,1%) [235]. NIV als Rescue-Therapie war nur in der Kontroll-Gruppe erfolgreich bei Post-Extubationsversagen. Das Auftreten eines Postextubationsversagens betrug in der NIV-Gruppe 8,5% vs. 27,8% in der Kontrollgruppe. Die Odds ratio für die Entwicklung eines Postextubationsversagens betrug in der Gruppe mit Hyperkapnie 4,56 (Konfidenzintervall 1,59-14,00).

Im Rahmen einer kontrollierten randomisierten Studie im postoperativen Setting zur Vermeidung des Postextubationsversagens konnte gezeigt werden, dass bei Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff durch die präventive NIV eine deutliche Reduktion pulmonaler Komplikationen, Reintubationen (5% vs. 10,6%) und Wiederaufnahmen auf die Intensivstationen (3% vs. 6%) erreicht werden konnte [236].

Tab. 4: Risiken für sekundäres Extubationsversagen [229].

Kriterium	A		B
	invasive Beatmung > 48 h	und einer der folgenden Risikofaktoren	kardiale Ursache für Beatmung
			> 1 vergeblicher Entwöhnungsversuch
			PaCO <sub>2</sub> > 45 nach Extubation
			> 1 Vorerkrankung (exkl. Herzinsuffizienz)
			schwacher Hustenreflex
			Stridor

### 6.2.3.3. Einsatz der NIV zur Therapie einer manifesten Postextubationsversagens nach primär erfolgreicher Extubation

Der Einsatz von NIV ist ebenfalls zu erwägen, wenn es nach Extubation eines ansonsten stabilen Patienten erneut zu einer hyperkapnischen ARI kommt. Dies kann der Fall sein, wenn Patienten zu früh extubiert werden oder bei Patienten, die zeitgerecht extubiert wurden, und bei denen die ARI in der Postextubationsphase erneut aufgetreten ist.

Die Datenlage bezüglich des Einsatzes von NIV als Therapie der manifesten hypoxämischen ARI nach Extubation, d. h. des Postextubationsversagens, ist uneinheitlich: Ergebnisse früher durchgeführter randomisiert kontrollierter Studien [237,238] sowie der Metaanalyse von Agarwal et al. [217] bei Patienten mit hypoxämischer ARI und nur wenigen Patienten mit COPD ergaben in der Studie von Keenan et al. [237] keinen Unterschied zwischen der NIV und der Standardtherapie bzgl. Outcomeparametern, wie z. B. Reintubationsrate, Letalität, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus. In der Studie von Esteban et al. [238] waren Reintubations- und Letalitätsrate in der NIV-Gruppe signifikant erhöht. Kritisch muss zu beiden Studien angemerkt werden, dass sie relevante methodische Mängel aufweisen und die Ergebnisse daher mit gebotener Zurückhaltung zu interpretieren sind. Zum Teil erklärt sich die fehlende Effektivität und hohe Komplikationsrate bei den mit NIV behandelten Patienten durch den verzögerten Beginn der NIV, niedrige Beatmungsdrücke bzw. Tidalvolumina, geringe Erfahrung des Behandlungsteams (Reintubationsrate von über 70% nach elektiver Extubation in der Gruppe, die nach Extubationsversagen eine ARI zeigte) und unzureichendes technisches Equipment.

Beim manifesten Postextubationsversagen spricht die Datenlage gegen einen routinemäßigen Einsatz der NIV zur Verhinderung der Reintubation, vielmehr bestehen erhebliche Bedenken, durch NIV die doch notwendige Reintubation zu verhindern und damit die Prognose des Patienten negativ zu beeinflussen.

### 6.2.4. Einsatz nach Extubation/Dekanülierung und vor- bzw. weiterbestehender bzw. drohender chronisch ventilatorischer Insuffizienz, zur Vermeidung einer erneuten respiratorischen Dekompensation bzw. einer invasiven außerklinischen Beatmung

Bei tracheotomierten Patienten ist es durchaus praktikabel, im laufenden Weaningprozess bei weiter bestehender Respirator-Abhängigkeit einen Umstellungsversuch vom Trachealtubus bzw. der Trachealkanüle auf NIV zu unternehmen. Hierzu kann durch Einsatz eines sogenannten „Platzhalters“ (Button) das Tracheostoma reversibel verschlossen und damit die kritische Übergangsphase von invasiver Beatmung zu NIV überbrückt werden [239]. Zu diesem Einsatzgebiet existieren bislang keine Arbeiten auf hohem EBM-Niveau, allerdings zeigen retrospektive Daten aus England einen Überlebensvorteil unter Fortführung einer NIV nach abgeschlossenem Weaning von der invasiven Beatmung bei der Erkrankung COPD [240]. Die gleiche Arbeitsgruppe publizierte 2017 eine Datenbankanalyse von 330 Patienten, die nach erfolgreichem prolongierten Weaning von der invasiven Beatmung nach Hause entlassen wurden – 188 dieser Patienten wurden mit nächtlicher NIV nach Hause entlassen, überwiegend bei Grunderkrankung COPD [241]. Prospektiv konnte eine Gruppe aus England in einem spezialisierten Weaningzentrum zeigen, dass hohe Raten an erfolgreichem Weaning zu verzeichnen sind, dass aber 24% der Patienten mit nächtlicher NIV nach Hause entlassen werden [242]. Ähnliche Daten liegen retrospektiv auch für nichtinvasive bzw. invasive Akut-Beatmung bei dekompensiertem akutem respiratorischem Versagen bei Adipositas (in > 60% akutes hyperkapnisches Versagen bei OHS) vor – hier lag die Adhärenz zur Fortführung einer außerklinischen NIV nach Akut-Ereignis bei 86% [85]. Auch zeigen Registerdaten von 11424 Patienten, dass die NIV in pneumologischen Weaningzentren in 19,4% der Patienten im prolongierten Weaning erfolgreich eingesetzt wird, und so eine außerklinische invasive Beatmung vermieden werden kann [243].

Bei der Entwöhnung von invasiver Beatmung bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und Zwerchfellparese liegt zum erfolgreichen Einsatz der NIV mittlerweile neben Fallberichten [244-246] eine Studie von Bach et al. [247] vor, die den konsequenten Einsatz von NIV, unterstützt von mechanischen Hustentechniken im Extubations- und Weaningmanagement, bei neuromuskulärer Schwäche untersuchten. Bei konsequentem Einsatz der NIV zusammen mit regelmäßigem nichtinvasiven Sekretmanagement konnte eine hohe NIV-Transfer- und Weaningerfolgs-rate erzielt werden. Diese Ergebnisse müssen aber insofern relativiert werden, als es sich um Ergebnisse hochspezialisierter Zentren handelt.

Für weitere Informationen wird auf die S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning [206] und die S2k-LL Invasive und nichtinvasive chronisch respiratorische Insuffizienz [74] verwiesen, da es sich bei dieser Indikation formal nicht um eine akute respiratorische Insuffizienz handelt. Beispielhaft für diese Indikation sei auf die WeanNet-Daten-Analyse im prolongierten Weaning verwiesen.

### **6.3. NIV im Vergleich zu Nasaler High-Flow-Therapie /NHF (nasal high flow) im Weaning-Prozess**

High-Flow Sauerstoff liefert erwärmten und befeuchteten Sauerstoff in hoher Konzentration über eine Nasenkanüle mit Flussraten von 40 – 60 L/min. Subjektiv wird die High-Flow-Sauerstoff-Gabe von Patienten gut vertragen [248]. Durch High-Flow-Sauerstoff-Gabe lässt sich einerseits ein geringer positiver endexpiratorischer Druck (in der Größenordnung von 2,5 – 5 mbar, abhängig von Mundöffnung und verwendeter Flussrate) erzeugen, andererseits wird die Atemarbeit über Auswaschung von CO<sub>2</sub> und die assoziierte Verkleinerung des Totraums mit konsekutiver Absenkung der Atemfrequenz reduziert. Für weitere physiologische Effekte der High-Flow-Therapie wird auf die S2-Leitlinie Langzeit-Sauerstoff-Therapie verwiesen [249] verwiesen.

Da NHF im Weaning-Prozess bisher weder in der S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz [250] noch in der S3-Leitlinie Sauerstoff

in der Akuttherapie [248] behandelt wurde, wird diese neue Therapieform im Weiteren insbesondere im Vergleich zu Sauerstoff oder NIV bzw. als Ergänzung zur NIV bezüglich der Datenlage dargestellt.

Ein möglicher Effekt der NHF auf den Atemantrieb und die Atemarbeit im Vergleich zu konventionellem Sauerstoff wurde von Di Mussi und Mitarbeitern nach Extubation an Patienten mit COPD und einer Phase invasiver Beatmung bei akutem hyperkapnischen Versagen untersucht [251]: hier zeigte sich unter NHF eine Abnahme des Atemantriebs und gemessen an der elektrischen Aktivität des Zwerchfells eine Abnahme der Atemarbeit im Vergleich zu konventionellem Sauerstoff als Anhaltspunkt für die Eignung des Einsatzes der NHF nicht nur bei hypoxämischen, sondern auch hyperkapnischen Patienten im Weaning-Prozess.

### **6.3.1. High-Flow-nasale Sauerstofftherapie im Vergleich zu NIV in der Prävention des Extubationsversagens**

Hernandez und Mitarbeiter zeigten in einer Studie an Patienten, die ein niedriges Risiko für die Entwicklung eines Postextubationsversagens aufwiesen, dass durch Verwendung von HFNC im Vergleich zur konventionellen Sauerstofftherapie sowohl die Entwicklung eines Postextubationsversagens als auch die Reintubationsrate signifikant gesenkt werden konnten [252].

Ähnliche Ergebnisse publizierten Shang und Mitarbeiter 2021 bei einer Gruppe von Patienten, die wegen eines hypoxämischen Lungenversagens invasiv beatmet worden waren [253]. Unabhängig vom APACHE-II-Score waren beide Therapien vergleichbar effektiv bzgl. Oxygenierung und pCO<sub>2</sub>-Werten, unter NIV zeigte sich eine höhere Rate mit gastral er Luftinsufflation und ein Trend zu einer erhöhten Reintubationsrate.

Bei Patienten mit dem hohen Risiko der Entwicklung eines Post-Extubationsversagens verglichen Hernandez und Mitarbeiter in einer multizentrischen randomisierten non-inferiority Studie die Effekte von HFNC und NIV über 24 Stunden [254]. Die Reintubationsrate unterschied sich nicht signifikant, es zeigte sich ein Trend zu einer geringeren Rate an Postextubationsversagen in der HFNC-Gruppe.

Bei hyperkapnischen COPD-Patienten zeigte sich in einer randomisiert-kontrollierten, vornehmlich physiologischen Studie im Vergleich zwischen NIV und HFNC nach Extubation in den physiologischen Parametern eine leichte, nicht signifikante Überlegenheit der HFNC-Therapie nach 3 Stunden und 24 Stunden nach der Extubation bezüglich pCO<sub>2</sub> und pH-Wert, nach 48 Stunden zeigte die NIV eine ebenfalls nicht signifikante bessere Oxygenierung. Komfort und Häufigkeit von Bronchoskopien zum Sekretmanagement (9 vs. 45%) waren geringer in der HFNC-Gruppe. Keiner der insgesamt 42 Patienten musste innerhalb von 48 Stunden reintubiert werden [255].

Eine weitere Studie verglich den Einsatz von HFNC vs. NIV bei hyperkapnischen COPD-Patienten nach Extubation (mittl. pCO<sub>2</sub>-Wert vor Extubation 50 bzw. 563 mmHg) [256]: es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Versagen der Therapie mit Entwicklung eines Postextubationsversagens, bei höherem Komfort und niedrigerer Atemfrequenz 24 Stunden nach Extubation in der HFNC-Gruppe.

### **6.3.2. High-Flow-Sauerstofftherapie im Vergleich zu NIV in der Behandlung des Post-Extubationsversagens**

Eine retrospektive Kohortenanalyse aus Südkorea untersuchte die Effektivität von HFNC im Vergleich zu NIV 73 Patienten mit manifestem Postextubationsversagen – in der Gruppe der NIV-Therapie zeigte sich bei ansonsten Gleichverteilung eine signifikant höhere Anzahl von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz:

es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Reintubationsrate (HNCF 20,6%, NIV 33,3%) bei besserer Toleranz der NIV und signifikant kürzerem Aufenthalt auf der Intensivstation, allerdings ohne Auswirkungen auf ICU- bzw. Krankenhausmortalität [257]. Eine Subgruppenanalyse nach pCO<sub>2</sub>-Werten (< bzw. ≥ 45 mmHg) zeigte in der Gruppe ohne relevante Hyperkapnie einen Trend zu einer geringeren Reintubationsrate und eine signifikant niedrigere ICU- und Krankenhausmortalität, wohingegen sich in der Gruppe mit Hyperkapnie wie in der Gesamtgruppe keine signifikanten Unterschiede in den o.g. Outcomes fanden.

### **6.3.3. Kombiniertes Einsatz von HFNC und NIV im einfachen bzw. schwierigen Weaning-Prozess von invasiver Beatmung**

Xu und Mitarbeiter untersuchten den kombinierten Effekt von HFNC und NIV (ca. 4-8 Stunden täglich) in einer Gruppe mit einem hohen Risiko auf die Entwicklung eines Post-Extubationsversagens (kenntlich an einem mittels thorakalen Ultraschall erhobenen LUS-Scores ≥ 14 Punkte) für 48 Stunden nach Extubation [258]. Durch den kombinierten Einsatz von HFNC und NIV ließ sich die Intubationsrate signifikant von 30,8% in der Standard-Therapie-Gruppe auf 12,5 % in der Interventionsgruppe senken.

In der größten bisher untersuchten Gruppe von 641 Patienten mit einem hohen Risiko eines Postextubationsversagens untersuchten Thille und Mitarbeiter [259] multizentrisch den Effekt einer Kombination von NHFC und NIV gegen NHFC allein auf die Entwicklung des Postextubationsversagens und die Notwendigkeit der Reintubation – beide Endpunkte traten signifikant seltener in der kombinierten NHFC/NIV-Gruppe auf.

Thille und Mitarbeiter zeigten in einer Post-hoc-Analyse einer Studie, die auf die Patienten mit manifestem Postextubationsversagen entweder kombiniert mit NIV und HFNC oder alleinig mit HFNC behandelt wurden, einen Trend zu einer niedrigeren Mortalität nach 28 Tagen in der kombinierten Therapiegruppe. Signifikante Unterschiede bezüglich der Mortalität zugunsten der kombinierten Therapiegruppe ergaben sich in der Subgruppe der Patienten mit hyperkapnischem Postextubationsversagen [260].

Bei einer gemischten Gruppe aus adipösen, übergewichtigen oder normalgewichtigen Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Postextubationsversagens konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe der übergewichtigen und adipösen Patienten der Einsatz von NIV in Kombination mit HFNC am Tag 7 signifikant weniger Reintubationen erforderte als der alleinige Einsatz von HFNC (7% vs. 20%). Ebenso wurde eine signifikant geringere Intensivmortalität (2% vs. 9%) beobachtet [261].

Zusammenfassend erlauben die Daten zu HFNC in Kombination mit oder als Alternative zu NIV keine allgemeine Empfehlung zum Einsatz der HFNC im Weaning. In selektierten Patienten erscheint insbesondere die Kombination von HFNC und NIV als vorteilhaft nach Extubation. Weitere Studien sind zu diesem Thema sind hier dringend notwendig. Die Beurteilung geht parallel zu der Schlussfolgerung der Cochrane Library über den Stellenwert der HFNC-Therapie im Weaning-Prozess [262].

## **7 Perioperative und periinterventionelle Anwendung**

### **7.1. Empfehlung und Statement**

**S11** Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine postoperative hypoxämische ARI können durch die Anwendung von CPAP bzw. NIV unmittelbar nach der Extubation die Reintubationsrate und weitere Komplikationen signifikant gesenkt werden.

**E26** NIV kann periinterventionell bei endoskopischen Untersuchungen und Prozeduren (Bronchoskopie, PEG-Anlage, Gastrostomie) zur Verbesserung der Ventilation/Oxygenierung eingesetzt werden. Dies ist auch noch bei weit fortgeschrittener Reduktion der Lungenfunktion möglich.

## 7.2. Physiologische Grundlagen: OP-bedingte Veränderungen der Lungenfunktion

Während einer Allgemeinanästhesie in Rückenlage nimmt die FRC unter maschineller Beatmung um ca. 20% ab [263]. Im Gegensatz dazu bleibt die Verschlusskapazität (Closure Capacity, CC) durch die Allgemeinanästhesie weitgehend unbeeinflusst. Die Abnahme der FRC während der Narkose hat zur Folge, dass insbesondere in den abhängigen Lungenarealen die regionale Verschlusskapazität unterschritten werden kann ( $FRC < CC$ ). Durch den Abfall der FRC unter dieses kritische Lungenvolumen kommt es am Ende der Expiration zum Verschluss kleiner Atemwege (Airway Closure) mit Ausbildung von Atelektasen [264] (Abb.2).

Dies führt über eine Zunahme der venösen Beimischung zu einer Verschlechterung der Oxygenierung. Diese intraoperativ entstandenen Atelektasen bleiben in den ersten postoperativen Tagen bestehen, und ihre Größe ist eng mit dem Ausmaß des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts korreliert.

Der Schweregrad der postoperativen Lungenfunktionseinschränkung ist neben den geschilderten intraoperativen Veränderungen von präoperativen Risikofaktoren (wie Rauchen, COPD, hoher ASA-Status, Alter), der Art des operativen Eingriffs (thorax-/abdominalchirurgische Eingriffe) und deren Dauer (<3h oder >3h) und den postoperativen Ereignissen determiniert [265].

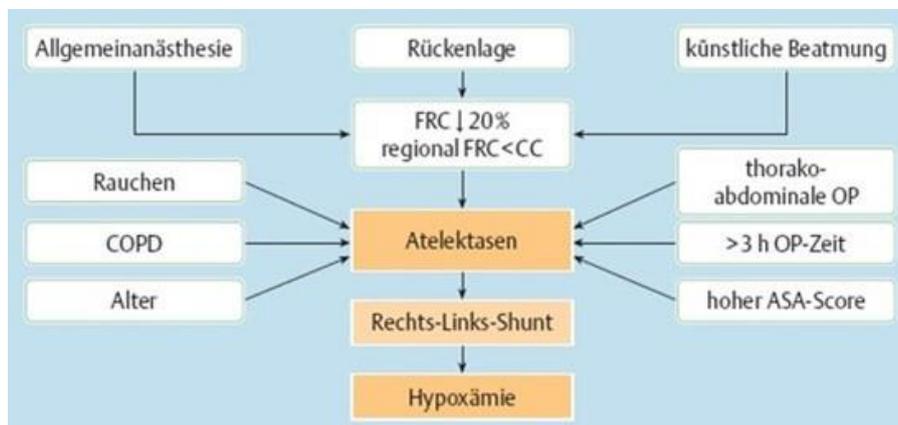


Abb.2: Postoperative Atelektasenbildung. ASA: American Society of Anesthesiologists.

Abhängig von ihrer Ausprägung kann die postoperative respiratorische Insuffizienz eine Indikation für den erneuten Einsatz von maschineller Beatmung darstellen. Die Inzidenz der Reintubation nach großen chirurgischen Eingriffen beträgt bis zu 20% [266,267]. Eine schmerzbedingte Schonatmung ist vor Anwendung von NIV auszuschließen respektive ausreichend zu behandeln [268].

## 7.3. Präoperative Anwendung der NIV

Wegen der Vielfältigkeit der infrage kommenden pulmonalen Risikokonstellationen werden in dieser Leitlinie einzelne Grunderkrankungen entsprechend der zugrunde liegenden Pathophysiologie in den jeweiligen Kapiteln abgehandelt. Es existieren keine ausreichenden klinischen Daten, die eine generelle

Empfehlung zur NIV in der präoperativen Vorbereitung rechtfertigen würden. Auch behandelt diese Leitlinie den Stellenwert der NIV bei manifester ARI, was in der präoperativen Phase wenig klinische Relevanz hat.

#### **7.4. Intraoperative Anwendung der NIV**

Cabrini und Mitarbeiter [269] haben in einer Übersichtsarbeit 2014 Publikationen, die über die intraoperative Anwendung von NIV berichten systematisch ausgewertet. NIV wurde verwendet zur Therapie einer ARI (12 Arbeiten mit insgesamt 92 Patienten, davon 6 Kasuistiken bei Sectio caesarea), 16 Publikationen mit insgesamt 24 Patienten berichten über eine prophylaktische intraoperative Anwendung der NIV bei pulmonalen Hochrisikopatienten, und 4 Arbeiten mit zusammen 502 Patienten beschreiben die Verwendung der NIV während chirurgischer Eingriffe in tiefer Analgosedierung. Auch wenn die vorliegenden Daten qualitativ begrenzt sind (Kasuistiken und Kohortenstudien), erscheint die prophylaktische und therapeutische intraoperative Anwendung der NIV im Einzelfall sicher und erfolgreich durchführbar zu sein.

#### **7.5. Postoperative Anwendung der NIV**

Ein entscheidender Faktor zur Minimierung der postoperativen respiratorischen Insuffizienz und damit postoperativer pulmonaler Komplikationen (v.a. Pneumonie) ist die schnelle Wiederherstellung der Lungenvolumina [265]. Bereits vor 20 Jahren konnte gezeigt werden, dass eine intermittierende Applikation eines CPAP über eine Gesichtsmaske im Vergleich zur inzentiven Spirometrie zu einer ebenso effektiven Verbesserung des postoperativen pulmonalen Gasaustausches und zur Reduktion postoperativer pulmonaler Komplikationen beiträgt [266].

##### **7.5.1. Mögliche Therapieansätze**

Vor allem bei Risikoeingriffen wie aorto-koronarer Bypass-, Thorax- und Abdominalchirurgie und Zwei-Höhlen-Eingriffen konnte sowohl in prospektiven Interventionsstudien [218,267,270-274] als auch in weiteren randomisierten Studien [275-282] eine Verbesserung der postoperativen Lungenfunktion erreicht werden. So konnten Matte et al. [283] bei Patienten nach aorto-koronarer Bypass-Operation allein durch die Anwendung von Masken-CPAP 4 Stunden nach Extubation im Vergleich zur konventionellen Therapie (inzentive Spirometrie, Physiotherapie) die Vitalkapazität (Vital Capacity, VC), das forcierte Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in one second, FEV1) und die Oxygenierung signifikant verbessern sowie die venöse Beimischung reduzieren. Für postoperative NIV-Phasen von zweimal täglich 60 min bis zum 5. postoperativen Tag (vs. zweimal 10 min) konnten Nasralla et al. anhand der zentralvenösen Sättigung und des Serum-Lactat-Spiegels neben der Verbesserung der Lungenfunktion auch eine Verbesserung der Gewebepfusion nachweisen [280]. Cordeiro et al. untersuchten in einem RCT den Therapieeinfluss unterschiedlicher PEEP-Niveaus (10 vs. 12 vs. 15 cmH<sub>2</sub>O) unter NIV am ersten postoperativen Tag nach koronarer Bypass-OP [282]. Während es zwischen den PEEP-Niveaus von 10 und 12 keine statistische Signifikanz bestand, konnte unter dem PEEP-Level von 15 cm H<sub>2</sub>O eine signifikante Erhöhung der SaO<sub>2</sub> und paO<sub>2</sub> verglichen mit den Werten vor und nach der Anwendung registriert.

Kindgen-Milles et al. konnten ebenfalls bei den oben genannten Risikokollektiven durch die postoperative Anwendung von nasalem CPAP sowohl in zwei prospektiven Interventionsstudien [267,271] als auch in einer prospektiven, randomisierten Interventionsstudie die Oxygenierung und die Atemmechanik

verbessern [276]. In der Studie von Matte gab es keinen Unterschied bezüglich Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (49,9 vs. 53,2h), wohingegen in der Kindgen-Milles-Studie eine Tendenz zu einem kürzeren ICU-Aufenthalt 8 vs. 12 Tage sichtbar wurde und die Krankenhausverweildauer signifikant durch NIV reduziert wurde (22 vs. 34 Tage). Dabei wurde gezeigt, dass durch einen nasalen CPAP von 9–10cm H<sub>2</sub>O im Vergleich zu niedrigeren CPAP-Drücken während des gesamten Atemzyklus ein höherer positiver trachealer Druck aufrechterhalten werden kann, was zu einer Verbesserung des Oxygenierungsindex (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) ohne negative Auswirkung auf die Hämodynamik führt [267,271,276,284,285].

Kilger et al. zeigten in einer Untersuchung bei vorwiegend Lungen- und Lebertransplantierten durch den sofortigen Einsatz von CPAP (5cm H<sub>2</sub>O für 30min) und anschließend NIV (Druckunterstützung 15cm H<sub>2</sub>O+PEEP 5cm H<sub>2</sub>O) unmittelbar nach der Extubation eine Verbesserung der Atemmechanik und des pulmonalen Gasaustausches durch Reduktion des intrapulmonalen Shunts sowie eine konsekutive Abnahme der Atemarbeit in Abhängigkeit vom Unterstützungsmodus [218]. In zwei Untersuchungen an herzchirurgischen Patienten führte CPAP (5 cm H<sub>2</sub>O) und in größerem Maße NIV (Vt=8–10ml/kg KG) insbesondere auch in Kombination mit einem Rekrutierungsmanöver und anschließender Optimierung des expiratorischen Druckniveaus [286] zu einer signifikanten Reduktion postoperativer Atelektasen [279,286] und einer schnelleren Erholung der Lungenfunktion [286]. Nach bilateraler Lungentransplantation mit postoperativ akutem respiratorischem Versagen konnte durch NIV bei 86% der Patienten eine Reintubation verhindert werden [272]. Es existieren eine Reihe von aussagekräftigen Studien, die durch die postoperative Anwendung von NIV bei Patienten mit erhöhtem Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen eine Verbesserung der Lungenfunktion nachwiesen [218,267,270-272,276,277,279,287,288]. Bei einigen dieser Studien konnte sogar explizit eine positive Beeinflussung des intrapulmonalen Shunts beziehungsweise der postoperativen Atelektasen nachgewiesen werden [265-267,279], die wie anfangs erwähnt das pathophysiologische Korrelat der postoperativen hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz darstellen. Dieser Zusammenhang erklärt, dass wahrscheinlich insbesondere stark übergewichtige Patienten perioperativ von CPAP/NIV profitieren [289-291]. Allerdings liegen auch widersprüchliche Ergebnisse für dieses Hochrisikokollektiv vor [292].

## **7.5.2. Klinische Anwendungen**

### **7.5.2.1. NIV nach frühzeitiger postoperativer Extubation**

Bisher existiert keine randomisierte Studie zu dieser Fragestellung. Es gibt jedoch zwei prospektive Studien, die zumindest bei einem selektionierten Patientengut zu interessanten Ergebnissen führten.

In der prospektiven, aber nicht randomisierten Untersuchung an überwiegend organtransplantierten Patienten wurde von Kilger et al. [218] NIV (PEEP 5cm H<sub>2</sub>O mit Druckunterstützung 15cm H<sub>2</sub>O für 30 min; 6-mal/Tag) erfolgreich eingesetzt, um eine möglichst frühzeitige Extubation zu ermöglichen, auch wenn klassische Extubationskriterien im Hinblick auf die Atemfrequenz, das Tidalvolumen bzw. das Verhältnis von beiden (Atemfrequenz/Tidalvolumen) sowie den PaO<sub>2</sub> noch nicht erreicht waren. Dieser liberale Ansatz wurde jedoch bisher in keiner größeren randomisierten Studie bestätigt und kann daher nicht allgemein empfohlen werden. In einer Pilotstudie von Rocca et al. [293] gelang die frühzeitige Extubation nach Lungentransplantation durch Einsatz eines multimodalen therapeutischen Konzeptes, bestehend aus kurz wirkenden Anästhetika, der zusätzlichen Verwendung einer epiduralen Analgesie und der postoperativen NIV (Druckunterstützung 10–20 cmH<sub>2</sub>O intermittierend für 30–40 Minuten).

### **7.5.2.2. NIV zur Verhinderung der Reintubation nach operativem Eingriff**

Die Rate der Reintubationen nach Risikoeingriffen liegt bei bis zu 20% [266,267]. Der Grund für die Reintubation ist jedoch häufig unklar: War die Entscheidung zur Extubation verfrüht oder handelt es sich um ein neu aufgetretenes Akutereignis? Da die Reintubation nicht nur mit einer verlängerten Liegedauer, sondern auch mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist, sind Strategien zur Vermeidung der Reintubation von größter Bedeutung für das Outcome postoperativer Patienten.

Eine Expertengruppe der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie sowie der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM) hat im Jahr 2020 eine umfassende Bewertung der Literatur bis zum Jahr 2018 zu der Frage vorgenommen, ob eine nicht-invasive respiratorische Unterstützung mittels NIV, CPAP oder HFN das Outcome bei postoperativer oder postinterventioneller Hypoxämie verbessert [294]. Als relevante Outcome-Parameter wurden von der Expertengruppe eine Verbesserung der Oxygenierung, eine Risikoreduktion für pulmonale Komplikationen insbesondere Atelektasen und Pneumonie, die Vermeidung einer Reintubation sowie eine Reduktion der Mortalität angesehen. Diese Leitlinie spricht u. a. die folgenden Empfehlungen aus:

1. Zur Verbesserung der Oxygenierung sollten perioperativ / periprozedural NIV oder CPAP vor einer konventionellen Sauerstoffgabe bevorzugt verwendet werden.
2. Nach kardiochirurgischen Operationen sollte bei hypoxämischen Patienten NIV zur Reduktion von Atelektasen eingesetzt werden.
3. Nach oberen abdominalchirurgischen Operationen sollte bei hypoxämischen Patienten NIV oder CPAP vor einer konventionellen Sauerstoffgabe zur Vermeidung nosokomialer Pneumonien und damit einhergehenden Komplikationen bevorzugt eingesetzt werden.
4. Bei perioperativen / periprozeduralen hypoxämischen Patienten sollte NIV oder CPAP an Stelle von konventioneller Sauerstoffgabe zur Vermeidung einer Reintubation eingesetzt werden.
5. Bei perioperativen / periprozeduralen hypoxämischen Patienten sollte NIV an Stelle von konventioneller Sauerstoffgabe zur Reduktion der Mortalität eingesetzt werden.

Bezogen auf die Art des operativen Eingriffs profitieren nach Aussage der Leitlinie insbesondere hypoxämische Patienten nach kardio- und abdominalchirurgischen Eingriffen sowie nach Lungenresektionen und Organtransplantationen. Darüber hinaus sollte NIV bei hypoxämischen Patienten während Bronchoskopien angewendet werden.

Die Autoren der Leitlinie betonen, dass bei postoperativen / postprozeduralen, hypoxämischen Patienten kompetentes klinisches Personal erforderlich ist und diese Patienten klinisch, apparativ und mittels Blutgasanalysen engmaschig überwacht werden müssen.

In der bislang größten prospektiven, randomisierten Studie mit fast 4800 Patienten, die sich einem offenen abdominalchirurgischen Eingriff unterziehen mussten und erst nach angeschlossener Literaturrecherche der oben genannten ESA/ESICM-Leitlinie veröffentlicht wurde, konnte für die prophylaktische Anwendung einer 4-stündigen CPAP-Therapie mit einem Druck zwischen 5 und 10 cm H<sub>2</sub>O in unmittelbarem Anschluss an die Operation allerdings keinerlei Nutzen im Hinblick auf die Rate an Pneumonien, Reintubationen und letztlich auch der 30 Tage Mortalität nachgewiesen werden. Dabei wurde die CPAP-Therapie von der Mehrzahl der Patienten gut toleriert und ernste Komplikationen (Hörverlust bei Helm-CPAP und Dislokation eines ZVKs beim Aufsetzen eines Helms) traten nur bei 2 Patienten auf [295].

Adipositaschirurgie: Eine postoperative NIV nach bariatrischer Chirurgie bei morbidem Adipositas wurde von verschiedenen Autoren untersucht. Cavalcanti et al. wiesen unter präventiver postoperativer Anwendung nach gastrointestinalen Bypass-Operationen eine schnellere Erholung bis zum 3. POD und weniger Komplikationen nach [296]. In einem systematischen Literaturreview fanden Tong et al. zudem keine Hinweise auf ein erhöhtes Dehiszenz-Risiko der gastrointestinalen Anastomosen nach unmittelbarer postoperativer NIPPV mit möglicher Magenüberblähung [297].

Den oben genannten Ergebnissen stehen die bereits im Abschnitt 6.2.3.3. ausführlich erwähnten Studien von Keenan [237] und Esteban [238] gegenüber, die aber nur bedingt mit den vorher zitierten Untersuchungen vergleichbar sind. Insbesondere betrug der Anteil der postoperativen Patienten jeweils weniger als 20%.

Zusammenfassend ist die Datenlage für die postoperative Anwendung von NIV inhomogen und zum Teil sogar widersprüchlich. Die Ergebnisse scheinen zum einen von der Art des operativen Eingriffs (Lungenchirurgie versus Herz-Thorax- und Gefäßchirurgie versus Abdominalchirurgie) abzuhängen, allerdings auch davon, ob NIV/CPAP nur prophylaktisch oder therapeutisch bei bereits manifester ARI angewendet wurde. Darüber hinaus könnte das individuelle Risikoprofil eines Patienten für die Effekte einer postoperativen NIV-Therapie von Bedeutung sein. Eine allgemeine Empfehlung für oder gegen NIV/CPAP nach thorax- oder abdominalchirurgischen Eingriffen kann auf Grund der gegenwärtigen Datenlage nicht ausgesprochen werden.

#### **7.5.2.3. Periinterventionelle Anwendung der NIV**

Auch bei verschiedenen medizinischen Interventionen bei Risikopatienten wurde inzwischen der Stellenwert der NIV untersucht. So konnte etwa bei der Bronchoskopie hypoxämischer Patienten (COPD-Patienten, immunsupprimierte Patienten, Kleinkinder) durch die gleichzeitige Anwendung von NIV das Ausmaß der Hypoxämie verringert werden [298-301]. Weiterhin kann durch NIV die Intubation für die Durchführung von verschiedenen Interventionen (Bronchoskopie [298], Katheterablation [302], Platzierung eines LAA-Okkluders [303,304]) vermieden werden.

Zunehmend findet die NIV im Zusammenhang mit der Sedierung auch bei der Endoskopie des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes bei Patienten mit erhöhtem respiratorischen Risiko Anwendung. So wurde in einer randomisiert kontrollierten Studie bei Patienten mit schwerer Adipositas bei diesen Prozeduren unter NIV signifikant Sättigungsereignisse reduziert. In der Kontrollgruppe konnte durch den Einsatz der NIV als Rescue-Manöver bei O<sub>2</sub>-Sättigungsabfällen < 90% in allen Fällen eine Kompensation erreicht werden [305]. Unter Monitoring mittels EIT wurde in einer Beobachtungsstudie bei endoskopischen Eingriffen in Seitenlage unter Propofol-Sedierung eine signifikante Ventilationseinschränkung der abhängigen Lungenhälfte anhand der Impedanzmessungen nachgewiesen. NIV verbessert in dieser Situation die FRC, ohne die Beatmungsverteilung zu beeinflussen [306].

Auch bei neuromuskulären Risikopatienten wurde die Anlage einer perkutanen Gastroenterostomie (PEG) unter NIV erfolgreich durchgeführt [307-310]. Insbesondere Patienten mit weit fortgeschrittener Grunderkrankung und dementsprechend starker Einschränkung der Lungenfunktion scheinen von dieser Technik zu profitieren [309,310].

Um eine NIV-Anwendung bei den genannten endoskopischen Interventionen (Bronchoskopie, ÖGD und TEE) mit dem notwendigen Zugang über Mund/Nase effektiv zu ermöglichen, stehen mittlerweile entsprechende Interfaces, wie z. B. „Janus-Mask“ oder „Bronchoscopy-Elbow“, zur Verfügung [304,311].

## **8. Palliativmedizin**

### **8.1. Empfehlungen**

- E27** NIV kann als palliative Maßnahme zur Linderung der Dyspnoe und Besserung der Lebensqualität eingesetzt werden.
- E28** Die frühzeitige Aufklärung von Patient und Angehörigen über palliative Versorgung sollte NIV als (stationäre und nachfolgende ambulante) Behandlungsoption zur Verbesserung von Dyspnoe und Lebensqualität miteinschließen, im Sinne von Advanced Care Planning.
- E29** Der Therapiewunsch des Patienten soll nach eingehender Aufklärung über die therapeutischen Optionen (z. B. Sauerstoffgabe, Morphin, Nasaler High-Flow-Sauerstoffgabe, invasive Beatmung und NIV) dokumentiert werden.
- E30** Bei Vorliegen einer palliativen Situation bzw. einer Patientenverfügung, in der eine Intubation – aber nicht prinzipiell Beatmung – abgelehnt wird, kann nach ausführlicher Aufklärung und bei Zustimmung des Patienten mit NIV zur Symptomlinderung begonnen werden.

### **8.2. Hintergrund**

In der kurativen Medizin stehen Heilung, Lebensverlängerung und Rehabilitation als Therapieziele im Vordergrund. Demgegenüber ist Palliativmedizin die Weiterführung der für den Patienten optimalen Therapie mit geändertem Therapieziel: Vermeidung oder Linderung von Leiden, Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität.

Bei bestehender medizinischer Indikation ist die Übereinstimmung des angestrebten Therapieziels mit dem aktuellen Patientenwillen zu klären. Dies erfordert adäquate Kommunikation mit dem Patienten und den Angehörigen (shared decision-making). Die Inhalte des Gespräches und das festgelegte Therapieziel sind in geeigneter Form zu dokumentieren.

In einer nationalen US-amerikanischen Kohorte von 38.425 Patienten mit COPD wuchs zwischen 2010 und 2014 die Inanspruchnahme einer Palliativberatung um 5% und die Festlegung einer Do-not-Resuscitate-Verfügung um 36% an [312]. Nach einer Meta-Analyse von 19 Studien erfolgt eine palliative Versorgung bei Patienten mit Lungenkrebs deutlich häufiger als bei Patienten mit COPD, obwohl das Symptomprofil vergleichbar war [313].

Im klinischen Alltag bleibt häufig unklar, bei welchen Patienten mit einer nicht eindeutig formulierten Patientenverfügung zwar ein DNI-Status besteht, aber dennoch der Einsatz von NIV gewünscht ist. Die Durchführung einer nicht-invasiven oder invasiven Beatmung ist nach entsprechender Aufklärung von der autonomen Entscheidung des Patienten abhängig. Die aktuelle Lebensqualität des Patienten ist kein Marker für seine Wünsche: In einer Befragung haben z. B. Patienten, die ihre aktuelle Lebensqualität als schlecht beurteilten, in hoher Anzahl einem vorgestellten Szenario einer kurz- oder auch langfristigen Beatmungstherapie mit Intubation bzw. Tracheotomie und Ernährungssonde zugestimmt. Entscheidend für ihre Wahl war vielmehr die in Aussicht gestellte Überlebensprognose und Lebensqualität [314]. Deshalb ist bei der Aufklärung über palliative Therapie auch die ambulante Palliativversorgung eine wichtige Option, einschließlich eines „Advanced care planning“ [315].

Herkömmlicherweise erfolgt bei Patienten mit chronischen, progredienten Erkrankungen (z. B. COPD) ein abrupter Übergang vom kurativen zum palliativen Therapieziel [316]. Demgegenüber favorisieren neue Konzepte bei COPD die frühzeitige, d. h. möglichst parallele Integration von kurativer und palliativer Versorgung bereits ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung [316]. Das ermöglicht die bessere Berücksichtigung des oftmals fluktuierenden klinischen Status bei Patienten mit chronisch progredienter Erkrankung (z. B. COPD).

Entscheidungen für oder gegen invasive Beatmung sind sehr stark von der Prognose abhängig. Diese ist jedoch bei Patienten mit chronischen, nicht-malignen Lungenerkrankungen schwierig einzuschätzen. Im Falle einer unklaren Prognose darf ein möglicher kurativer Ansatz noch nicht außer Acht gelassen werden. Kurativer und palliativmedizinischer Aspekt stehen hier nebeneinander [317]. Dementsprechend kann NIV auch eine Therapie ausschließlich zur Symptomlinderung sein, z. B. bei end-stage COPD [318,319]. Unter dieser palliativmedizinischen Betrachtung liegt der besondere Stellenwert der NIV darin, dass sie bei fortgeschrittenen pulmonalen oder kardialen Erkrankungen besser als reine Sauerstoffgabe zur Reduktion der Dyspnoe beitragen kann [320]. Durch NIV lässt sich darüber hinaus Zeit für die Klärung des weiteren Vorgehens gewinnen, z. B. in gemeinsamen Gesprächen des multiprofessionellen Behandlungsteams mit dem Patienten, den Angehörigen oder Betreuern. Letztlich kann mittels NIV im begründeten Einzelfall der Versuch unternommen werden, Leben bis zu einem bestimmten Zeitpunkt zu verlängern (z. B. zur Möglichkeit der Abschiednahme von Angehörigen, Erledigung letzter Dinge); dies sollte immer die Lebensqualität des einzelnen Patienten mitberücksichtigen.

### **8.3. NIV als Palliativmaßnahme zur Linderung von Dyspnoe**

Ein wichtiger Vorteil von NIV gegenüber der endotrachealen Intubation ist, dass häufig kaum sedierende oder analgetische Medikationen erforderlich sind. NIV erlaubt in gewissem Umfang Kommunikation, Essen, Trinken und Husten. Demzufolge wird NIV in zunehmendem Maße zur Linderung von Dyspnoe eingesetzt [30].

Eine Umfrage einer ERS-Task Force aus dem Jahr 2005 in mehreren europäischen Ländern zu ethischen Aspekten am Lebensende ergab, dass in 158 (39%) von 402 Patienten NIV als palliativmedizinische Maßnahme zur Linderung von Atemnot zum Einsatz kam [321]. In einer ähnlichen Umfrage in USA und Kanada gaben knapp die Hälfte der Ärzte und ein Drittel der Respiratory Therapists (RT) an, dass sie NIV zumindest in einigen Fällen als Option zur Symptomlinderung indiziert sehen [322]. Azoulay et al. haben zehn Studien, die zwischen 1992 und 2006 publiziert worden sind und 458 Patienten umfassten, in einem Review beurteilt: NIV war gut anwendbar und wurde im Allgemeinen gut toleriert, ca. die Hälfte der Patienten überlebten (Evidenzlevel IIIa) [323].

Zwei randomisierte Studien zeigten einerseits eine vergleichbare Verbesserung der Dyspnoe durch NIV und Nasal High-Flow Therapie [324]. Andererseits linderte NIV in der größeren multizentrischen Untersuchung – insbesondere bei Patienten mit Hyperkapnie – die Dyspnoe signifikant besser als die Nasal High-Flow Therapie. In dieser Studie konnte bei Patienten mit NIV das begleitende Morphin niedriger dosiert werden, was zu einer besseren kognitiven Funktion bei gleichzeitig guter Akzeptanz beitrug [165]. Insbesondere bei vorliegender DNI-Verfügung [325] wird NIV zur Dyspnoetherapie und als palliative Maßnahme zunehmend eingesetzt.

Allerdings lässt sich Atemnot nicht in allen Fällen lindern, die NIV-Masken sind eventuell unkomfortabel und können zu klaustrophobischen Reaktionen führen. Mundtrockenheit und Druckstellen im

Gesichtsbereich können auftreten. Adaption und Monitoring durch geschultes Fachpflegepersonal kann dies möglicherweise verhindern oder zumindest abmildern [326].

Bei NIV-Intoleranz kann möglicherweise high flow Sauerstofftherapie eingesetzt werden, um Dyspnoe zu lindern. In einer randomisierten crossover-Studie mit 48 Patienten wurde die Linderung von Dyspnoe unter konventioneller Sauerstofftherapie gegenüber High-Flow untersucht. Die Schwere der Dyspnoe dieser Palliativpatienten mit vorliegender Do-Not-Intubate-Verfügung (DNI) konnte vor allem innerhalb der ersten 60 Minuten der Behandlung bei gleichzeitig geringerem Morphinbedarf signifikant besser durch High-Flow reduziert werden [327].

Wird die Atemnot durch NIV tatsächlich gebessert, wird der Patient in gewisser Weise „abhängig“ von dieser Therapie. Offen bleibt, ob, bzw. wie die Dauer der NIV-Anwendung wieder reduziert oder die NIV sogar beendet werden kann. Hier sollten begleitend medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien zur Linderung von Dyspnoe, wie z. B. Opiate, eingesetzt werden.

Bei geriatrischen Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen aggravieren häufig Komorbiditäten, insbesondere Infektionen, das Symptom der Dyspnoe. Hier ist NIV als Therapieoption ebenfalls etabliert [328]. Für Patienten mit Covid-19 stehen eigene Empfehlungen zum palliativen Einsatz von NIV zur Verfügung [329], auch unter Berücksichtigung der speziellen Bedürfnisse geriatrischer Patienten mit Covid-19 [330].

Insgesamt erscheint der Einsatz von NIV bei palliativen Patienten mit ARI zur Symptomlinderung (Borg-Skala) und Erhalt der kognitiven Funktion (geringerer Bedarf an Morphin) belegt. Die Selektion geeigneter Patienten und die Schulung des Personals (inklusive Palliativstationen) stellen eine entscheidende Rolle beim Einsatz der NIV dar [30].

#### **8.4. NIV bei Vorliegen einer Do-Not-Intubate- oder Do-Not-Resuscitate-Verfügung**

Einige Patienten haben im Vorfeld des Endstadiums einer Erkrankung in einer Patientenverfügung ihren Wunsch nach Therapiebegrenzung formuliert und lehnen u. a. bei Auftreten einer ARI Intensivmaßnahmen, z. B. eine Intubation, ab (sogenannte DNI- „Do-not-intubate“ Verfügung). Einwilligungsfähigkeit ist gegeben, wenn der Patient Art, Folgen und Tragweite (Risiken) einer Behandlung bzw. deren Unterlassung geistig erfassen und seinen Willen nach dieser Einsicht festlegen kann und keine Suizidalität/Suizidgefährdung vorliegt. Bei einwilligungsfähigen Patienten hat der Arzt den aktuell geäußerten Willen des angemessen aufgeklärten Patienten zu beachten, selbst wenn sich dieser Wille nicht mit den aus ärztlicher Sicht gebotenen, möglichen Diagnose- und Therapiemaßnahmen deckt. Das gilt auch für die Beendigung schon eingeleiteter lebensverlängernder Maßnahmen. Bei nicht einwilligungsfähigen Patienten ist die Erklärung ihres Bevollmächtigten bzw. ihres Betreuers maßgeblich. Diese sind verpflichtet, den Willen und die Wünsche des Patienten zu beachten.

Die Nichteinleitung oder Einstellung lebensverlängernder Maßnahmen ist geboten, wenn dies dem Willen des einwilligungsfähigen Patienten entspricht. Bei einem nicht einwilligungsfähigen Patienten ohne Bevollmächtigten oder Betreuer sollte der Arzt im Gespräch mit den Angehörigen den mutmaßlichen Willen des Patienten ermitteln. Der aktuelle Wille des einwilligungsfähigen Patienten hat immer Vorrang [331].

Beim Einsatz von NIV als Beatmungstherapie ohne eine weitere erlaubte Eskalation zur Intubation ist der kurative Ansatz nicht automatisch aufgehoben. Eine „Palliative Noninvasive Positive Pressure Ventilation Task Force“ der US-amerikanischen Society of Critical Care Medicine empfiehlt den Einsatz der NIV bei

Patienten mit einer DNI-Verfügung [332]. Diese Empfehlung bezieht sich auf Anwendungsstudien für die Diagnosen AECOPD, Hypoxämie bei immunsupprimierten Patienten und kardiogenem Lungenödem. In der amerikanisch/kanadischen Umfrage habe zwei Drittel der Ärzte und 87% der Respiratory Therapists (RT) dem Einsatz von NIV unter dieser Indikation zugestimmt [322]. In der europaweiten Umfrage von Nava et al. [321] wurden von 6008 Patienten auf Respiratory Intermediate Care Units bei 1292 Patienten (21,5%) Entscheidungen zur Therapiebegrenzung getroffen. In 473 Fällen (44% von 1292) konnte der Patient selbst einwilligen. In 402 (31%) Fällen wurde NIV als Maximaltherapie festgelegt.

Eine Kohorte von 114 Patienten mit einer DNI-Verfügung wurde prospektiv von Levy et al. [333] untersucht: unter NIV überlebten 43% der Patienten, die auch wieder entlassen werden konnten. Patienten mit akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz oder mit COPD hatten deutlich bessere Überlebensraten als Patienten mit Krebserkrankung, Pneumonie oder anderen Diagnosen. Schettino et al. kamen zu einer ähnlichen Aussage: NIV kann die Krankenhausmortalität bei Patienten mit COPD oder kardiogenem Lungenödem und einer DNI-Verfügung reduzieren, nicht jedoch bei Patienten mit akuten Oxygenierungsstörungen, Postextubationsversagen oder Krebserkrankung im Endstadium [334]. Bei Patienten mit akuter Exazerbation einer chronisch ventilatorischen Insuffizienz und Vorliegen einer DNI-Verfügung betrug die Erfolgsrate von NIV 77% [335].

Bei Patienten mit Krebserkrankung und ARI wurde ein Zusammenhang von pulmonalen Infektionen und einem hohen Krankheitsschweregrad mit klinischem NIV-Versagen beschrieben [336]. Kommt es zu klinischem NIV-Versagen bei ARI, so war in einer anderen Untersuchung die Mortalität höher als bei Krebspatienten mit invasiver Beatmung [154]. Bei 58 Patienten mit Lungenkrebs, vorliegender ARI und NIV zeigte eine retrospektive Untersuchung eine Mortalität von 37%, innerhalb von 28 Tagen sowie von 64% innerhalb von 90 Tagen, bzw. von 86% innerhalb von 12 Monaten [337]. Mortalitätsprädiktoren innerhalb von 28 Tagen waren progredienter bzw. neu diagnostizierter Lungenkrebs Verbindung mit Organversagen und NIV als initialer Therapie [337]. Dies bestätigt die Beobachtung von Neuschwander et al. [152] von einer erhöhte Krankenhausmortalität bei Krebspatienten mit NIV-Versagen.

Besonders schlechte Überlebensergebnisse von lediglich 16% werden beim Einsatz von NIV bei Patienten mit end-stage Lungenfibrosen angegeben [338]. Demgegenüber zeigte ein retrospektiver Vergleich zwischen High-Flow Sauerstofftherapie versus NIV bei 84 Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung und hypoxämischem Lungenversagen sowie vorhandener DNI-Verfügung keinen Unterschied bezüglich 30-Tage-Überleben oder Krankenhausmortalität [339]. Allerdings war NIV bzgl. Patientenkomfort, Nahrungsaufnahme und Kommunikation unter Therapie unterlegen.

Nach der Entscheidung, keine Intubation und invasive Beatmung durchzuführen, ist auch die Aufnahme auf die Intensivstation zu hinterfragen. NIV sollte dann von einem erfahrenen Behandlungsteam auf der Allgemeinstation durchgeführt werden [326]. Corral-Gudino et al. gaben Entlassungsraten von 63% bei COPD-Patienten bzw. 55% bei Patienten mit Lungenödem an [340]. Bei Azoulay et al. hatten mit NIV auf der ICU therapierte Patienten und gleichzeitiger Do-not-Intubate Verfügung eine vergleichbare Lebensqualität, wie bei Patienten ohne Therapielimitation, sofern diese 90 Tage überlebten. Die Krankenhaussterblichkeit betrug 44% in der Patientengruppe mit DNI-Verfügung und 12% in der Patientengruppe ohne Therapielimitation [341].

Höheres Lebensalter *per se* ist nicht mit schlechterem NIV-Outcome verbunden [342]. Retrospektiv erhobene Daten zeigen, dass 10% der geriatrischen Patienten mit DNI-Verfügung sogar fünf Jahre und länger überleben [343]. Daher sollte bei Vorliegen einer DNI-Verfügung NIV als Alternativbehandlung zur

invasiven Beatmung in Betracht gezogen werden [30]. Dies gilt vergleichbar für akut hyperkapnische COPD-Patienten und DNI-Verfügung, die mit oder ohne komatösen Zustand in eine Notaufnahme eingeliefert werden. In beiden Gruppen wurden eine vergleichbare Krankenhausmortalität und ein akzeptables Ein-Jahres-Überleben erzielt. 85% der Überlebenden waren sogar bereit, erneut NIV zu erhalten [344]. Die spezifischen Aspekte der NIV bei Patienten mit hyperkapnischem Lungenversagen (z. B. Vorteile der NIV, Vorbehalte gegen Maske/Apparate, Angst vor Schmerzen/Leiden/Tod etc.) wurden in einer Metaanalyse zusammengetragen und können dem Behandlungsteam helfen, die Akzeptanz von NIV bei ihren Patienten zu verbessern [345].

### **8.5. Aufklärung, Kommunikation, Patientenverfügung**

Zusammenfassend ist in der Palliativsituation eine ausführliche und adäquate Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen über die diagnostischen und therapeutischen Optionen sowie die Prognose und die zu erwartende Lebensqualität im besonderen Maße erforderlich. Ärztliche Beratung und empathische, offene Kommunikation ist Ausdruck der Fürsorge für den Patienten. Chronisch erkrankte Patienten mit drohender ARI sollten ermutigt werden, möglichst frühzeitig klare Aussagen zu NIV in der Palliativphase zu formulieren. Patientenverfügungen können helfen, den individuellen Wunsch jedes einzelnen Patienten zu dokumentieren. Bei der Erfassung und Dokumentation des Patientenwillens sowie von Therapiezielbegrenzungen ist ein strukturiertes Vorgehen empfehlenswert. Therapiezielvereinbarungen und -änderungen bei einem Patienten sollten z. B. anhand eines Dokumentationsbogens für das Behandlungsteam gut sichtbar und zugänglich sowie jederzeit anpassbar angelegt werden [346].

## **9. Prähospitaler Einsatz von CPAP und NIV**

### **9.1. Empfehlungen**

- S12** Voraussetzung für den erfolgreichen und sicheren prähospitalen Einsatz von CPAP und NIV ist eine adäquate apparative Ausstattung der Rettungsmittel sowie die Kenntnis und Erfahrung der Notfallsanitäter und Notärzte hinsichtlich der Indikationen, Kontraindikationen, Abbruchkriterien und praktischen Anwendung.
- E31** Bei Patienten mit vermutetem kardiogenem Lungenödem und akuter hypoxämischer ARI ohne begleitende ventilatorische Insuffizienz sollte schon im Rettungsdienst, begleitend zur Pharmakotherapie und über die konventionelle Sauerstofftherapie hinausgehend, eine CPAP-Therapie mit individuell eingestellten Atemwegsdruck zur alveolären Rekrutierung begonnen werden.
- E32** Bei Patienten mit vermutetem kardiogenem Lungenödem, akuter hypoxämischer ARI und zusätzlicher (drohender) ventilatorischer Erschöpfung kann prähospital auch die NIV mit individueller Titrierung der Beatmungsdrücke als Alternative zu CPAP eingesetzt werden.
- E33** Bei Patienten mit kardiogenem Lungenödem und STEMI bzw. STEMI-Äquivalent soll der Einsatz von CPAP und NIV den schnellstmöglichen Transport für eine möglichst rasche invasive Reperfusionstherapie nicht verzögern.
- E34** Bei Patienten mit vermuteter akuter bzw. akut-auf-chronischer ventilatorischer Insuffizienz sollte schon im Rettungsdienst primär die NIV mit adäquatem inspiratorischem Druck zur atemmuskulären Entlastung zur Anwendung kommen.

- E35** Bei prähospitalem Einsatz von CPAP und NIV sollte eine Sauerstoffsättigung von 92 – 96% und bei Patienten mit Risiko einer ventilatorischen Insuffizienz eine Zielsättigung von 88 - 92% eingestellt werden.
- E36** Bei klinischem Versagen von CPAP oder NIV sollen diese umgehend beendet und unverzüglich die prähospitale Intubation eingeleitet werden, sofern keine palliative Gesamtsituation vorliegt.

### **9.1. Prähospitaler Einsatz von CPAP und NIV**

International und auch in Deutschland verbreitet sich zunehmend der Einsatz von nicht-invasiver Ventilation (NIV) und kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (CPAP) im Rettungsdienst bei der prähospitalen Versorgung von Notfallpatienten mit milder bis moderater akuter respiratorischer Insuffizienz [347-355].

Die prähospitale Anwendung von Masken- bzw. Helm-CPAP kann sowohl mit als auch ohne Transportbeatmungsgerät erfolgen. Bei der technisch einfacheren Anwendung ohne Beatmungsgerät baut sich der kontinuierliche Atemwegsdruck mittels in die O<sub>2</sub>-Insufflation integrierte Expirationsventile auf [356].

Grundsätzlich gelten für den prähospitalen Einsatz von CPAP und NIV dieselben pathophysiologischen Grundlagen, Indikationen und Kontraindikationen wie bei dem intrahospitalen Einsatz. Die beiden diagnostischen Hauptindikationen für den erfolgreichen prähospitalen Einsatz sind das kardiogene (Prä-)Lungenödem (CPE = cardiogenic pulmonary edema) mit akuter hypoxämischer ARI (Einsatz von CPAP oder NIV), respektive die akute Exazerbation einer COPD (AECOPD) mit akuter bzw. akut-auf-chronischer ventilatorischer Insuffizienz und (drohender) Erschöpfung der Atemmuskelpumpe (Einsatz von NIV).

In der prähospitalen Notfallsituation stehen zunächst die allgemeine klinische Symptomatik einer ARI, wie Dyspnoe, Tachypnoe und die pulsoxymetrisch erfasste Hypoxämie, im Vordergrund. Die begrenzten zeitlichen Ressourcen und diagnostischen Möglichkeiten im Rettungsdienst erschweren bzw. verzögern häufig die eindeutige differentialdiagnostische Zuordnung der zugrunde liegenden spezifischen pathophysiologischen Störungen bzw. Erkrankungen [352,357-362]. Wünschenswert wäre in diesem Zusammenhang die Implementierung von prähospitalen Blutgasanalysen bzw. endtidalen CO<sub>2</sub>-Messungen, um Art und Ausmaß des respiratorischen Versagens zukünftig auch prähospital besser einschätzen zu können. Diese noch fehlende diagnostische Möglichkeit erschwert etwa bei Patienten mit Verdacht auf eine hyperkapnisch bedingte Vigilanzminderung die Diagnosesicherung und ein prähospitaler NIV-Versuch bei diesen Patienten darf nur bei erhaltenen Schutzreflexen und unter engmaschiger klinischer Überwachung erfolgen.

Voraussetzungen für den erfolgreichen, sicheren und ressourcenaufwändigen prähospitalen Einsatz von CPAP und vor allem NIV sind, neben der geeigneten apparativen Ausstattung der Rettungsmittel, eine ausreichende Schulung, Kenntnis und Erfahrung der Mitarbeiter des Rettungsdienstes hinsichtlich Pathophysiologie, diagnostischer Ersteinschätzung, Indikationen, Kontraindikationen, Abbruchkriterien und praktischer Anwendung [352,359,360,362-364]. Die Abbruchkriterien der prähospitalen NIV entsprechen nach Expertenmeinung grundsätzlich den wissenschaftlich gut evaluierten Abbruchkriterien im hospitalen Setting. Im Unterschied hierzu fehlt jedoch im prähospitalen Setting in der Regel die Möglichkeit der Blutgasanalyse als ein wichtiges Abbruchkriterium. Daher kommt der engmaschigen klinischen Überwachung eine herausragende Bedeutung zu.

## 9.2. Studienlage und Evidenz zum prähospitalen Einsatz von CPAP und NIV

Im Gegensatz zur umfangreichen und guten Evidenz einer wirksamen Anwendung der nicht-invasiven Beatmung im innerklinischen Setting ist die Evidenzlage zum prähospitalen Beginn von CPAP und NIV bei Patienten mit ARI quantitativ und qualitativ wesentlich schlechter.

Während ein Teil der Studien spezifische Patientengruppen mit prähospital vermuteter CPE oder AECOPD untersuchten [363,365-368], erfolgte in anderen Studien keine Differenzierung der spezifischen Ursachen bzw. Diagnosen von ARI [355,358-361,369-372] oder der Einschluss beider Subgruppen [373,374].

Die Schwierigkeit einer korrekten prähospitalen diagnostischen Zuordnung und adäquater Indikationsstellung einer CPAP- bzw. NIV-Anwendung wurde beispielhaft in drei Observationsstudien in paramedizinischen Rettungsdienstsystemen deutlich. In der Vorher-Nachher Studie von Willmore et al. wurde bei 41% der Patienten mit eigentlich bestehender CPAP-Indikation diese prähospital nicht durchgeführt, während hingegen CPAP bei 5% der Patienten ohne Indikation appliziert wurde [352]. In der prospektiven Observationsstudie von Fuller et al. lagen die korrespondierenden Ergebnisse bei 26% bzw. 9% [360]. In der Observationsstudie von Pinczon et al. wurde die Indikation für die durchgeführte CPAP-Therapie sogar bei 21% der Patienten retrospektiv als unangemessen eingestuft [362]. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studien aus paramedizinischen Rettungsdienstsystemen auf das Notarzt-gestützte System in Deutschland ist allerdings begrenzt.

Vor dem Hintergrund des Zusammenhanges von Hyperoxie und einer Verschlechterung des klinischen Outcomes, insbesondere bei Patienten mit COPD, wird in der aktuellen S3-Leitlinie „Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen“ die Vermeidung einer Hyperoxygenierung ( $O_2$ -Sättigung  $> 96\%$ ) bei Patienten mit ARI empfohlen, mit einer  $O_2$ -Zielsättigung für Patienten mit COPD von 88 bis 92% [248]. Eine Reihe von Observationsstudien in paramedizinischen Rettungsdienstsystemen konnte zeigen, dass bei Patienten mit AECOPD im rettungsdienstlichen Alltag häufig eine Hyperoxygenierung auftritt, zum Teil assoziiert mit respiratorischer Azidose, hyperkapnischer Vigilanzminderung und erhöhter Mortalität [375-378]. Wegen der technischen Möglichkeit der Applikation einer hohen  $FiO_2$  bei der Anwendung von CPAP und NIV im Vergleich zur konventionellen  $O_2$ -Therapie, steigt potenziell auch das Risiko einer Hyperoxygenierung.

Die Machbarkeit und Sicherheit der Anwendung von CPAP und NIV im bodengebundenen Rettungsdienst bei Patienten mit nicht-traumatischer ARI konnte in einer Reihe von Observationsstudien und kleineren randomisierten Studien gezeigt werden [352,355,359,361,363,366,368,370-374,379]. Die Ergebnisse dreier Observationsstudien implizierten hingegen Zweifel an der adäquaten Umsetzbarkeit und Sicherheit prähospitaler CPAP in paramedizinischen Rettungsdienstsystemen [358,360,362].

Die Anwendung von CPAP und NIV im luftgestützten Rettungsdienst wurde bisher wenig untersucht. Erste Daten zeigen Hinweise auf eine Verbesserung der Oxygenierung und eine Reduktion der Intubationsraten [353,380-382]. In der Studie von Lee et al. war allerdings bei der Subgruppe von Patienten mit Vigilanzminderung das Risiko des NIV-Versagens mit nachfolgender Intubation erhöht, verbunden mit längeren Transportzeiten [381].

In allen retrospektiven Observationsstudien und den wenigen prospektiven randomisierten Studien wurde die prähospitaler Anwendung von CPAP bzw. NIV mit einer Standardtherapie verglichen, ohne einen direkten Vergleich von CPAP vs. NIV. Dabei wurde meist der Effekt von CPAP und weniger oft der Effekt einer NIV untersucht, häufig ohne detaillierte Angaben zu den Einstellungen von CPAP bzw. NIV [347].

In der Mehrheit der Studien zum prähospitalen Einsatz von CPAP wurden Systeme mit Expirationsventil ohne Beatmungsgerät verwendet, meist in Ländern mit paramedizinischen Rettungsdiensten ohne primär oder sekundär begleitende Notärzte.

Klinische Endpunkte der Studien zum prähospitalen Einsatz von CPAP und NIV bei nicht-traumatischer ARI waren in der Regel die Verbesserung physiologischer Parameter sowie die Intubationsraten, zum Teil aber auch die Auswirkungen auf stationäre Behandlungsdauern und Mortalitätsraten.

Sowohl in Observationsstudien als auch in randomisierten Studien konnte mehrheitlich eine Verbesserung physiologischer Parameter, wie Dyspnoe-Scores, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz oder Blutdruck gezeigt werden [347,359,361,363,366,369,372,374]. Die Untersuchung von Schmidbauer et al. konnte bei kleinen Fallzahlen für die prähospital NIV bei AECOPD eine Verringerung der Intensivbehandlungsdauer feststellen [363].

Die Daten bezüglich Intubationsraten und Krankenhausmortalitäten zeigen in den Studien zum prähospitalen Beginn von CPAP bei nicht-traumatischer ARI unterschiedliche Ergebnisse [352,360,364,369-371,380,383]. Dies gilt auch für Metaanalysen zum prähospitalen Einsatz von CPAP und NIV bei Patienten mit ARI unterschiedlicher, nicht-traumatischer Genese [349,351,354,358,384,385]. Alle Autoren dieser Meta-Analysen weisen auf erhebliche Limitationen der Dateninterpretation und der Übertragbarkeit hin, bedingt zum einen durch die Heterogenität der Patientencharakteristika, der Einschlusskriterien und des prähospitalen Settings bzw. rettungsdienstlichen Qualifikationsprofils sowie zum anderen durch die niedrige Studienqualität und die geringen Fallzahlen. Daher sind weitere Studien mit höheren Fallzahlen und Studienqualität notwendig, um die aktuelle Evidenzlage zu verbessern.

Für den Einsatz von CPAP und NIV bei Patienten mit stumpfem Thoraxtrauma und milder bis moderater ARI sowie unauffälliger Neurologie und hämodynamischer Stabilität liegen bisher nur sehr wenige und kleine randomisierte Studien zur innerklinischen Anwendung vor [189,386-388]. Drei systematische Reviews zur innerklinischen Anwendung von CPAP und NIV bei diesem Patientenkollektiv kamen zu gegensätzlichen Ergebnissen hinsichtlich Intubationsraten und Mortalität [389-391]. Zum prähospitalen Einsatz bei diesen Patienten liegen hingegen bislang keine Publikationen vor.

### **9.3. Bewertung der Studienlage**

Basierend auf der aktuellen verfügbaren Evidenz sollte bei Patienten mit nicht-traumatischer ARI, analog den differenzierten Empfehlungen zur innerklinischen Anwendung, begleitend zur Pharmakotherapie und unter strenger Beachtung aller Kontraindikationen und Abbruchkriterien, bereits prähospital ein Behandlungsversuch mit CPAP bzw. bei klinischem Verdacht auf eine (drohende) begleitende ventilatorische Erschöpfung mit NIV unternommen werden. Dabei gilt wie bei der innerklinischen Anwendung grundsätzlich für alle Patienten mit vermuteter CPE und AECOPD die Einhaltung aller sonstigen therapeutischen Maßnahmen entsprechend den jeweils aktuellen Leitlinien zur Behandlung der AECOPD, der akuten Herzinsuffizienz und des akuten Koronarsyndroms. Besteht der Verdacht auf eine hyperkapnisch bedingte Vigilanzminderung, kann ein NIV-Versuch unternommen werden, solange die Schutzreflexe erhalten sind. Bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) bzw. STEMI-Äquivalent und Lungenödem soll eine möglichst rasche invasive Reperfusionstherapie erfolgen und der prähospital Einsatz von CPAP und NIV keine Transportverzögerungen bedingen.

Wegen fehlender Evidenz zum prähospitalen Einsatz von CPAP und NIV bei Patienten mit stumpfem Thoraxtrauma erfolgt keine Empfehlung.

Voraussetzung für eine effektive und sichere Anwendung von prähospitaler CPAP und NIV ist eine adäquate apparative Ausstattung der Rettungsmittel sowie die Kenntnis und Erfahrung der Notfallsanitäter und Notärzte hinsichtlich der Indikationen, Kontraindikationen, Abbruchkriterien und praktischen Anwendung.

## **10. Patientenperspektive**

### **10.1. Empfehlung**

**E 37** Vor Einleitung der NIV soll eine situationsgerechte Aufklärung über den Zweck der NIV und mögliche Nebenwirkungen erfolgen, sowie bei Anwendung der NIV ein Sicherheitsgefühl durch Personalanwesenheit und Zusicherung rascher Hilfe vermittelt werden.

### **10.2. Datenlage und Bewertung**

Bislang gibt es nur wenig Literatur zur Patientenperspektive unter bzw. nach einer nicht-invasiven Beatmung wegen einer akuten respiratorischen Insuffizienz.

In einer 2012 publizierten Studie von Cabrini et al. [392] mit 45 Patienten, die außerhalb der ICU eine NIV bei akuter hyperkapnischer COPD erhielten, berichteten 40%, dass sie keine Möglichkeit hatten die NIV-Behandlung zu besprechen, und 80%, dass ihnen keine andere Maske angeboten wurde. Während alle wussten, wie sie Hilfe anfordern konnten, waren nur 22% in der Lage erforderlichenfalls allein die Maske abzunehmen. Alle Patienten berichteten über Komplikationen und 18% über eine Verschlechterung unter der NIV. 15% mussten mehr als 3 Minuten im Falle von erforderlicher Hilfe warten. So wurde nur ein suboptimaler Sicherheitslevel im Notfall neben einer geringen Zufriedenheit bezüglich der Kommunikation berichtet.

Sørensen et al. [393] fanden 2013 bei einer Befragung von 11 Patienten, dass diese in der Einleitungsphase der NIV unterschiedlich mit dem Unbehagen des erstmalig beatmet zu werden umgingen, entweder indem sie es tolerierten oder nicht. Sobald unter der NIV die Luftnot abnahm, verspürten sie eine Energiereserve, um mit der Erfahrung ventiliert und unter einer Maske eingezwängt zu sein, zurechtzukommen. Bei zunehmender Luftnot unter der NIV waren sie jedoch nicht mehr in der Lage mit der Beatmung und der Maske klarzukommen und sahen das Unbehagen als nicht mehr erträglich an. In einer Übergangsphase versuchten die Teilnehmer Kontrolle über das Unbehagen und die Nebeneffekte der NIV, wie Durst, Hitze, Lärm, Angst, Maskendruck, Schwierigkeiten zu schlafen, Erschöpfung, Lagerung und Kommunikation zu bekommen. In Abhängigkeit vom Effekt der NIV auf die Luftnot gewannen oder verloren die Teilnehmer das Vertrauen in die NIV.

Aktuellere Studien [394-396] beschreiben ein etwas differenziertes Bild.

Iosifyan et al. [394] führten Interviews bei 10 zur NIV-naiven Patienten während ihres ICU-Aufenthaltes durch, kurz nach erfolgter NIV. Vor der ersten NIV-Anwendung waren die Patienten generell positiv eingestellt. Während und nach der NIV nahm dies jedoch aufgrund der Wahrnehmung der Hürden (Hemnisse), die mit der NIV verbunden waren, ab. Dies waren Luftnot, Angst, Klaustrophobie und Reaktivierung posttraumatischer Erlebnisse. Während der Anwendung der NIV wurde die Anwesenheit von Behandlungspersonal als positiver empfunden als die Anwesenheit eines Familienmitglieds.

Beckert et al. [395] interviewten 15 Patienten 2 Wochen nach einer NIV wegen respiratorischen Versagens und befragten sie zum Grad des Missempfindens der NIV, kognitiver Erfahrungen mit der NIV, der NIV als Lebensretter und der Sorgen um andere. Dabei zeigte sich, dass NIV als unangenehm

betrachtet wurde. Dies schloss die Erfahrungen mit der Maske, die BGA-Abnahmen, die Anpassung an den Luftfluss und die Synchronisation mit ein. Sie fanden die Kognition, sowohl im Hinblick auf Erinnerungsverlust als auch mit Auftreten von Halluzinationen beeinträchtigt. Sie betrachteten die NIV als praktikable Option für eine zukünftige Behandlung. Weiterhin beschrieben die Teilnehmer ein großes Vertrauen das Behandlungsteam und delegierten die Entscheidungsfindung bezüglich weiterer Behandlung an sie. Ihre Sorgen und Ängste betrafen sowohl die Angehörigen als auch das Behandlungsteam, die sie als belastet ansahen.

Smith et al. [396] interviewten 13 Patienten. Diese beschrieben, dass die NIV eine wesentliche Befreiung von Symptomen lieferte, eine weitere Chance zum Leben bedeutete, aber auch gewisses Unbehagen verursacht hätte. Dies betraf die Maske, Klaustrophobie und den Luftfluss. Auch für die Zukunft würde, sofern erforderlich, eine erneute NIV akzeptiert. Sie äußerten oft auch ein gewisses Gefühl von Zwang die NIV akzeptieren zu müssen. Oft konnten die Patienten sich an die initiale Phase der NIV-Einleitung nicht mehr erinnern. Während einige die besondere Rolle des Personals bezüglich des sich Sicher-Fühlens beschrieben, berichteten andere von Unerfahrenheit des Personals in der Anwendung der NIV, verbunden mit Angst und Unbehagen.

Ingesamt ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen, dass Patienten bei Einleitung und Durchführung der akuten NIV oft Unbehagen durch die Maske, den Luftfluss und die Gerätelautstärke verspüren, ein hohes Sicherheitsbedürfnis haben und der Effekt der NIV auf die empfundene Luftnot ein entscheidender Faktor für die Toleranz der NIV ist. Aufklärung über die NIV, ihren Effekt, mögliche Nebenwirkungen und die Vermittlung eines Sicherheitsgefühls durch Anwesenheit kompetenten Personals, rasche Hilfe bei Problemen und Möglichkeiten des Maskenwechsels tragen zu einer besseren Akzeptanz bei. Dies erfordert bei der Implementierung und Durchführung der NIV entsprechend geschultes Personal, mit Kenntnis der Ventilatoren, der Interfaces und möglichen Patienten-Ventilator-Interaktionen, neben einem adäquaten Personal-Patienten Schlüssel [23]. Dabei ist die Anwendung der NIV nicht kosten- und zeitintensiver als die invasive Beatmung [41,397].

## **11. Technik und Anwendung der NIV**

### **11.1. Empfehlungen**

**E38** Als bevorzugte Beatmungsform zur Behandlung der hyperkapnischen Insuffizienz sollte die Positivdruckbeatmung mit inspiratorischer Druckunterstützung (d. h. assistierender Modus), kombiniert mit PEEP (EPAP) und Einstellen einer Back-up-Frequenz zum Apnoe-Schutz sowie einer bedarfsweisen Gabe von Sauerstoff zur Sicherstellung einer adäquaten Sättigung durchgeführt werden.

**E39** In der Initialphase sollte die Nasen-/Mundmaske als Interface eingesetzt werden.

**E40** NIV als Therapie der ARI mit  $\text{pH} < 7,30$  sollte auf der Intensivstation/IMC/Notaufnahme durchgeführt werden.

**E41** Auf Normalstationen, die auf häusliche Beatmung spezialisiert sind, kann NIV bei leichtgradiger ARI ( $\text{pH} > 7,30$ ) infolge akut auf chronischer ventilatorischer Insuffizienz eingesetzt werden, wenn die personellen und infrastrukturellen Voraussetzungen dazu gegeben sind.

**E42** Der Beginn der NIV sollte in halbsitzender Position erfolgen.

- E43** Eine bestmögliche Synchronisierung des Ventilators mit den Spontanatmungsversuchen des Patienten sollte erzielt werden.
- E44** Bei unzureichender Effektivität der NIV in der Adaptationsphase soll nach möglichen Ursachen gesucht werden.
- E45** Zur Erzielung einer NIV-Toleranz und –Effektivität kann eine leichte Sedierung (Rass-Score 0 bis -1 oder Ramsey-Score 2) durchgeführt werden.
- E46** BGA-Verlaufskontrollen sollen nach 30, 60 und 120 Minuten erfolgen.
- E47** Bei Fortführung der NIV sollen bezogen auf Indikation und klinische Symptomatik weitere BGAs durchgeführt werden. Zusätzlich soll eine kontinuierliche Überwachung der SpO<sub>2</sub> erfolgen.

Eine Übersicht der Mindestanforderungen an Ventilatoren und der Vor- und Nachteile gebräuchlicher Interfaces liefern die Tabellen 5 und 6.

## **11.2. Beatmungsmodus**

### **11.2.1. Beatmung im assistierten Modus mit Druckvorgabe**

Prinzipiell stehen in der NIV Negativ- und Positivdruckbeatmung zur Verfügung. Die Negativdruckbeatmung (Negative Pressure Ventilation, NPV) wird nur noch in einigen spezialisierten Zentren als Therapie der ersten Wahl in der Behandlung der AECOPD eingesetzt. Maskenbeatmung kommt dort erst bei NPV-Versagen zur Anwendung [398,399]. Der Vergleich zwischen NPV und invasiver Beatmung bei AECOPD ergab den gleichen Effekt auf den Gasaustausch und eine Tendenz für geringere Komplikationsraten bei NPV [400](Ib). Üblich ist in der Akutmedizin jedoch die NIV in Form der Positivdruckbeatmung, auch weil sie viel einfacher durchzuführen ist.

NIV zur Therapie der ARI wird international vorwiegend im assistierten Modus mit einer Backup-Frequenz angewendet, d. h. der Patient triggert die Inspiration und erhält eine inspiratorische Druckunterstützung. Abhängig von der Pathophysiologie wird gleichzeitig ein PEEP appliziert. Bei Bradypnoe oder Apnoe wird der Patient mit einer individuell einzustellenden Sicherheitsfrequenz beatmet. Sofern erforderlich, sollte zusätzlich Sauerstoff gegeben werden, um eine adaequate Sauerstoffsättigung zu erreichen [8]. Da es sich hierbei um ein weit verbreitetes Standardverfahren handelt, wurde die Empfehlung auf Evidenzlevel B angehoben.

### **11.2.2. Beatmung mit Volumenvorgabe**

Die volumenkontrollierte Beatmung wird bei der ARI selten eingesetzt [401-403]. Allerdings können Patienten, die im Rahmen einer ausserklinischen Beatmung an eine NIV im volumenkontrollierten Modus adaptiert sind und eine ARI entwickeln, oft mit geänderten Einstellparametern im volumenkontrollierten Modus beatmet werden.

### **11.2.3. Beatmung im kontrollierten Modus**

Die elektive Einstellung auf eine NIV bei stabiler chronischer Hyperkapnie kann – so häufig in Deutschland – im kontrollierten Modus [404,405] oder aber – wie im angloamerikanischen und südeuropäischen Raum – im assistierten Modus erfolgen. Im Notfall einer ARI ist der Patient allerdings in der Regel nicht in der Lage, einen kontrollierten Modus zu akzeptieren. Hier droht durch Asynchronität

zwischen Patient und Beatmungsgerät („Fighting“) eine zusätzliche Belastung der Atemmuskulatur, die unbedingt vermieden werden sollte.

Ein rein kontrollierter Modus, d. h. mit starrer Frequenz, ist in der Regel nur beim stärker sedierten Patienten möglich. Er gelingt aber auch bei Patienten, die z. B. bei schon vorbestehender elektiver häuslicher Beatmung an einen kontrollierten Modus gewöhnt sind. Bei einer Exazerbation ihrer Grunderkrankung ist es dann auf der Intensivstation oft kein Problem, sie weiterhin kontrolliert zu beatmen, was die Atemmuskulatur deutlich mehr entlastet als die assistierte Beatmung [406].

#### **11.2.4. Proportional Assist Ventilation (PAV)**

PAV wurde vor allem unter wissenschaftlicher Fragestellung im Vergleich zur Pressure Support Ventilation (PSV) untersucht. Fernandez-Vivas et al. verglichen druckunterstützte, assistierte Spontanatmung mit PAV und fanden keinen Unterschied hinsichtlich Gasaustausch, Atemmuster, Intubationsrate oder Letalität [407]. Eine jüngere Studie [408] verglich PAV mit CPAP beim akuten Lungenödem. Hier war ebenfalls kein Unterschied sichtbar. Untersuchungen an hyperkapnischen COPD-Patienten haben jedoch gezeigt, dass das Umschaltverhalten in die Expirationsphase (sogenannte cycling off) bei der PAV-Beatmung vor allem bei höheren Drücken im Vergleich zum PSV-Modus unsensibler zu sein scheint [409].

#### **11.2.5. CPAP**

CPAP beschreibt die kontinuierliche Applikation eines positiven Atemwegsdrucks, die im Wesentlichen dem Recruitment von bisher nicht an der Ventilation beteiligten Arealen der Lunge dient. Pathophysiologisch hierfür ist je nach Genese des ARI vor allem eine Verhinderung des expiratorischen Kollapses verantwortlich (hypoxämische ARI) oder aber eine Kompensation des intrinsischen PEEP (hyperkapnische ARI). Gerade hier ist CPAP aber nicht als Ersatz der tidalen Ventilation zu werten, so dass in aller Regel eine inspiratorische Druckunterstützung kombiniert werden muss.

#### **11.2.6. Neue Beatmungsformen**

##### **11.2.6.1. NAVA**

Ein neues Beatmungsverfahren ist NAVA (neurally adjusted ventilator assist). Bei diesem Beatmungsmodus wird über Ringelektroden, die auf einem Ösophaguskatheter (der gleichzeitig als Ernährungssonde dient) angebracht sind, das Zwerchfell-EMG abgeleitet. Dieses Signal dient im Gegensatz zur bisherigen pneumatischen zu einer neuronalen Triggerung und Steuerung des Beatmungsgerätes, so dass das Beatmungsgerät sehr früh getriggert werden kann, noch bevor ein Fluss- oder Drucksignal entsteht. Für dieses Verfahren gibt es klinische Studien, die eine bessere Synchronisierung zwischen Patient und Beatmungsgerät zeigen. Besonders bei chaotischem Atemmuster sind Vorteile gegenüber herkömmlichen assistierenden Beatmungsverfahren beschrieben mit besserer Synchronizität unter NAVA [410-420]. Die Rate des NIV-Versagens bei NAVA-NIV im Vergleich zu einer PSV-NIV zeigte aber in mehreren Studien keinen Unterschied zwischen den Verfahren [416,417,421].

##### **11.2.6.2. Beatmungsformen mit Regulation des Expirationsdruckes zur Therapie der expiratorischen Flusslimitation bei obstruktiven Atemwegserkrankungen**

Seit einigen Jahren beschäftigen sich die Gerätehersteller mit Techniken, die den Druck während der Expirationsphase modulieren, um den expiratorischen Kollaps der Atemwege zu minimieren und damit der expiratorischen Flusslimitation entgegenzuwirken. Hierbei gibt es Konzepte mit nicht-variabler und variabler Drucksteuerung in der Expirationsphase.

#### **11.2.6.2.1. Nicht-variable Drucksteuerung**

Jünger und Kollegen konnten zeigen, dass mit dieser Methode bei vergleichbarem Effekt der Beatmung auf die CO<sub>2</sub> Werte, die Inspirationsdrücke um etwa 30% gesenkt werden konnten und sich dabei gleichzeitig die Sech-Minuten Wegstrecke um 35% verbesserte [422]. Dasselbe Verfahren führte in einer anderen Studie zu einer Reduktion der Dyspnoe nach dem Absetzen der NIV-Maske (dem sogenannten Deventilationssyndrom) [423].

#### **11.2.6.2.2. Variable Drucksteuerung**

Eine seit langem bekannte Methode zur Bestimmung der Resistance und Reactance ist die Impulsozillometrie [424]. Durch Verwendung verschiedener Frequenzen kann unterschieden werden, ob die zentralen oder peripheren Atemwege betroffen sind [425,426]. Eine erste Studie, die ein Beatmungsgerät mit dieser Technik verwendet zeigte, dass das Ausmass der expiratorischen Flusslimitation während des nächtlichen Schlafes stark variiert und mit einer entsprechenden Anpassung des Expirationsdruckes erfolgreich behandelt werden kann. Weitere klinische Studien hierzu sind aktuell noch nicht publiziert.

#### **11.2.6.2.3. Extrakorporaler Gasaustausch und NIV**

Aktuelle Therapieansätze kombinieren Verfahren zum extrakorporalen Gasaustausch mit NIV. Aussagen zum klinischen Stellenwert sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

Wurde die extrakorporale Membranoxygenierung anfangs nur in Kombination mit einer invasiven Beatmung durchgeführt, so mehren sich nun die Berichte und Studien zum Einsatz des Verfahrens in Kombination mit einer nicht invasiven Beatmung oder sogar bei spontan atmenden Patienten.

Burki und Mitarbeiter verwendeten ein low-flow ECMO-System bei sieben Patienten, die unter NIV ein hohes Risiko für ein NIV versagen hatten sowie an zwei Patienten, die nicht von der NIV entwöhnt werden konnten. In allen Fällen wurde die Intubation vermieden und die Entwöhnung von der NIV verlief erfolgreich ohne Therapie bedingte Komplikationen [427]. Paternoster et al. behandelten sieben wache Patienten mit COVID assoziiertem ARDS, die entweder eine NIV oder nasalen Highflow erhielten, mit einer ECMO. Hiervon erlitten vier Patienten schwerwiegende Komplikationen und zwei Patienten verstarben [428]. Del Sorbo behandelte mit seiner Arbeitsgruppe 25 Patienten mit hyperkapnischem respiratorischen Versagen mit respiratorischer Azidose ( $\text{pH} < 7,3$ ) und Tachypnoe (Atemfrequenz  $> 30 / \text{min}$ ) mit einer ECMO-Therapie und verglich diesen Ansatz mit einem historischen Kollektiv. Die Intubationsrate war mit 12% in der ECMO-Gruppe geringer als in der Vergleichsgruppe, deren Intubationsrate bei 33% lag. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant und 52% der Patienten erlitten ECMO assoziierte Komplikationen [429]. Braune und Mitarbeiter behandelten 25 Patienten mit NIV refraktärem hyperkapnischem Versagen ( $\text{pH} < 7,35$ ) mit einer ECMO-Therapie und verglichen diese Gruppe mit einer gleichgroßen historischen Kohorte, die bei NIV-Versagen intubiert wurden. Eine Intubation wurde in 14 Patienten (56%) vermieden, relevante ECMO assoziierte Komplikationen wurden bei elf Patienten (44%) beobachtet, davon schwerwiegende Blutungs-komplikationen bei 9 Patienten

(36%). Die 90 Tage Mortalität war in beiden Gruppen 28% [430]. In einer retrospektiven Datenanalyse beschreiben Fuehner und Mitarbeiter den Verlauf von 26 Patienten, die als Bridging to Transplant mit einer Wach-ECMO behandelt wurden und verglichen diese Daten mit einer historischen Kohorte von 34 Patienten, die invasiv beatmet wurden. Hierbei verstarben in der ECMO-Gruppe 23% und in der Beatmungsgruppe 28% vor einer Organ Allokation. Die sechs-Monats Überlebensrate war in der ECMO-Gruppe mit 80% besser als in der Beatmungsgruppe (50%,  $p=0,02$ ) [431].

Aktuell läuft mindestens eine randomisierte Studie zum Einsatz von ECMO unter NIV [432]. Bis dahin fehlen aber Ergebnisse randomisierte Studien zum Einsatz der ECMO bei nicht intubierten Patienten, so dass zum jetzigen Zeitpunkt keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

### **11.3. Beatmungsgeräte (Ventilatoren)**

#### **11.3.1. Unterschiede Intensiv-/Heimventilatoren**

Historisch betrachtet, wurden bei NIV als Therapie der ARI zunächst portable Heimventilatoren oder Intensivventilatoren ohne NIV-Algorithmen verwendet. Mit dem technischen Fortschritt verwischen die Unterschiede zwischen portablen und stationären Intensivventilatoren in den letzten Jahren immer mehr, so dass hier auf eine weitere Beschreibung der technischen Details verzichtet wird. Da gehäuft Beatmung via Tubus am sedierten und via Maske am wachen Patienten durchgeführt wird, empfiehlt es sich, für die Maskenbeatmung Geräte mit einer schnellen Einstellzeit zu verwenden, damit nur ein kurzer Zeitverzug zwischen Einstellung der Beatmungsparameter und Änderung des Atemmusters der Maschine besteht und der Patient hierdurch möglichst wenig irritiert wird. Intensivrespiratoren werden zunehmend mit einem NIV-Modus ausgerüstet, der zur Verbesserung der Synchronität zwischen Ventilator und Patient führen soll [433].

#### **11.3.2. Eigenschaften NIV-tauglicher Beatmungssysteme**

Auch wenn für NIV sehr unterschiedliche Beatmungsgeräte gebräuchlich sind, wird zumeist eine druckgesteuerte Beatmung verwendet. Meistens kommen Einschlauchsysteme ohne aktive Ausatemventilsteuerung zum Einsatz, die zwangsläufig eine definierte Leckage haben müssen, um den Totraum des Schlauches während der Expiration auszuwaschen. Deswegen benötigen diese Geräte dazu einen minimalen EPAP.

Auf eine ausreichende Sauerstoffzufuhr muss geachtet werden. Intensivventilatoren besitzen die Möglichkeit einer genauen  $FiO_2$ -Einstellung, Heimventilatoren werden mit Hilfe eines Niederdruck-Sauerstoffflusses kombiniert. Hierbei führt die Verwendung der Einschlauchsysteme ohne aktive Ausatemventilsteuerung jedoch infolge des Leckageflusses zu einer Reduktion des  $FiO_2$  an der Maske, welches bei der Oxygenierung des Patienten berücksichtigt werden muss.

Haben die Geräte eine Ventilsteuerung an der Maske mit aktivem Verschluss des Expirationsschenkels, so kann der EPAP auf Null eingestellt werden, sofern dieser nicht aus anderen Gründen erforderlich ist (z. B. COPD, ARDS). Die meisten Geräte geben eine Druckdifferenz oder ein Volumen vor. Neuere Geräte haben beide Optionen. In der Literatur werden diese im Gegensatz zu den oben genannten Bilevel-Geräten häufiger als „druckkontrollierte“ oder „volumenkontrollierte“ Beatmungsgeräte bezeichnet, was begrifflich nur bedingt korrekt ist. Von einer Kontrolle des Druckes oder des Volumens kann man nur sprechen, wenn das applizierte Beatmungsvolumen bzw. der Druck auch wirklich am Patienten gemessen wird. Dieses ist infolge der inkonstanten Maskenleckagen nur über eine Bestimmung des Expirationsvolumens (über ein Zweischlauchsystem) zuverlässig möglich. Neuere

Geräte steuern bei der Expiration oft gleichzeitig den Flow herunter. Diese Flow-Änderung muss geräteintern gemessen werden, um das wirkliche Expirationsvolumen zu bestimmen. Bei größeren Leckagen kann diese Kompensation unzureichend sein, so dass die ungenau gemessenen Atemzugvolumina zu einer insuffizienten Ventilation führen (Tabelle 5).

Tab. 5: Mindestanforderungen an Ventilatoren.

Notwendig	Wünschenswert
Druckvorgabe	Schnelle Reaktionszeit bei Änderung der Beatmungsparameter
Max. IPAP $\geq$ 30 mm H <sub>2</sub> O	Schneller Druckaufbau (Kurze Anstiegszeit)
Inspiratorische Flussrate min. 60 l/min	Einstellbare Triggerschwellen für In- und Expiration
Backup-Frequenz einstellbar	Alarm-Stummschaltung
Bilevel-Modus	Interner Akku für 1 h Betriebsdauer
Max. AF $\geq$ 40/min	Bedienerfreundliches Controlpanel mit Patientensperre
Sensibler Flow-Trigger	Betriebsstundenzähler
Diskonnektionsalarm	
Einstellbares I : E-Verhältnis für AC-Modus	

#### 11.4. Beatmungszugang (Interface)

Interfaces unterliegen, ähnlich der Parameterwahl für die Beatmung, einer hohen Individualität und auch einer Lernkurve des Teams wie auch des Patienten. Dem muss bei der Anwendung unbedingt Rechnung getragen werden. Eine Zusammenfassung der Vor- und Nachteile verschiedener Interfaces liefert die Tabelle 6.

##### 11.4.1. Masken

Als Beatmungszugang der NIV zur Therapie der ARI steht die Nasen-/Mundmaske ganz im Vordergrund. Nasenmasken sind im Einzelfall oder nach Stabilisierung des Patienten [434] anwendbar.

Verschiedene Komplikationen einer Maskenbeatmung wie z. B. Ulzerationen im Gesichtsbereich, Konjunktivitis oder Aerophagie begrenzen die Anwendungsdauer der NIV mit Nasen-, Mund-Nasen- und Vollgesichtsmasken. Der Anpressdruck einer Maske auf der Gesichtshaut steigt, wenn der Maskeninnendruck vom höheren Inspirationsdruck auf den niedrigeren Expirationsdruck fällt. Masken mit einem kleinen Maskenkörper aber dafür großen Kontaktfläche auf der Haut bieten hier Vorteile [435]. Patienten mit einem akuten hypoxämischen Lungenversagen oftmals von der dauerhaften Aufrechterhaltung eines positiven Atemwegsdruckes abhängig, um alveolaren Kollaps und als Folge davon eine Hypoxämie zu verhindern. Daraus resultierte die Entwicklung von neuen Interfaces zwischen

Patient und Respirator, um maskenbedingte Komplikationen sowie Leckagen durch das Interface zu reduzieren und den Komfort sowie die Synchronizität von Patient und Respirator zu verbessern. Zur Vermeidung maskenbedingter Probleme und zur Erhöhung des Patientenkomforts kann es sinnvoll sein, zwischen verschiedene Interfaces (Nasenmaske, Mund-Nasenmaske, Vollgesichtsmaske, Beatmungshelm) zu wechseln.

Tab. 6: Vor- und Nachteile gebräuchlicher Interfaces. + Vorteil, o neutral, –Nachteil.

Aspekt	Nasemaske	Full-Face-Maske	Helm
Mundleckage	–	+	+
Volumen-Monitoring	–	+	–
Initiales Ansprechen der Blutgase	o	+	o
Sprechen	+	–	+
Expektorat	+	–	o
Aspirationsrisiko	+	o	+
Aerophagie	+	o	o
Klaustrophobie	+	o	o
Totrauma (Kompressibles Volumen)	+	o	–
Lärm und Irritation des Gehörs	+	+	–
Anwendungsdauer	o	o	+

## 11.4.2. Beatmungshelm

### 11.4.2.1. Einsatz bei Hypoxämischer ARI

Der Beatmungshelm, der den gesamten Kopf umschließt, wurde bisher vorwiegend zur CPAP-Therapie bei Patienten mit hypoxämischer ARI eingesetzt [436]. Der Beatmungshelm wurde besser und länger toleriert als die Maske. Gleichzeitig konnten mit dem Helm die typischen Komplikationen der Maskenbeatmung verhindert werden und es war die Anwendung höherer PEEP-Niveaus möglich. Der Beatmungshelm ist eine Alternative zu den herkömmlichen Beatmungsmasken, insbesondere wenn die Aufrechterhaltung eines PEEP mit gleichzeitiger O<sub>2</sub>-Gabe im Vordergrund steht. Bei Patienten mit einer nachgewiesenen Pneumonie konnte die Intubation in 55% der Fälle vermieden werden vs. 0% bei Patienten mit nicht pneumonischem Lungenversagen [437]. Die Letalität war bei Patienten ohne Nachweis einer Pneumonie signifikant erhöht (56% vs. 91%). Für diese Patientengruppe stellt der Beatmungshelm neben den üblichen Gesichtsmasken seit neuerem eine Alternative dar [438]. Beim Vergleich von CPAP mit Helm oder mit Gesichtsmaske fanden Principi et al. bei Patienten mit ARDS oder Pneumonie einen vergleichbaren Effekt auf den Gasaustausch [439]. Allerdings war die CPAP-Vergleichsgruppe ein historisches Kollektiv. Der Einsatz des Helmes ging mit einer höheren Toleranz der Patienten, einer geringeren Komplikationsrate hinsichtlich Hautverletzungen, Augenirritationen und Magenüberblähung und einer Reduktion der Intubationsrate und der Letalität einher [439,440]. Adi und Mitarbeiter konnten in einer randomisierten Studie bei hypoxämischen Patienten in der Notaufnahme eine geringere Intubationsrate feststellen, wenn ein Helm als Interface benutzt wurde [441]. Eine im Jahr

2017 publizierte Metaanalyse attestiert der Helm-NIV im Vergleich zur Masken-NIV eine niedrigere Intubationsrate, eine kürzere Dauer der Intensivbehandlung sowie eine geringere in-Hospital und 90 Tage Mortalität [442]. In einer im Jahre 2022 veröffentlichten Metaanalyse, die einen Vergleich zwischen Masken- und Helm NIV zieht, zeigt sich bei geringer Evidenzsicherheit ein Vorteil in der Mortalität und der Intubationshäufigkeit nach NIV-Versagen zugunsten des Helmes bei hypoxämischem und hyperkapnischem Versagen [143].

Im Rahmen der Corona Pandemie wurden zahlreiche Studien zur Verwendung des Helmes bei an Covid-Erkrankten publiziert. Hierbei handelte es sich hauptsächlich um Machbarkeitsstudien ohne Vergleichsgruppe, die die Anwendung des Helmes in Kombination mit CPAP oder NIV beschrieben [443-447]. Einige Autoren beschreiben dabei, dass auf Grund der Ressourcenknappheit während der Pandemie, diese Therapien auch außerhalb von Intensivstationen und teilweise in Kombination mit einer Bauchlagerung durchgeführt wurde [448-450]. Eine Vergleichsstudie zwischen Helm und Maskenanwendung zeigte, dass die Anwendung des Helmes in Verbindung mit CPAP oder NIV eine bessere Toleranz durch die Patienten, eine bessere Oxygenierung und eine geringere Intubationsrate [451] bewirkt. In einer randomisierten Studie, die Helm-PSV mit nasaler Highflow Therapie verglich zeigte sich kein Unterschied bei den Beatmungsfreien Tagen an Tag 28 und der in-Hospital Mortalität, jedoch eine geringere Intubationsrate, wenn der Helm verwendet wurde [452].

#### **11.4.2.2. Einsatz bei hyperkapnischer ARI**

Im Vergleich zur Ganzgesichtsmaske wurde der Helm von COPD-Patienten zwar ähnlich gut toleriert, die Absenkung des PaCO<sub>2</sub> war jedoch geringer, vorwiegend bedingt durch das hohe kompressible Volumen [453]. Wird der Helm bei hyperkapnischer ARI eingesetzt, ist auf hohe Flüsse zu achten und die Beatmungsqualität engmaschig zu überwachen. Außerdem ist die Messung der applizierten Tidal- und Atemminutenvolumina problematisch, da durch das große kompressible Volumen des Helms nicht ohne Weiteres bestimmt werden kann, welcher Anteil des vom Gerät applizierten Volumens nur zu einer Zunahme des Helmvolumens führt bzw. tatsächlich die Lunge des Patienten erreicht. Aus dem gleichen Grund ist eine sinnvolle Einstellung der Volumenalarms bei der Helmbeatmung praktisch nicht möglich. Im Gegensatz zur CPAP-Therapie mittels eines Helmes kann es bei Zweidruck-Therapie (PSV, BIPAP) bei der Anwendung des Helmes im Vergleich zur Gesichtsmaske zur Erhöhung der Atemarbeit [454] und zu einer geringeren CO<sub>2</sub>-Elimination [455] kommen.

#### **11.4.2.3. Grenzen beim Einsatz des Beatmungshelms**

Durch das große kompressible Volumen des Helms verschlechtert sich jedoch die Triggerempfindlichkeit des Gesamtsystems aus Helm und Demand-Flow-Respirator im Vergleich zur Gesichtsmaske erheblich. Die Atmungsmuskulatur wird weniger effektiv entlastet und es kommt zu frustranen Triggerversuchen [456]. Bei höheren Beatmungsdrücken wird die Triggerempfindlichkeit tendenziell etwas besser. Daher sollte ein PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O eingestellt werden.

Bei der Anwendung assistierender Beatmungsverfahren besteht weiterhin die Gefahr von Desynchronisation zwischen Patient und Beatmungsgerät, besonders bei hohen Atemfrequenzen und hoher inspiratorischer Druckunterstützung [457]. Bei der Verwendung von Demand-Flow-Respiratoren kann auch das Problem der CO<sub>2</sub>-Rückatmung klinisch relevant werden. Am ehesten ist der Beatmungshelm in Kombination mit einem High-Flow-CPAP-System zur Behandlung eines hypoxämisch, nicht-hyperkapnischen Lungenversagens geeignet.

Die Anwendung des Helmes erfordert eine besonders engmaschige Überwachung, da Unterbrechungen des Flows sowie Diskonnektionen bei allen Helmen zu einem Abfall des  $\text{FiO}_2$  führen und bei Helmen ohne zusätzliches Sicherheitsventil einen gegebenenfalls bedrohlichen Anstieg des  $\text{pCO}_2$  aufgrund von  $\text{CO}_2$ -Rückatmung zur Folge haben [458]. Vermutlich gibt es wegen der vielen Probleme zum Einsatz des Helmes zur Behandlung der hyperkapnischen ARI keine neuen Daten bis 2012.

## **11.5 Aspekte zur praktischen Durchführung der NIV**

### **11.5.1. Einsatzort**

Die Literaturanalyse ergibt, dass die NIV bei ARI im Wesentlichen auf der Intensivstation durchgeführt wird, wobei der Therapiebeginn idealerweise schon im Rahmen der medizinischen Erstversorgung, z. B. im Rettungswagen, oder in der Notfallaufnahme erfolgen kann. Über Ausnahmesituationen im Rahmen der Corona Pandemie wurde im Kapitel 11.4.2.1. eingegangen.

Existiert eine spezialisierte Intermediate Care Station, so kann auch hier NIV durchgeführt werden, sofern keine komplizierenden Begleiterkrankungen bzw. relevante Co-Morbidität vorhanden sind [459]. Eine generelle Empfehlung lässt sich nicht formulieren; vielmehr muss in Abhängigkeit vom Einzelfall – d. h. der klinischen Situation des Patienten und den lokalen fachlichen wie strukturellen Voraussetzungen – entschieden werden.

#### **11.5.1.1. Intensivstation**

Wichtige Argumente für die Intensivstation als Ort des Einsatzes der NIV alternativ zur invasiven Beatmung sind die kontinuierliche Überwachung des Patienten (Monitoring) und die Möglichkeit des unverzögerten Beginns vital indizierter therapeutischer Maßnahmen sowie der erhöhte pflegerische Aufwand in der Initialphase der Therapie [397] (IV). Zudem ist offensichtlich, dass NIV hinsichtlich der Qualifikation des Personals in dieser Phase die Struktur einer Intensivstation erfordert. Es gibt aber auch Ausnahmen von dieser Sichtweise. Dies kann z. B. Patienten betreffen, die an einer ventilatorischen Insuffizienz, z. B. im Rahmen einer AECOPD leiden. Hier kann die Beatmung im Einzelfall auch auf einer auf Beatmung spezialisierten Intermediären Intensivstation durchgeführt werden.

#### **11.5.1.2. Intermediate Care Station**

Es existiert international keine einheitliche Definition der Intermediate Care Station [459,460-463]. Von der DGAI ist 2014 ein Kompetenzmodul IMC erstellt worden, das die Qualitätsanforderungen an eine IMC-Station enthält [464]. Vereinfachend lässt sich sagen, dass wie auf der normalen Intensivstation eine apparative wie personelle Infrastruktur vorhanden sein muss, die im Sekundenbereich auf Notfälle (z. B. Kammerflimmern, respiratorischer Notfall) reagieren kann. Auf der Intermediate Care Station mit dem Schwerpunkt Pneumologie befinden sich Patienten mit im Vordergrund stehender respiratorischer Insuffizienz und weitgehend stabilen Begleiterkrankungen. Hier muss die apparative und personelle Ausstattung so strukturiert sein, dass ein Notfall (z. B. verstopfter Tubus) unverzüglich behandelt werden kann. Allerdings sind die Anzahlen von Intermediate Care Stationen in Deutschland wieder rückläufig und die kränkeren Patienten mit ARI werden zunehmend auf der Intensivstation betreut.

Im Algorithmus (Abbildung 3) wird der Ort der Beatmung von der Komplexität bzw. akuten Bedrohlichkeit der Begleiterkrankungen abhängig gemacht. Das entscheidende Kriterium ist das Vorliegen eines Einorgan- oder Mehrorganversagens, wobei letzteres immer auf der Intensivstation betreut werden [439].

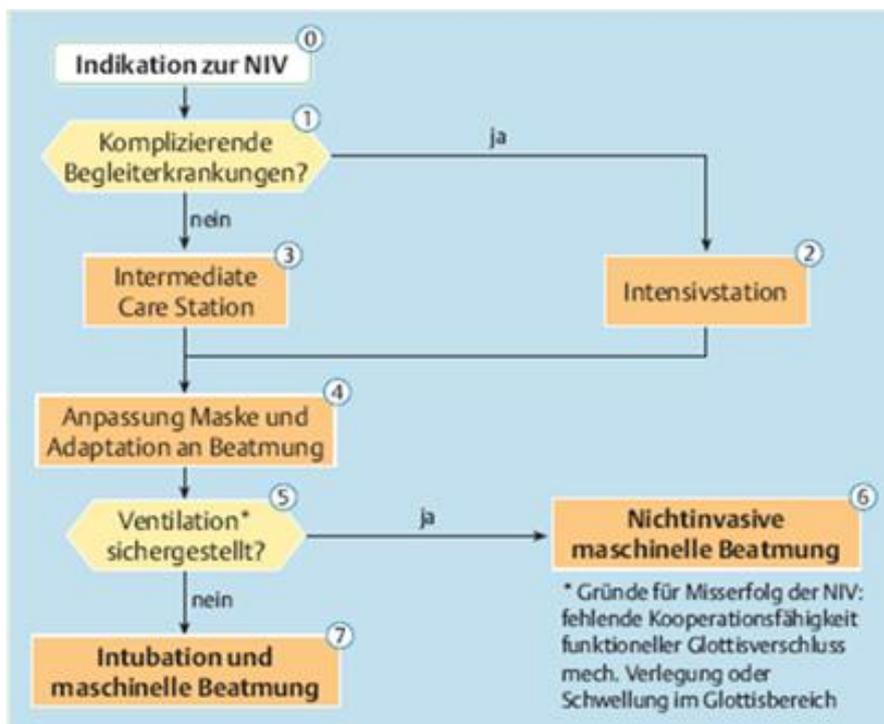


Abb. 3: Algorithmus zur Einleitung der NIV.

Bei Patienten mit bereits bestehender NIV ist der Übergang zwischen einer klinisch stabilen chronisch ventilatorischen Insuffizienz und einer beginnenden Dekompensation oft fließend. Hier kann bei gegebener fachlicher und struktureller Voraussetzung vereinzelt die NIV auch auf der spezialisierten Normalstation durchgeführt werden. In England wurde gezeigt, dass NIV bei frühzeitigem Einsatz mit einer simplen Geräteeinstellung und nach kurzer Einweisung der Pflegekräfte bei Patienten mit AECOPD und pH-Werten zwischen 7,30 und 7,35 erfolgreich auf der Normalstation eingesetzt werden kann [38] (Ib). In diesem Zusammenhang wurde auch der Nutzen eines Pflege-basierten „NIV-Services“ für Normalstationen gezeigt [465] (IV). Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass die in den genannten Studien gegebene Infrastruktur auf Normalstationen in Deutschland vielfach nicht in vergleichbarer Weise existiert.

### 11.5.1.3. Notfallaufnahme und Rettungswagen

Ein weiterer Ort für den frühen Einsatz der NIV ist die Notfallaufnahme im Akutkrankenhaus. Zum Einsatz der NIV als erste Notfallmaßnahme in der Prähospitalphase wird auf das Kapitel 9 verwiesen.

### 11.5.2. Adaptationsphase

NIV sollte bevorzugt in halbsitzender Position durchgeführt werden, da beides zur Reduktion der Atemarbeit führt [466,467]. Eine Auswahl an Full-Face-Masken, Nasalmasken und Pillows in verschiedenen Größen sollte verfügbar sein. Es empfiehlt sich allerdings im Notfall, zu Beginn eine Nasen-/Mundmaske zu verwenden (es sei denn, der Patient ist bereits an eine Nasenmaske adaptiert). Bei Vorliegen von Maskenintoleranz oder Inkompatibilität kann anstelle einer Maske ein Beatmungs-helm verwendet werden. Der Patient wird mit der Maske durch Vorhalten vor das Gesicht vertraut gemacht

oder kann ggf. die Maske selber halten. Bei guter Kooperationsfähigkeit kann im Einzelfall die Maske auch direkt aufgesetzt und mit der Bänderung fixiert werden. Anschließend wird die Maske bei laufendem Beatmungsgerät mit dem Beatmungsschlauch verbunden. Gleichfalls möglich sind die direkte Kopplung der Maske mit dem Beatmungsgerät und das anschließende Vorhalten vor das Gesicht des Patienten bzw. das direkte Aufsetzen. Hierdurch kann eine Adaptation in Abstimmung mit dem Beatmungsmuster des Patienten erfolgen.

Ein alternatives Verfahren ist in der Hand des Geübten das Vorhalten oder Aufsetzen der Maske und anschließende Beatmen des Patienten über einen Beatmungsbeutel unter gleichzeitiger Sauerstoffzufuhr. Der Vorteil besteht in der Abschätzung, wie gut sich der Patient beatmen lässt. Erfahrungsgemäß wird der Patient zunehmend ruhiger, wenn über einige Minuten sein spontanes Atmungsmuster mit der Beutelbeatmung unterstützt wird. Zeichnet sich eine Stabilisierung ab, kann die Maske mit dem Kopfgeschirr befestigt und die Beatmungsmaschine angeschlossen werden. Primäres Ziel dieser Adaptationsphase ist das Herstellen einer Synchronisierung der Spontanatmung des Patienten mit dem Ventilator. Hierbei sollte auf die Vermeidung von Leckagen an der Maske geachtet werden, da Leckagen eine große Bedeutung für die Entstehung einer Asynchronie zwischen Patient und Ventilator zugeschrieben werden [468]. Bei der Einstellung der NIV am Patientenbett verbessert sich die Qualität der Einstellung, wenn die vom Gerät angezeigten Kurven zusätzlich zu den numerisch angegebenen Daten Berücksichtigung finden [469,470]. Ist nach Beurteilung der Sauerstoffsättigung bzw. der PaCO<sub>2</sub>-Werte die Ventilation erfolgreich, wird diese fortgesetzt. Führt NIV nicht zu einer Besserung der Oxygenierung bzw. der Ventilation oder nimmt die Unruhe des Patienten zu, müssen mehrere potenzielle Ursachen ausgeschlossen werden. Eine Enge im Bereich der Atemwege als Ursache einer Obstruktion kann sowohl funktioneller als auch mechanischer Natur sein. So können Patienten sich mit einem durch die Beatmung selbst getriggerten Glottisschluss gegen eine Maskenbeatmung sperren, oder es besteht eine Atemwegsverlegung durch einen Fremdkörper, einen Tumor oder eine Schleimhautschwellung in der Glottisregion bzw. im Tracheobronchialsystem. Das Vorliegen oder der Verdacht auf eine Atemwegsobstruktion erfordern eine Abklärung, ggf. auch durch endoskopische Verfahren.

Besteht eine Kontraindikation für eine Maskenbeatmung, sollte der Patient oral intubiert werden. Die nasale Intubation sollte grundsätzlich vermieden werden, da sie durch den kleineren Tubus einerseits die Atemarbeit, während der Spontanatmungsphasen deutlich erhöht (und damit das Weaning erschwert) und zum anderen durch eine Verlegung der Zugänge zu den Nasennebenhöhlen bereits nach drei Tagen praktisch immer eine Sinusitis induziert [471]. Nur wenn anatomische Gründe gegen eine orale Intubation (z. B. unklare Sichtverhältnisse) sprechen oder der Patient den oralen Endotrachealtubus so schlecht toleriert, dass eine tiefe Sedierung erforderlich wird, kann vorübergehend nasal intubiert werden.

### **11.5.3. Beatmungsparameter**

#### **11.5.3.1. Hyperkapnische ARI**

Bei der Auswahl der Beatmungsparameter bei COPD ist auf ausreichend hohe inspiratorische Spitzendrücke (d. h. zwischen 15–25 cmH<sub>2</sub>O) sowie auf hohe inspiratorische Flüsse zu achten, um über eine ausreichende alveoläre Ventilation und eine Reduktion der Atemarbeit die Hyperkapnie zu beseitigen. Bei COPD ist es ratsam, die inspiratorische Druckunterstützung (IPAP) mit einem externen PEEP von etwa 3–6 cmH<sub>2</sub>O zu kombinieren, um den intrinsischen PEEP und die hiermit verbundene Atemarbeit zu reduzieren [472]. Für das Asthma bronchiale wird empfohlen, mit niedrigen

Inspirationsdrücken (5–7 cmH<sub>2</sub>O) bei einem PEEP von 3–5 cmH<sub>2</sub>O zu beginnen und den Inspirationsdruck schrittweise bis maximal 25 cmH<sub>2</sub>O zu steigern [473].

Bei OHS-Patienten kommen druckassistierte Beatmungsmodi (BiPAP ST, ass. PCV) zum Einsatz. Der Einsatz von Hybrid-Beatmungsmodi hat in einzelnen Studien bislang keine Verbesserung hinsichtlich Mortalität oder Beatmungsqualität erbracht und kann aktuell nicht empfohlen werden [81,83,474]. Aus pathophysiologischen Erwägungen wird empfohlen das EPAP-Level zu titrieren, um die Oxygenierung zu verbessern und ein begleitendes OSAS zu therapieren. Die inspiratorische Druckunterstützung ( $\Delta$ EPAP-IPAP) sollte ausreichend breit gewählt werden, um eine adäquate Augmentation der Ventilation zu erreichen, und die Inspirationsdauer (Ti) im Sinne einer I:E Ratio von 1:1 verlängert werden [60].

### **11.5.3.2. Hypoxämische ARI**

Bei hypoxämischer ARI, z. B. infolge Pneumonie oder ARDS, steht die CPAP-Therapie im Vordergrund. Ein Zweidruckverfahren kann darüber hinaus den Sauerstoffbedarf der Atemmuskulatur reduzieren, die sogenannte Oxygen Cost of Breathing. Hierbei muss die Beatmung zu einer deutlichen Reduktion der Atemarbeit führen, was man in der Regel an einer Reduktion der Atemfrequenz oder des Rapid Shallow Breathing Index erkennt. Dabei sollte auf die komplexen Interaktionen zwischen Beatmung und Hämodynamik geachtet werden [475].

### **11.6. Sedierung**

Stark agitierte Patienten sollten zur Reduktion des Gesamtsauerstoffverbrauches und des Atemantriebes leicht sediert werden (Rass-Score 0 bis -1 oder Ramsey-Score 2). Wegen der guten Steuerbarkeit eignet sich Morphium i.v.. Zur Anwendungssicherheit von Sufentanil [476] und Remifentanil als kurzwirksames Opiat [477] liegen positive Daten aus Pilotstudien an kleinen Patientengruppen vor. Die Dosierung sollte individuell titriert werden. Bei Angstzuständen werden gemäß der S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin kurzwirksame Benzodiazepine bolusweise niedrigdosiert empfohlen [478].

### **11.7. Monitoring**

Blutgasanalysen und die Überwachung der Sauerstoffsättigung sind geeignete Verfahren. Nicht nur die Ausgangswerte, sondern auch der Verlauf der BGA (d. h. der pH-, PaO<sub>2</sub> und PaCO<sub>2</sub>-Werte) in der Initialphase der NIV sind für den Therapieeffekt der NIV ausschlaggebend. Ebenso wichtig ist eine engmaschige klinische Beobachtung des Patienten, einschließlich der Atemfrequenz. Große Leckagen im Bereich des Beatmungszuganges aber auch eine Asynchronie zwischen Patient und Ventilator müssen vermieden werden. Ein Monitoring der wichtigen Verlaufsparemeter ist nach 30, 60 und 120 Minuten erforderlich, um Therapieerfolg bzw. -versagen frühzeitig zu erkennen. So sollen BGA-Verlaufskontrollen nach 30, 60 und 120 Minuten erfolgen. Die transkutane CO<sub>2</sub>-Messung ist, sofern verfügbar, ein geeignetes Instrument zur Verlaufskontrolle. Bei Fortführung der NIV sollen bezogen auf Indikation und klinische Symptomatik weitere BGAs durchgeführt werden. Zusätzlich soll eine kontinuierliche Überwachung der SpO<sub>2</sub> erfolgen.

Zeichnet sich keine Besserung des PaCO<sub>2</sub> und des pH ab, sollten Abbruch der NIV und die Einleitung einer invasiven Beatmung erwogen werden [8].

## 11.8. Atemgasbefeuchtung

Die Notwendigkeit eine Atemgasbefeuchtung im Rahmen einer NIV ist umstritten. Hierbei sollte der Patientenkomfort berücksichtigt werden [479]. Der erhöhte Atemfluss kann zu einer Austrocknung der Atemwege führen und zu einer Erhöhung der Atemwegswiderstände. Diese Phänomene wurden insbesondere beim Auftreten von Maskenleckagen beobachtet [480]. Auf die unterschiedliche Leistung von Befeuchtern sei an dieser Stelle hingewiesen [481]. Für die Atemgasbefeuchtung stehen sowohl aktive als auch passive Befeuchtungssysteme zur Verfügung. Beide Systeme zeigten in bisherigen Studien im Rahmen der NIV keine Unterschiede hinsichtlich der Beatmungsqualität [482].

## 11.9. Besonderheiten bei respiratorischer Infektiosität

Erreger egal welcher Art (Bakterien, Viren und Pilze) aus dem Menschlichen Atemtrakt werden immer gebunden an und in Aerosolen übertragen. Als Aerosol bezeichnet man ein Gemisch aus Luft mit darin verteilten festen oder flüssigen Partikeln [483]). Partikel, die aus der menschlichen Lunge abgeatmet werden, haben einen Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) von durchschnittlich 0,4  $\mu\text{m}$ . Man geht davon aus, dass diese feuchten Partikel während der Inspiration in den terminalen Atemwegen entstehen, dabei korreliert die Menge der abgeatmeten Partikel mit der Atemzugtiefe und nicht mit der Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft. Größere Partikel entstehen beim Sprechen und/oder Singen und kommen nicht aus den tiefen Atemwegen. Partikel mit einer Größe von 5-15  $\mu\text{m}$  stammen hauptsächlich aus dem Larynx / Pharynx bzw. aus dem Mundraum, wenn sie größer als 15  $\mu\text{m}$  messen [487]. Partikel aus dem Menschlichen Respirationstrakt bestehen zum größten Teil aus flüssigen Bestandteilen und schrumpfen in etwa um den Faktor 4.5, wenn Sie aus der hohen Luftfeuchtigkeit der Atemwege in die Umgebungsatmosphäre gelangen [487]. Nach dem Stokschschen Gesetz verhindern die Reibungskräfte in der Luft, dass Partikel unterhalb einer Größe von 0,5 bis 1  $\mu\text{m}$  der Schwerkraft folgen und zu Boden sedimentieren [483,488]. Partikel von 5  $\mu\text{m}$  z. B. haben eine Sedimentationsgeschwindigkeit von 740  $\mu\text{m}/\text{Sekunde}$  also einem Meter in etwas mehr als 20 Minuten. Die Reichweite der Ausatemluft liegt bei normaler Atmung in etwa bei einem Meter [489]. Beim Singen und Sprechen legt die ausgestoßene Aerosolwolke bis zu zwei Meter zurück [490] und beim Husten und Niesen beträgt die Reichweite bis zu acht Meter [491]. Da die abgeatmeten Partikel nur langsam oder gar nicht der Schwerkraft folgen und zu Boden sinken (man spricht auch von ‚airborne‘ oder ‚hanging particles‘) kommt es zu einer Akkumulation in der Luft. Ein gutes Vergleichsmodell zur Risikoabschätzung ist der Zigarettenrauch, dessen Partikel ebenso wie abgeatmete natürliche Partikel 0,3 bis 0,4  $\mu\text{m}$  (MMAD) messen [492]. Zigarettenrauch entfernt sich von seiner Quelle und verteilt sich über die Zeit gleichmäßig im Raum. Gleiches gilt für abgeatmete Aerosole, so dass in geschlossenen Räumen die Abstandsempfehlung (1,5 Meter) nur bedingt effektiv ist. Aus den bis hierher aufgeführten Betrachtungen wird ersichtlich, dass es vor allem in Innenräumen mit fehlender Lüftung oder Luftreinigung zu einer Akkumulation infektiöser Aerosole kommen kann. So geht man bei der SARS-CoV-2 Pandemie z. B. davon aus, dass etwa 99,9% aller Infektionen innerhalb von geschlossenen Räumen stattgefunden haben [493,494]. Das Übertragungsrisiko durch infektiöse Aerosole wird dabei durch folgende Faktoren beeinflusst:

1. Der Konzentration des Erregers in der Expirationsluft des Infizierten
2. Der vitalen Halbwertszeit des Erregers in der Atmosphäre
3. Der Minutenventilation des Infizierten
4. Dem Verteilungsvolumen (Raumvolumen)

5. Der Aufenthaltsdauer des potentiellen Empfängers im Raum
6. Der Minutenventilation des potentiellen Empfängers
7. Das Vorhandensein von Maßnahmen zur Luftreinigung
8. Dem Tragen von persönlicher Schutzausrüstung (Masken)
9. Der Infektiösität des Erregers

Bei Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener Infektion, die über Aerosole eine dritte Person infizieren könnte, sind daher folgende Maßnahmen empfohlen und Risiken zu beachten:

1. Bei NIV-Versagen und invasiver Beatmung sollte der Expirationsschenkel mit einem virendichten Filter versehen sein. Besondere Vorsicht ist bei der Intubation geboten, da durch die Nähe zum Patienten und durch Husteninduktion das Infektionsrisiko erheblich steigt (Odds Ratio 13,3 [495]. Bei erforderlicher Intubation sollte diese, wenn möglich endoskopisch, um einen größtmöglichen Abstand zum Patienten halten, oder videolaryngoskopisch erfolgen. Die Abdeckung des gesamten Kopfes mittels Plexiglashaube oder der Mund und Nasenöffnung des Patienten durch eine Maske, die Tubus und Endoskop passieren lässt kann das Infektionsrisiko potenziell reduzieren. Geschlossene Absaugsysteme sind zu bevorzugen.
2. Bei nicht-invasiver Beatmung sollten Full-Face non-vented Masken (Masken ohne Leckagesystem) verwendet werden. Bei Einschlauchsystemen mit Expirationsventil ist ein virendichter Filter patientenseitig vor dem Expirationsventil zu verbauen, bei Zweischlauchsystemen sollte ein virendichter Filter im Expirationsschenkel eingebaut werden.
3. Bei Verwendung einer nasalen Highflow-Therapie kommt es nicht zur vermehrten Abgabe infektiöser Aerosole [496], die Aerosolwolke hat aber in Abhängigkeit von der eingestellten Flussrate eine Reichweite von bis zu vier Metern [489] und verteilt sich daher schneller im Raum. Das Tragen einer Mundnasenmaske über der Highflow-Brille reduziert die Partikelabgabe und Ausbreitung der Aerosole [489,496].
4. Eine nasale Sauerstofftherapie scheint keinen wesentlichen Einfluss auf die Partikelabgabe durch den Patienten zu haben [497].

Neben dem Tragen von persönlicher Schutzausrüstung durch das Personal kann das Tragen einer Schutzmaske durch den Patienten die Aerosolausbreitung reduzieren und trägt so zum Fremdschutz bei [498].

## **12. ARI bei Kindern und Jugendlichen**

### **12.1. Empfehlungen und Statements**

- E50** NIV sollte bei Kindern mit gemischter ARI aufgrund von Bronchiolitis, Asthma oder bei ARI bei vorbestehender syndromaler, neuromuskulärer, Lungen- oder Atemwegserkrankung als primäre Beatmungsform eingesetzt werden.
- E51** NIV kann bei leichtem oder moderatem pädiatrischem ARDS oder bei Sepsis unter der Beachtung der Kontraindikationen als Beatmungsform versucht werden, wenn keine unmittelbare Intubationsnotwendigkeit besteht.

- S13** Eine Behandlung der ARI mit NIV bei immunsupprimierten Kindern kann generell nicht empfohlen werden und Bedarf einer Einzelfallentscheidung im Hinblick auf Schwere der Immunsuppression, Alter des Kindes, Erfahrung des Behandlungsteams.
- E52** NIV sollte perioperativ und im Weaning bei Kindern mit vorbestehender syndromaler, neuromuskulärer, Lungen- oder Atemwegserkrankung, sowie vor/nach Operationen angeborener Herzfehler angewendet werden.
- S14** NIV zur Therapie der ARI im Kindesalter erfordert ein intensives Monitoring inklusive regelmäßiger Blutgase und klinischer Reevaluation, sowie Intubationsbereitschaft
- E53** NIV als Therapie der ARI sollte bei Kindern auf der Intensivstation durchgeführt werden.

## **12.2. Anwendung von nichtinvasiver Beatmung bei Säuglingen und Kindern**

Die nichtinvasive Beatmung zur Behandlung der ARI hat ihren festen Stellenwert in der Behandlung von Säuglingen und Kindern auf der pädiatrischen Intensivstation. Die Evidenz zum Nutzen der NIV kommt unter anderem aus kleineren randomisierten Studien [499-508], Crossover-Studien [509-512], prospektiven [90,94,101,513-539] und retrospektiven Kohortenstudien [91,93,95,97,540-563]. Trotz der vielen Studien ist aufgrund der meist kleinen Fallzahlen und Heterogenität der untersuchten Kohorten eine Überlegenheit von NIV im Vergleich zu Standardtherapie für viele Indikationen im Kindesalter außerhalb der Neugeborenen Periode unzureichend belegt.

NIV wurde zur Behandlung von ARI eingesetzt aufgrund von PARDS [517,518,540,547-549,564], Pneumonien [95,499,513,514,517,519,521,540,543,547,549,550,565,566], Lungenödem [550], obere Atemwegsobstruktionen [514,517], Bronchiolitis [499,510,511,517,522,524,525,554,555,565], perioperativ insbesondere nach Wirbelsäulenchirurgie und Kardiochirurgie [513,521,540,544,545,549], Sichelzellanämie [540,551] sowie im Weaning. Oft hatten die behandelten Kinder vorbestehende chronische Atemwegs- oder Lungenerkrankungen (v. a. cystische Fibrose) [97,547], neuromuskuläre Erkrankungen [90,94,95,97,514,517,518,521,542,543,547], Adipositas [515,553], kardiale [513,521,523], onkologische [515,518,540,543,547,548,550,564] oder hämatologische Grunderkrankungen [101,514,518,521,547,551,564] sowie einen Zustand nach Lebertransplantation [520,540,541,547].

Die Verbesserung des Gasaustausches durch NIV bei Kindern gemessen am  $paO_2$  bzw. der Sättigung [499,500,509,513,518,543,547,549,552,564], Reduktion der  $A-aDO_2$  [543,568] sowie an der Reduktion der Atemfrequenz [97,499,500,509,516,518,519,540,541,543,547,550,552-554,569] und des  $PaCO_2$  [513] konnte in vielen Studien nachgewiesen werden.

Durch Anwendung von NIV kann bei manchen Kindern die Intubation vermieden werden [92,101,499,513-515,521,522,540,548,568]. Die Erfolgsrate scheint besonders hoch bei akutem Thoraxsyndrom, Pneumonie, oberen und unteren Atemwegsobstruktionen [518,540,551,553,570]. Weniger effektiv war die Anwendung der NIV im Weaning [101,540]. Beim PARDS ist die Versagerquote hoch [518,540]. Ähnlich wie im Erwachsenenalter scheint der größte Vorteil der NIV gegenüber invasiver Beatmung bei hyperkapnischem oder gemischtem Atemversagen, sowie bei zusätzlicher vorbestehender syndromaler, neuromuskulärer, kardialer oder pulmonaler Grunderkrankung bzw. Erkrankung der Atemwege gegeben.

Positive prädiktive Faktoren für eine erfolgreiche NIV waren initial niedrige Organdysfunktionscores (PELOD oder Prism)[513,517,518,521,548], hämodynamische Stabilität [548] sowie gutes Ansprechen auf die NIV, gemessen am Abfall des PaCO<sub>2</sub> [517,518,547] und der Atemfrequenz [94,517,547] bzw. rückläufigem FiO<sub>2</sub> [513,517,547] in den ersten Stunden der NIV. Schwerwiegende Nebenwirkungen der NIV wurden in den Studien nicht dokumentiert. Abbildung 4 zeigt den Algorithmus zum Einsatz der NIV als Therapie der ARI bei Kindern.

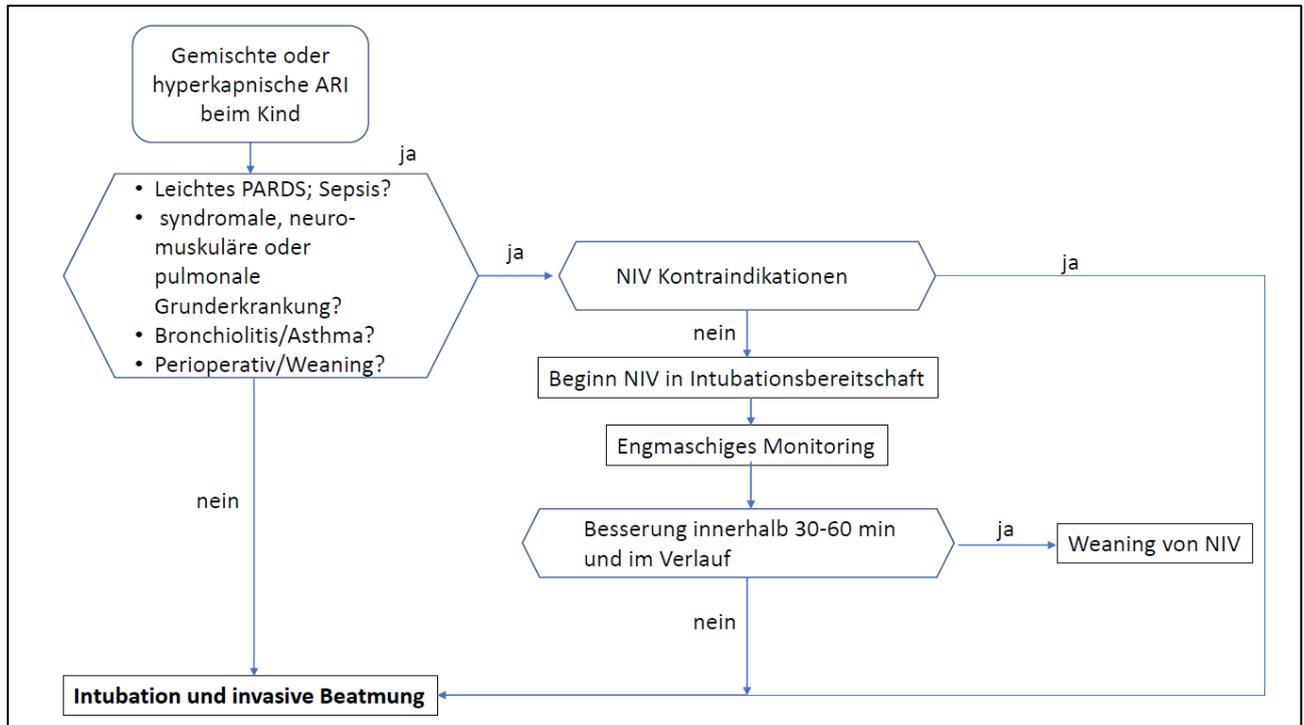


Abb. 4. Algorithmus: NIV als Therapie der ARI bei Kindern. \* pH, PCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, BE, SaO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, Atemfrequenz, Hämodynamik (ggf. invasiv), Erschöpfungszeichen.

### 12.3. Spezifische Krankheitsbilder

Die meiste Evidenz zu der Anwendung von NIV zur Behandlung der ARI bei Kindern resultiert aus nicht kontrollierten Studien an gemischten Kollektiven pädiatrischer Intensivstationen. Deshalb besteht Unsicherheit, bei welchen Krankheitsbildern vorteilhaft NIV eingesetzt werden sollte.

#### 12.3.1. PARDS/Sepsis im Kindesalter

NIV war in einer kleinen randomisierten Studie von Kindern mit akutem Atemversagen mit einer etwas niedrigeren Intubationsrate assoziiert [499]. Einschränkend muss man sagen, dass viele Patienten in dieser Studie an einer viralen Pneumonie oder Bronchiolitis litten. Einsatz von NIV reduzierte weiterhin in einer größeren Propensity-Score gematchten Analyse die Mortalität [531]. In anderen Kohorten-Studien war die Rate an NIV-Versagen bei PARDS hoch [540,547]. NIV wird auch eher selten zur Behandlung des PARDS eingesetzt. In einer Punktprävalenzstudie zum Beatmungsmanagement von Kindern mit akutem respiratorischen Versagen waren von 165 beatmeten Kindern nur 8,5% nichtinvasiv beatmet [571], wobei der Einsatz der NIV häufiger zu werden scheint [572]. Aktuelle Consensus Empfehlungen aus den Jahren 2015 und 2017 empfehlen die Möglichkeit einer Anwendung von NIV bei

leichtem bis mäßiggradigem PARDS frühzeitig im Verlauf der Erkrankung, wobei die NIV die Intubation nicht verzögern darf [573,574]. Weiterhin lässt die aktuelle Ausgabe der Surviving Sepsis Campaign bei Kindern mit Sepsis induziertem PARDS, bei denen keine klare Intubationsnotwendigkeit besteht und die gut auf die initiale Therapie ansprechen einen Versuch mit NIV unter sorgsamer und häufiger Reevaluation des Patienten und bei Fehlen von Kontraindikationen zu [575].

### **12.3.2. Immunsupprimierte pädiatrische Patienten**

In der kleinen randomisierten und kontrollierten Studie von Peters et al. an 42 immunsupprimierten Kindern war früher CPAP bei Atemversagen mit höherer Mortalität und Trend zu häufigerer Intubation assoziiert [501]. Andere Kohortenstudien legten nachteilige Effekte bei Anwendung von NIV bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung oder Stammzelltransplantation nahe [576]. Auch bei Erwachsenen mit Atemversagen unter Immunsuppression stellen aktuelle Studien [155,156,577,578] den Vorteil der NIV gegenüber High Flow Therapie oder Standardtherapie in Frage, der in den früheren kleinen Studien gesehen wurde [146,147,153]. Aktuell kann NIV zur Behandlung des Atemversagens von Kindern außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.

### **12.3.3. Bronchiolitis**

Mehrere randomisierte Studien belegen die sehr hohe Effektivität von NIV in der Regel appliziert als CPAP oder auch HFNC bei Bronchiolitis [499,567,579-582]. Die Besserung des Gasaustauschs ließ sich u.a. an der Abnahme der Atemfrequenz sowie niedrigerem Sauerstoffbedarf und Verbesserung der Blutgase ablesen [510,522,524,525,554]. Zusätzliche Beatmung mit Heliox verbesserte den Gasaustausch in einer Studie zusätzlich [511]. NIV-Versagen und folgende Intubation war selten, die Mortalität in den Studien war sehr gering. Die Beobachtung eines allgemeinen Rückgangs invasiver Beatmung zugunsten von NIV auf den pädiatrischen Intensivstationen lag oft an der vorzugsweisen Behandlung von Säuglingen und Kindern mit Bronchiolitis mit NIV oder HFNC [505,572]. Folglich sollten NIV, sowie HFNC zur Behandlung des Atemversagens bei Bronchiolitis als primäre Beatmungsform eingesetzt werden.

### **12.3.4. Asthma**

Eine kleine randomisierte Pilotstudie [500] eine randomisierte Crossover-Studie [509] sowie mehrere Kohortenstudien [516,552,583-587] beschreiben bei akuter Asthmaexazerbation im Kindesalter eine schnellere Verbesserung der respiratorischen Funktion durch NIV neben der weiteren Therapie. NIV wird mittlerweile häufiger bei akutem Asthma eingesetzt als die invasive Beatmung [532,588]. NIV bei pädiatrischem Asthma erscheint sicher und effektiv, wenngleich Vorteile gegenüber Standardtherapie nicht gesichert sind [589]. Entsprechen ist ein Versuch mit NIV zur Behandlung des Atemversagens bei Asthma im Kindesalter indiziert.

## **12.4. Akut auf chronisches respiratorisches Versagen**

### **12.4.1. Neuromuskuläre Erkrankungen**

Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen, syndromalen bzw. neurologischen Erkrankungen im weiteren Sinn können oft bei akuten Infektionen die erhöhte WOB oft nicht mehr leisten, um den ausreichenden Gasaustausch zu gewährleisten. Invasive Beatmung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen im Rahmen von akuten Infektionen ist jedoch mit erhöhter Mortalität assoziiert [90-92]. Piastra et al. konnte in seiner Pilotstudie zeigen, dass in dieser Situation die NIV zu einer raschen

Besserung des Gasaustausch führt [98]. Durch NIV kann in vielen Fällen die Intubation verhindert und dadurch Komplikationen, wie chronische Beatmungspflichtigkeit über Tracheostoma, die Mortalität und die Krankenhausverweildauer verglichen mit historischen Kontrollen reduziert werden [100]. Nach invasiver Beatmung kann Extubationsversagen in dieser Patientengruppe durch NIV reduziert werden [94,101]. Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen ist bei akutem Atemversagen immer ein Versuch mit nichtinvasiver Beatmung indiziert, wenn nicht unmittelbare Intubationspflichtigkeit oder Kontraindikationen vorliegen.

#### **12.4.2. Chronische Atemwegs- und Lungenerkrankung**

In einer retrospektiven Studie an erwachsenen Patienten mit cystischer Fibrose (CF) betrug die 1 Jahres-Überlebensrate nach Intensivbehandlung nur 52% [590]. Invasive Beatmung von Patienten mit CF war mit hoher Mortalität assoziiert [590]. Andererseits kann durch NIV bei Patienten mit CF der Gasaustausch deutlich gebessert werden [582,591-593]. Atelektasenbildung wird reduziert. Das Abhusten von Schleim wird durch die forcierte Inspiration erleichtert [67,594,595]. Weiterhin konnte durch NIV die Zeit bis zu einer Lungentransplantation bei vielen Patienten erfolgreich überbrückt werden [596,597]. Erfahrungsgemäß ist die Compliance der Patienten für NIV in dieser Patientengruppe aber niedrig. Zusammenfassend ist ein Beatmungsversuch mit NIV bei akuter respiratorischer Verschlechterung der CF, anderen chronischer Atemwegs und Lungenerkrankungen wie bronchopulmonaler Dysplasie oder Laryngo-Tracheomalazie sinnvoll.

#### **12.4.3. Perioperativ/Weaning**

NIV wird bei Kindern häufig perioperativ bzw. im Weaning nach längerer Beatmung eingesetzt. Insbesondere bei Kindern mit chronischen Atemwegs- und Lungenerkrankungen, angeborenen Herzfehlern oder mit neuromuskulären Erkrankungen kann nach großen Operationen, wie zum Beispiel Wirbelsäulenoperationen, NIV hilfreich sein [506,560,561,598]. Bei Letzteren speziell ist die NIV am besten präoperativ zu beginnen, um perioperative Komplikationen zu vermeiden [598]. Mehrere Kohortenstudien beschreiben die erfolgreiche perioperative Anwendung von NIV nach kinder-kardiologischen Operationen [537-539]. Die Anwendung von NIV ist im prolongierten Weaning nach akuter Erkrankung von Kindern mit syndromaler, neuromuskulärer, Lungen- oder Atemwegserkrankung empfohlen [206].

### **12.5. Spezifische Aspekte zu NIV bei Kindern**

#### **12.5.1. Akzeptanz**

Generell besteht auch bei kleinen Kindern und Säuglingen eine relativ hohe Akzeptanz der NIV. Viele Kinder empfinden die NIV als Entlastung von Atemanstrengungen. Ältere Kinder können, wenn klinisch noch möglich, durch Pausen und Beatmung mit zunächst niedrigen Beatmungsdrücken an die Verwendung der Maske herangeführt werden. Eher selten ist eine dauerhafte Sedierung notwendig, wobei die Verwendung von Benzodiazepinen, Opiaten, Chloralhydrat, Dexmedetomidine und Neuroleptika beschrieben ist [513,517,518,540,563,599]. Gerade wenig atemdepressive Medikamente wie Phenobarbital oder Clonidin/Dexmedetomidine sind zu bevorzugen [563]. Agitiertheit hat ihre Ursache oft mehr in der Atemnot bei Hyperkapnie oder Hypoxämie aufgrund der Verschlechterung der respiratorischen Insuffizienz, aufgrund schlecht synchronisierter Beatmung oder falscher Respiratoreinstellung. Sedierung kann dann sogar nachteilig sein.

### 12.5.2. Interfaces

Die technischen Voraussetzungen zur NIV sind prinzipiell für jede Altersstufe vorhanden. Es gibt für jede Altersstufe verschiedenste vented und non-vented Nasen- und Fullface-Masken, auch mit Einbeziehung der Augen. Zusätzlich wurde die Verwendung von Beatmungshelmen bei guter Toleranz auch bei kleinen Kindern beschrieben [98,517,565,600,601]. Bei Säuglingen bietet sich auch die Verwendung von binasalen oder nasalen/pharyngealen CPAP-Systemen aus der Neonatologie an, die teilweise auch in Säuglingsgrößen gefertigt werden und in der Regel von Säuglingen gut toleriert werden. Bei langen Beatmungszeiten muss häufig die Haut im Gesicht durch druckentlastende Wundverbände geschützt werden.

Tab. 7: Kontraindikationen der NIV bei Kindern

<b>Absolute Kontraindikationen</b>
Fehlende Spontanatmung, Schnappatmung, Apnoen
Fixierte oder funktionelle Verlegung der Atemwege
Gastrointestinale Blutung und Ileus
Linksherzversagen/Schock/drohender HerzKreislaufstillstand
<b>Relative Kontraindikationen</b>
Koma, fehlende Schutzreflexe, Schluckstörungen
Massive Agitation bzw. Abwehr trotz ausreichender Sedierung
Hypersekretion mit Unfähigkeit Sekret abzu husten
Schwergradige Hypoxämie oder Azidose
Hämodynamische Instabilität (z.B.: Katecholaminbedarf, intermittierende hämodynamisch wirksame Herzrhythmusstörungen,)
Anatomische u/o subjektive Interface-Inkompatibilität
Z. n. oberer gastrointestinaler OP

### 12.5.3. Monitoring und Lokalität

Nichtinvasive Beatmung bei akuter respiratorischer Erkrankung erfordert kontinuierliches Monitoring von Respiration und Hämodynamik (siehe Abbildung 4). Niederschwellig ist bei instabiler Situation eine arterielle Blutdrucküberwachung indiziert. Bei abdominalen Distension sollte eine offene Magensonde zur Entlastung aber auch Ernährung angelegt werden. Durch Röntgenthorax-Verlaufs-kontrollen können Komplikationen der NIV wie Pneumothorax oder Pneumomediastinum frühzeitig erkannt werden. Aufgrund der im Gegensatz zum Erwachsenen geringeren respiratorischen Reserve müssen Verschlechterungen frühzeitig erkannt werden. Steigender Sauerstoffbedarf, progrediente Azidose, Auftreten von Apnoen oder zunehmende Erschöpfung erfordern die rechtzeitige, zügige Intubation. Aus diesem Grund sollte die Behandlung der ARI durch NIV bei Kindern nur auf Intensivstationen und in Intubationsbereitschaft durchgeführt werden.

## Anhang

A-aDO <sub>2</sub>	Arterio-alveoläre Sauerstoffdifferenz
AECOPD	Akut exazerbierte COPD
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation ARDS
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARI	Akute respiratorische Insuffizienz
ASA	American Society of Anesthesiologists, classification of physical status BiPAP Bilevel Positive Airway Pressure
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BMI	Body Mass Index
CC	Closure Capacity (Verschlusskapazität)
CF	Cystische Fibrose
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (Konstanter positiver Atemwegsdruck)
CPE	Cardiac Pulmonary Edema (kardiales Lungenödem)
CVI	Chronische ventilatorische Insuffizienz
DNI	Do Not Intubate (-Order)
DNR	Do Not Resuscitate (-Order)
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EPAP	Expiratory Positive Airway Pressure (Exspiratorischer positive Atemwegsdruck)
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume in one second (Forciertes expiratorisches 1-Sekunden-Volumen)
FiO <sub>2</sub>	inspired Oxygen Fraction (inspiratorische Sauerstoff-Fraktion)
FRC	Functional Residual Capacity (Funktionelle Residualkapazität)
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HFNC	High Flow Nasal Cannula
HFNO	High Flow Nasal Oxygen
ILD	interstitial lung disease (interstitielle Lungenerkrankung)
ICU	Intensive Care Unit
IMC	Intermediate Care (-Station)
IMV	Invasive Mechanical Ventilation (invasive Beatmung)
IPAP	Inspiratory Positive Airway Pressure (Inspiratorischer positiver Atemwegsdruck)
LZB	Langzeitbeatmung
NAVA	Neurally Adjusted Ventilatory Assist
NIV	Non-Invasive Ventilation (Nichtinvasive Beatmung)
NIPPV	Non-Invasive Positive Pressure Ventilation
NPV	Negative Pressure Ventilation
NNT	Number Needed to Treat
OHS	Obesitas Hypoventilations Syndrom
OSA(S)	Obstruktive Schlafbezogene Atmung (Störung)
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck

PAV	Proportional Assist Ventilation
PBW	Predicted Body Weight (ideales Körpergewicht)
PCV	Pressure Controlled Ventilation (druckkontrollierte Beatmung)
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PTCA	Perkutane transluminale Coronar-Angioplastie
PEEP	Positive end-expiratory Pressure (Positiver endexpiratorischer Atemwegsdruck)
PELOD	Paediatric Logistic Organ Dysfunction
Prism	Paediatric Risk of Mortality
PAV	Proportional Assist Ventilation
PSV	Pressure Support Ventilation (Druckunterstützte Beatmung)
RCT	Randomized Controlled Trials
RSBI	Rapid shallow breathing index
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
SpO <sub>2</sub>	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SBT	Spontaneous Breathing Trial (Spontanatmungsversuch)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonie
VC	Vital Capacity (Vitalkapazität)
Vt	Tidalvolumen

## Literaturverzeichnis

1. Westhoff M, Schönhofer B, Neumann P et al. Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. *Pneumologie* 2015; 69: 719–756
2. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817–822 -4
3. Antonelli M, Conti G, Rocco M et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 429–435 -5
4. Rello J, Ollendorf DA, Oster G et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115-2121 -6
5. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-288 -7
6. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32: 1396-1405 -8
7. Werdan K, Ruß M, Boeken U et al. Infarkt-bedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie. S3-Leitlinie. 2019 AWMF-RN 019–013. [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/019–013.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/019–013.html)
8. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002; 57: 192–211
9. Díaz GG, Alcaraz AC, Talavera JC et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest* 2005; 127: 952-960
10. Scala R, Naldi M, Archinucci I et al. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbations of COPD and varying levels of consciousness. *Chest* 2005; 128: 1657-1666
11. Barbé F, Togores B, Rubí M et al. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 1240-1245
12. Vassilakopoulos T, Zakyntinos S, Roussos Ch. Respiratory muscles and weaning failure. *Eur Respir J* 1996; 9: 2383-2400
13. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1069-1076
14. Vitacca M, Ambrosino N, Clini E et al. Physiological response to pressure support ventilation delivered before and after extubation in patients not capable of totally spontaneous autonomous breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 638-641
15. Diaz O, Iglesia R, Ferrer M et al. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1840-1845
16. Ferrer M, Torres A. Noninvasive Ventilation and High-Flow Nasal Therapy Administration in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41: 786-797
17. Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S et al. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 2003; 290: 2985-2991
18. Burns KE, Sinuff T, Adhikari NK et al. Bilevel noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure: survey of Ontario practice. *Crit Care Med* 2005; 33: 1477-1483
19. Toft-Petersen AP, Torp-Pedersen C, Weinreich UM et al. Trends in assisted ventilation and outcome for obstructive pulmonary disease exacerbations. A nationwide study. *PLoS One* 2017; 12: e0171713

20. de Miguel-Diez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V et al. Trends in the Use and Outcomes of Mechanical Ventilation among Patients Hospitalized with Acute Exacerbations of COPD in Spain, 2001 to 2015. *J Clin Med* 2019; 8: 1621
21. Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe PP et al. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1989; 95: 865-870
22. Brochard L, Isabey D, Piquet J et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990; 323: 1523-1530
23. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD004104
24. Stefan MS, Nathanson BH, Higgins TL et al. Comparative Effectiveness of Noninvasive and Invasive Ventilation in Critically Ill Patients With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Crit Care Med* 2015; 43: 1386-1394
25. Peng L, Ren PW, Liu XT et al. Use of noninvasive ventilation at the pulmonary infection control window for acute respiratory failure in AECOPD patients: A systematic review and meta-analysis based on GRADE approach. *Medicine* 2016; 95: e3880
26. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS et al. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1982-1993
27. Conti G, Antonelli M, Navalesi P 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 Med* 2002; 28: 1701-1707
28. McLaughlin KM, Murray IM, Thain G et al. Ward-based non-invasive ventilation for hypercapnic exacerbations of COPD: a 'real-life' perspective. *QJM* 2010; 103: 505-510
29. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terreros J et al. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units: Precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 97
30. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602426
31. Oczkowski S, Ergan B, Bos L et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2022; 59
32. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009; 374: 250-259
33. Nava S, Grassi M, Fanfulla F et al. Non-invasive ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2011; 40: 444-450
34. Nicolini A, Santo M, Ferrera L et al. The use of non-invasive ventilation in very old patients with hypercapnic acute respiratory failure because of COPD exacerbation. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 1523-1529
35. Scala R. Challenges on non-invasive ventilation to treat acute respiratory failure in the elderly. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 150
36. Balami JS, Packham SM, Gosney MA. Non-invasive ventilation for respiratory failure due to acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *Age ageing* 2006; 35: 75-79
37. Heppner HJ, Singler K, Sieber C et al. Evidenzbasierte Medizin-Schlussfolgerungen aus der Leitlinie „nicht- invasive Beatmung“ für kritisch kranke geriatrische Patienten. *Z Gerontol Geriatr* 2011; 44: 103-108

38. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931-1935
39. Liu L, Qiu HB, Zheng RQ et al. [Prospective randomized controlled clinical study of early use of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2005; 17: 477-480
40. Trethewey SP, Edgar RG, Morlet J et al. Late presentation of acute hypercapnic respiratory failure carries a high mortality risk in COPD patients treated with ward-based NIV. *Respir Med* 2019; 151: 128-132
41. Bott J, Carroll MP, Conway JH et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341: 1555-1557
42. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F et al. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax* 1995; 50: 755-757
43. Meduri GU, Abou-Shala N, Fox RC et al. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1991; 100: 445-454
44. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001; 56: 708-712
45. Miller D, Fraser K, Murray I et al. Predicting survival following non-invasive ventilation for hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 434-437
46. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2005; 25: 348-355
47. Carratù P, Bonfitto P, Dragonieri S et al. Early and late failure of noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 404-409
48. Phua J, Kong K, Lee KH et al. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med* 2005; 31: 533-539
49. Ko BS, Ahn S, Lim KS et al. Early failure of noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease with acute hypercapnic respiratory failure. *Intern Emerg Med* 2015; 10: 855-860
50. Vallabhajosyula S, Haddad TM, Sundaragiri PR et al. Role of B-Type Natriuretic Peptide in Predicting In-Hospital Outcomes in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Preserved Left Ventricular Function: A 5-Year Retrospective Analysis. *J Intensive Care Med* 2018; 33: 635-644
51. Wang J, Shang H, Yang X et al. Procalcitonin, C-reactive protein, PaCO<sub>2</sub>, and noninvasive mechanical ventilation failure in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Medicine* 2019; 98: e15171
52. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW et al. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 185
53. Kara I, Aydogdu M, Gursel G. The impact of frailty on noninvasive mechanical ventilation in elderly medical intensive care unit patients. *Aging Clin Exp Res* 2018; 30: 683
54. Ankjærgaard KL, Rasmussen DB, Schwaner SH et al. COPD: Mortality and Readmissions in Relation to Number of Admissions with Noninvasive Ventilation. *COPD* 2017; 14: 30-36
55. Søgaard M, Madsen M, Løkke A et al. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 455-465
56. Dai RX, Kong QH, Mao B et al. The mortality risk factor of community acquired pneumonia patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 12
57. Steriade AT, Johari S, Sargarovschi N et al. Predictors of outcome of noninvasive ventilation in severe COPD exacerbation. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 131

58. Storre JH, Steurer B, Kabitz HJ et al. Transcutaneous PCO<sub>2</sub> monitoring during initiation of noninvasive ventilation. *Chest* 2007; 132: 1810-1816
59. Moretti M, Cilione C, Tampieri A et al. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 2000; 55: 819-825
60. Davidson AC, Banham S, Elliott M et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax* 2016; 71: ii1-35
61. Sellares J, Ferrer M, Anton A et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2017; 50
62. Glaab T, Banik N, Trautmann M et al. [Guideline-conformity of outpatient COPD management by pneumologists]. *Pneumologie* 2006; 60: 395-400
63. Spoletini G, Mega C, Pisani L et al. High-flow nasal therapy vs standard oxygen during breaks off noninvasive ventilation for acute respiratory failure: A pilot randomized controlled trial. *J Crit Care* 2018; 48: 418-425
64. Sun J, Li Y, Ling B et al. High flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease with acute-moderate hypercapnic respiratory failure: an observational cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1229-1237
65. Cortegiani A, Longhini F, Madotto F et al. High flow nasal therapy versus noninvasive ventilation as initial ventilatory strategy in COPD exacerbation: a multicenter non-inferiority randomized trial. *Crit Care* 2020; 24: 692
66. Inal-Ince D, Savci S, Topeli A et al. Active cycle of breathing techniques in non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Aust J Physiother* 2004; 50: 67-73
67. Holland AE, Denehy L, Ntoumenopoulos G et al. Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax* 2003; 58: 880-884
68. Chu CM, Chan VL, Lin AW et al. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax* 2004; 59: 1020-1025
69. Sprooten RTM, Rohde GGU, Janssen MTHF et al. Predictors for long-term mortality in COPD patients requiring non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of acute respiratory failure. *Clin Respir J* 2020; 14: 1144-1152
70. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; 69: 826-834
71. Murphy PB, Rehal S, Arbane G et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 2177-2186
72. Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS et al. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020; 323: 455-465
73. Raveling T, Vonk J, Struik FM et al. Chronic non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 8: CD002878
74. Windisch W, Dreher M, Geiseler J et al. [Guidelines for Non-Invasive and Invasive Home Mechanical Ventilation for Treatment of Chronic Respiratory Failure - Update 2017]. *Pneumologie* 2017; 71: 722-795
75. Vassilakopoulos T, Zakyntinos S, Roussos C. The tension-time index and the frequency/tidal volume ratio are the major pathophysiologic determinants of weaning failure and success. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 378-385

76. Masa JF, Janssens J-P, Borel J-C et al. 2015. OHS: definition, diagnosis, pathophysiology and management, in: *Obstructive Sleep Apnoea*, ERS Monograph. European Respiratory Society, pp. 137–152.
77. Masa JF, Pépin JL, Borel JC et al. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 180097
78. Chebib N, Nesme P, Freymond N et al. Acute Respiratory Failure in Obesity-Hypoventilation Syndrome Managed in the ICU. *Respir Care* 2019; 64: 1545-1554
79. Davidson C, Banham S, Elliott M et al. British Thoracic Society/Intensive Care Society Guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *BMJ Open Respir Res* 2016; 3: e000133
80. Nicolini A, Ferrando M, Solidoro P et al. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Minerva Med* 2018; 109: 1-5
81. Chawla R, Dixit SB, Zirpe KG et al. ISCCM Guidelines for the Use of Non-invasive Ventilation in Acute Respiratory Failure in Adult ICUs. *Indian J Crit Care Med* 2020; 24: S61-S81
82. Duarte AG, Justino E, Bigler T et al. Outcomes of morbidly obese patients requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007; 35: 732-737
83. Gursel G, Aydogdu M, Gulbas G et al. The influence of severe obesity on non-invasive ventilation (NIV) strategies and responses in patients with acute hypercapnic respiratory failure attacks in the ICU. *Minerva Anestesiol* 2011; 77: 17-25
84. Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1279-1285
85. Bry C, Jaffré S, Guyomarc'h B et al. Noninvasive Ventilation in Obese Subjects After Acute Respiratory Failure. *Respir Care* 2018; 63: 28-35
86. Han B, Yue L, Tian M et al. High flow nasal cannula (HFNC) vs. non-invasive ventilation in OHS with severe pneumonia patients: A prospective study. *ERJ Open Res* 2021; 7: 53
87. Besnier E, Frat JP, Girault C. 2018. High-Flow Nasal Cannula Therapy: Principles and Potential Use in Obese Patients, in: Esquinas, A.M., Lemyze, M. (Eds.), *Mechanical Ventilation in the Critically Ill Obese Patient*. Springer International Publishing, Cham, pp. 215–227
88. Luo F, Annane D, Orlikowski D et al. Invasive versus non-invasive ventilation for acute respiratory failure in neuromuscular disease and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD008380
89. Racca F, Vianello A, Mongini T et al. Practical approach to respiratory emergencies in neurological diseases. *Neurol Sci* 2020; 41: 497-508
90. Niranjana V, Bach JR. Noninvasive management of pediatric neuromuscular ventilatory failure. *Crit Care Med* 1998; 26: 2061-2065
91. Bach JR, Niranjana V, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: A noninvasive respiratory management approach. *Chest* 2000; 117: 1100-1105
92. Bach JR, Baird JS, Plosky D et al. Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 16-22
93. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology* 2020; 94: e299-e313
94. Vianello A, Arcaro G, Braccioni F et al. Prevention of extubation failure in high-risk patients with neuromuscular disease. *J Crit Care* 2011; 26: 517-524
95. Yates K, Festa M, Gillis J et al. Outcome of children with neuromuscular disease admitted to paediatric intensive care. *Arch Dis Child* 2004; 89: 170-175

96. Mayaux J, Lambert J, Morélot-Panzini C et al. Survival of amyotrophic lateral sclerosis patients after admission to the intensive care unit for acute respiratory failure: an observational cohort study. *J Crit Care* 2019; 50: 54-58
97. Padman R, Lawless S, Von Nessen S. Use of BiPAP by nasal mask in the treatment of respiratory insufficiency in pediatric patients: preliminary investigation. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 119-123
98. Piastra M, Antonelli M, Caresta E et al. Noninvasive ventilation in childhood acute neuromuscular respiratory failure: a pilot study. *Respiration* 2006; 73: 791-798
99. Chen TH, Liang WC, Chen IC et al. Combined noninvasive ventilation and mechanical insufflator-exsufflator for acute respiratory failure in patients with neuromuscular disease: effectiveness and outcome predictors. *Ther Adv Respir Dis* 2019; 13: 1753466619875928
100. Vianello A, Bevilacqua M, Arcaro G et al. Non-invasive ventilatory approach to treatment of acute respiratory failure in neuromuscular disorders. A comparison with endotracheal intubation. *Intensive Care Med* 2000; 26: 384-390
101. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C et al. Non invasive ventilation after extubation in paediatric patients: a preliminary study. *BMC pediatrics* 2010; 10: 29
102. Chatwin M, Toussaint M, Gonçalves MR et al. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: A state of the art review. *Respir Med* 2018; 136: 98-110
103. Dorst J, Behrendt G, Ludolph AC. Non-invasive ventilation and hypercapnia-associated symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2019; 139: 128-134
104. Elamin EM, Wilson CS, Sriaroon C et al. Effects of early introduction of non-invasive positive pressure ventilation based on forced vital capacity rate of change: Variation across amyotrophic lateral sclerosis clinical phenotypes. *Int J Clin Pract* 2019; 73: e13257
105. Berlowitz DJ, Howard ME, Fiore JF et al. Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 280-286
106. Burkhardt C, Neuwirth C, Sommacal A et al. Is survival improved by the use of NIV and PEG in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)? A post-mortem study of 80 ALS patients. *PLoS one* 2017; 12: e0177555
107. Vitacca M, Montini A, Lunetta C et al. Impact of an early respiratory care programme with non-invasive ventilation adaptation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 25: 556-e33
108. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK et al. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD004427
109. Boussaid G, Prigent H, Caranhac G et al. Outcomes of Hospitalised Muscular Dystrophy Patients. *J Neuromuscul Dis* 2017; 4: 165-168
110. Mohammed MA, Castro-Codesal M, Featherstone R et al. Outcomes of Long-Term Noninvasive Ventilation Use in Children with Neuromuscular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 109-119
111. Jeppesen J, Green A, Steffensen BF et al. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977-2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 804-812
112. Gamez J, Salvadó M, Carmona F et al. Intravenous immunoglobulin to prevent myasthenic crisis after thymectomy and other procedures can be omitted in patients with well-controlled myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419864497
113. Munir A, Khan MI, Cheong JKC. Persistent type 2 respiratory failure on background of advanced thymoma with lung metastases. *BMJ Case Rep* 2019; 12: e231690

114. Wu JY, Kuo PH, Fan PC et. al. The role of non-invasive ventilation and factors predicting extubation outcome in myasthenic crisis. *Neurocrit care* 2009; 10: 35-42
115. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF et al. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol* 2008; 65: 54-58
116. Rabinstein A, Wijdicks EF. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology* 2002; 59: 1647-1649
117. Stefan MS, Nathanson BH, Lagu T. Outcomes of Noninvasive and Invasive Ventilation in Patients Hospitalized with Asthma Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc* 2016 07; 13(7):1096-1104
118. Miller A, VanHart DA, Gentile M. Noninvasive ventilation in life-threatening asthma: A case series. *Can J Respir Ther* 2017; 53: 33-36
119. Demoule A, Brochard L, Dres M et al. How to ventilate obstructive and asthmatic patients. *Intensive Care Med* 2020; 46: 2436-2449
120. Pallin M, Naughton MT. Noninvasive ventilation in acute asthma. *J Crit Care* 2014; 29: 586-593
121. Lim WJ, Redhuan MA, R; Carson KV et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004360
122. Green E, Jain P, Bernoth M et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of asthma: A systematic review of the literature. *Aust Crit Care* 2017; 30: 289-297
123. Althoff MD, Holguin F, Yang F et al. Noninvasive Ventilation Use in Critically Ill Patients with Acute Asthma Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1520-1530
124. Faverio P, De Giacomi F, Sardella L et al. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 70
125. Walterspacher S, Schlager D, Walker DJ et al. Respiratory muscle function in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 211-219
126. Dreher M, Ekkernkamp E, Schmoor C et al. Pulmonary rehabilitation and noninvasive ventilation in patients with hypercapnic interstitial lung disease. *Respiration* 2015; 89: 208-213
127. Berbenetz N, Wang Y, Brown J et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4: CD005351
128. Gray A, Goodacre S, Newby DE et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008; 359: 142-151
129. Weng CL, Zhao YT, Liu QH et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010; 152: 590-600
130. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Is noninvasive pressure support ventilation as effective and safe as continuous positive airway pressure in cardiogenic pulmonary oedema? *Singapore Med J* 2009; 50: 595- 603
131. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-3726
132. Moritz F, Brousse B, Gellée B et al. Continuous positive airway pressure versus bilevel noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized multicenter trial. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 666-675
133. Nouira S, Boukef R, Bouida W et al. Non-invasive pressure support ventilation and CPAP in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized study in the emergency department. *Intensive Care Med* 2011; 37: 249-256

134. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol* 2021; 74: 544
135. Ho KM, Wong K. A comparison of continuous and bi-level positive airway pressure non-invasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Crit Care* 2006; 10: R49
136. Viale JP, Annat GJ, Bouffard YM et al. Oxygen cost of breathing in postoperative patients. Pressure support ventilation vs continuous positive airway pressure. *Chest* 1988; 93: 506-509
137. Köhler D, Pfeifer M, Criée C. [Pathophysiological basis of mechanical ventilation]. *Pneumologie* 2006; 60: 100-110
138. Chadda K, Annane D, Hart N et al. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit Care Med* 2002; 30: 2457-246139.  
Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A et al. [Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema-a systematic review and meta-analysis.](#) *Crit Care* 2006; 10: R69
140. Chu DK, Kim LH, Young PJ et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1693-1705
141. Lewis SR, Baker PE, Parker R et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3: CD010172
142. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L et al. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020; 324: 57-67
143. Chaudhuri D, Jinah R, Burns KEA et al. Helmet noninvasive ventilation compared to facemask noninvasive ventilation and high-flow nasal cannula in acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2022; 59: 2101269
144. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med* 2021; 47: 851-866
145. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 2185-2196
146. Hilbert G, Gruson D, Vargas F et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 481-487
147. Antonelli M, Conti G, Bui M et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000; 283: 235-241
148. Dumas G, Lemiale V, Rathi N et al. Survival in Immunocompromised Patients Ultimately Requiring Invasive Mechanical Ventilation: A Pooled Individual Patient Data Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 187-196
149. Mokart D, Darmon M, Resche-Rigon M et al. Prognosis of neutropenic patients admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2015; 41: 296-303
150. Demoule A, Girou E, Richard JC et al. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1756-1765
151. Adda M, Coquet I, Darmon M et al. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008; 36: 2766-2772

152. Neuschwander A, Lemiale V, Darmon M et al. Noninvasive ventilation during acute respiratory distress syndrome in patients with cancer: Trends in use and outcome. *J Crit Care* 2017; 38: 295-299
153. Cortegiani A, Madotto F, Gregoretti C et al. Immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome: secondary analysis of the LUNG SAFE database. *Crit Care* 2018; 22: 157
154. Rathi NK, Haque SA, Nates R et al. Noninvasive positive pressure ventilation vs invasive mechanical ventilation as first-line therapy for acute hypoxemic respiratory failure in cancer patients. *J Crit Care* 2017; 39: 56-61
155. Coudroy R, Pham T, Boissier F et al. Is immunosuppression status a risk factor for noninvasive ventilation failure in patients with acute hypoxemic respiratory failure? A post hoc matched analysis. *Ann Intensive Care* 2019; 9: 90
156. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 1711-1719
157. Azoulay E, Pickkers P, Soares M et al. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1808-1819
158. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D et al. Acute respiratory failure in patients with hematological malignancies: outcomes according to initial ventilation strategy. A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care* 2015; 5: 28
159. Frat JP, Ragot S, Girault C et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 646-652
160. Zayed Y, Banifadel M, Barbarawi M et al. Noninvasive Oxygenation Strategies in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med* 2020; 35: 1216-1225
161. Dumas G, Chevret S, Lemiale V et al. Oxygenation/non-invasive ventilation strategy and risk for intubation in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Oncotarget* 2018; 9: 33682-33693
162. Schnell D, Lemiale V, Azoulay É. Non-invasive mechanical ventilation in hematology patients: let's agree on several things first. *Crit Care* 2012; 16: 175
163. Barreto LM, Ravetti CG, Athaide TB et al. Factors associated with non-invasive mechanical ventilation failure in patients with hematological neoplasia and their association with outcomes. *J Intensive Care* 2020; 8: 68
164. Lemiale V, De Jong A, Dumas G et al. Oxygenation Strategy During Acute Respiratory Failure in Critically-Ill Immunocompromised Patients. *Crit Care Med* 2020; 48: e768-e775
165. Nava S, Ferrer M, Esquinas A et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 219-227
166. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2012; 38: 458-466
167. Carron M, Freo U, Zorzi M et al. Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 2010; 25: 540.e9-14
168. Çiftçi F, Çiledağ A, Erol S et al. Non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure in older patients. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017; 129: 680-686
169. Domenighetti G, Gayer R, Gentilini R. Noninvasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: acute effects and outcome. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1226-1232

170. Murad A, Li PZ, Dial S et al. The role of noninvasive positive pressure ventilation in community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 2015; 30: 49-54
171. Nicolini A, Piroddi IM, Barlascini C et al. Predictors of non-invasive ventilation failure in severe respiratory failure due to community acquired pneumonia. *Tanaffos* 2014; 13: 20-28
172. Nicolini A, Ferraioli G, Ferrari-Bravo M et al. Early non-invasive ventilation treatment for respiratory failure due to severe community-acquired pneumonia. *Clin Respir J* 2016; 10: 98-103
173. Al-Rajhi A, Murad A, Li PZ et al. Outcomes and predictors of failure of non-invasive ventilation in patients with community acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med* 2018; 36: 347-351
174. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P et al. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27: 812-821
175. Carron M, Freo U, Zorzi M et al. Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 2010; 25: 540: e9-14
176. Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest* 2010; 138: 114-120
177. Brambilla AM, Aliberti S, Prina E et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med* 2014; 40: 942-949
178. Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1233-1238
179. Ferrer M, Esquinas A, Leon M et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1438-1444
180. Confalonieri M, Potena A, Carbone G et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1585-1591
181. He H, Sun B, Liang L et al. A multicenter RCT of noninvasive ventilation in pneumonia-induced early mild acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2019; 23: 300
182. Linton DM, Potgieter PD. Conservative management of blunt chest trauma. *S Afr Med J* 1982; 61: 917-919
183. Udekwu P, Patel S, Farrell M et al. Favorable Outcomes in Blunt Chest Injury with Noninvasive Bi-Level Positive Airway Pressure Ventilation. *Am Surg* 2017; 83: 687-695
184. Hurst JM, DeHaven CB, Branson RD. Use of CPAP mask as the sole mode of ventilatory support in trauma patients with mild to moderate respiratory insufficiency. *J Trauma* 1985; 25: 1065-1068
185. Gregoretti C, Beltrame F, Lucangelo U et al. Physiologic evaluation of non-invasive pressure support ventilation in trauma patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1998; 24: 785-790
186. Xirouchaki N, Kondoudaki E, Anastasaki M et al. Noninvasive bilevel positive pressure ventilation in patients with blunt thoracic trauma. *Respiration* 2005; 72: 517-522
187. Bolliger CT, Van Eeden SF. Treatment of multiple rib fractures. Randomized controlled trial comparing ventilatory with nonventilatory management. *Chest* 1990; 97: 943-948
188. Gunduz M, Unlugenc H, Ozalevli M et al. A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest. *Emerg Med J* 2005; 22: 325-329
189. Hernandez G, Fernandez R, Lopez-Reina P et al. Noninvasive ventilation reduces intubation in chest trauma-related hypoxemia: a randomized clinical trial. *Chest* 2010; 137: 74-80
190. Vidhani Kim, Kause J, Parr M. Should we follow ATLS guidelines for the management of traumatic pulmonary contusion: the role of non-invasive ventilatory support. *Resuscitation* 2002; 52: 265-268

191. Gannon WD, Lederer DJ, Biscotti M et al. Outcomes and Mortality Prediction Model of Critically Ill Adults With Acute Respiratory Failure and Interstitial Lung Disease. *Chest* 2018; 153: 1387-1395
192. Smith RA, Sathananthan M, Kaur P et al. The characteristics and outcomes of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU with acute respiratory failure. *Heart Lung* 2021; 50: 192-196
193. Luo Z, Yang L, Liu S, Mechanical ventilation for acute respiratory failure due to idiopathic pulmonary fibrosis versus connective tissue disease-associated interstitial lung disease: Effectiveness and risk factors for death. *Clin Respir J* 2020; 14: 918-932
194. Martin MJ, Moua T. Mechanical Ventilation and Predictors of In-Hospital Mortality in Fibrotic Interstitial Lung Disease With Acute Respiratory Failure: A Cohort Analysis Through the Paradigm of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med* 2020; 48: 993-1000
195. Zafrani L, Lemiale V, Lapidus N et al. Acute respiratory failure in critically ill patients with interstitial lung disease. *PloS one* 2014; 9: e104897
196. Zhan Q, Sun B, Liang L et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40: 455-460
197. Bellani G, Laffey JG, Pham T 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: 67-77
198. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS et al. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 2435-2441
199. Perkins GD, Ji C, Connolly BA 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: 546-558
200. Kluge S, Janssens U, Welte T et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. 28.02.2022. AWMF-Register-Nr. 113/001. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/113-001LG.html>.
201. Shu W; Guo S, Yang F et al. Association between ARDS Etiology and Risk of Noninvasive Ventilation Failure. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 255-263
202. Sakuraya M, Okano H, Masuyama T et al. Efficacy of non-invasive and invasive respiratory management strategies in adult patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care* 2021; 25: 414
203. Fong KM, Au SY, Ng GWY. Preoxygenation before intubation in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure: a network meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2019; 23: 319
204. Burns KEA, Raptis S, Nisenbaum R et al. International Practice Variation in Weaning Critically Ill Adults from Invasive Mechanical Ventilation. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 494-502
205. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991; 324: 1445-1450
206. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D et al. [Prolonged Weaning - S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society]. *Pneumologie* 2019; 73: 723-814
207. Ni YN, Wang T, Yu H et al. The effect of sedation and/or analgesia as rescue treatment during noninvasive positive pressure ventilation in the patients with Interface intolerance after Extubation. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 125
208. Duan J, Han X, Huang S et al. Noninvasive ventilation for avoidance of reintubation in patients with various cough strength. *Crit Care* 2016; 20: 316
209. Lemaire F. Difficult weaning. *Intensive Care Med* 1993; 19: S69-73
210. Udwadia ZF, Santis GK, Steven MH et al. Nasal ventilation to facilitate weaning in patients with chronic respiratory insufficiency. *Thorax* 1992; 47: 715-718

211. Goodenberger DM, Couser JI, May JJ. Successful discontinuation of ventilation via tracheostomy by substitution of nasal positive pressure ventilation. *Chest* 1992; 102: 1277-1279
212. Restrick LJ, Scott AD, Ward EM et al. Nasal intermittent positive-pressure ventilation in weaning intubated patients with chronic respiratory disease from assisted intermittent, positive-pressure ventilation. *Respir Med* 1993; 87: 199-204
213. Girault C, Bubenheim M, Abroug F et al. Non-invasive Ventilation and Weaning in Chronic Hypercapnic Respiratory Failure Patients: A Randomized Multicenter Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 672- 679
214. Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP et al. Noninvasive positive pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD004127
215. Trevisan CE, Vieira SR. Noninvasive mechanical ventilation may be useful in treating patients who fail weaning from invasive mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2008; 12: R51
216. Ferrer M, Sellarés J, Valencia M et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1082-1088
217. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D et al. Role of noninvasive positive-pressure ventilation in postextubation respiratory failure: a meta-analysis. *Respir Care* 2007; 52: 1472-1479
218. Kilger E, Briegel J, Haller M et al. Effects of noninvasive positive pressure ventilatory support in non-COPD patients with acute respiratory insufficiency after early extubation. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1374-1380
219. Vaschetto R, Longhini F, Persona P et al. Early extubation followed by immediate noninvasive ventilation vs. standard extubation in hypoxemic patients: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2019; 45: 62-71
220. Perkins GD, Mistry D, Gates S et al. Effect of Protocolized Weaning With Early Extubation to Noninvasive Ventilation vs Invasive Weaning on Time to Liberation From Mechanical Ventilation Among Patients With Respiratory Failure: The Breathe Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320: 1881-1888
221. Kudela A, Millereux M, Gouezel C et al. Effect of Noninvasive Ventilation After Unplanned Extubation. *Respir Care* 2019; 64: 248-254
222. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 1997; 112: 186-192
223. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 489-493
224. Lindberg P, Gunnarsson L, Tokics L et al. Atelectasis and lung function in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 546-553
225. Kulkarni AP, Agarwal V. Extubation failure in intensive care unit: predictors and management. *Indian J Crit Care Med* 2008; 12: 1-9
226. Tusman G, Böhm SH, Warner DO et al. Atelectasis and perioperative pulmonary complications in high-risk patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 1-10
227. Jiang JS, Kao SJ, Wang SN. Effect of early application of biphasic positive airway pressure on the outcome of extubation in ventilator weaning. *Respirology* 1999; 4: 161-165
228. Khilnani GC, Galle AD, Hadda V et al. Non-invasive ventilation after extubation in patients with chronic obstructive airways disease: a randomised controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39: 217-223
229. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 2465-2470
230. Hilbert G, Gruson D, Portel L et al. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998; 11: 1349-1353

231. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM et al. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 164-170
232. El-Solh AA, Aquilina A, Pineda L et al. Noninvasive ventilation for prevention of post-extubation respiratory failure in obese patients. *Eur Respir J* 2006; 28: 588-595
233. Schönhofer B, Euteneuer S, Nava S et al. Survival of mechanically ventilated patients admitted to a specialised weaning centre. *Intensive Care Med* 2002; 28: 908-916
234. Pilcher DV, Bailey MJ, Treacher DF et al. Outcomes, cost and long term survival of patients referred to a regional weaning centre. *Thorax* 2005; 60: 187-192
235. Vargas F, Clavel M, Sanchez-Verlan P et al. Intermittent noninvasive ventilation after extubation in patients with chronic respiratory disorders: a multicenter randomized controlled trial (VHYPER). *Intensive Care Med* 2017; 43: 1626-1636
236. Zarbock A, Mueller E, Netzer S et al. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure following cardiac surgery protects from postoperative pulmonary complications: a prospective, randomized, controlled trial in 500 patients. *Chest* 2009; 135: 1252-1259
237. Keenan SP, Powers C, McCormack DG et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3238-3244
238. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004; 350: 2452-2460
239. Rosenblüh J, Schönhofer B, Kemper P. Bedeutung von Platzhaltern tracheotomierter Patienten während der Entwöhnungsphase nach Langzeitbeatmung. *Med Klin* 1994; 89: 61-63
240. Quinnell TG, Pilsworth S, Shneerson JM et al. Prolonged invasive ventilation following acute ventilatory failure in COPD: weaning results, survival, and the role of noninvasive ventilation. *Chest* 2006; 129: 133-139
241. Davies MG, Quinnell TG, Oscroft NS et al. Hospital outcomes and long-term survival after referral to a specialized weaning unit. *Br J Anaesth* 2017; 118: 563-569
242. Bonnici DM, Sanctuary T, Warren A et al. Prospective observational cohort study of patients with weaning failure admitted to a specialist weaning, rehabilitation and home mechanical ventilation centre. *BMJ open* 2016; 6: e010025
243. Windisch W, Dellweg D, Geiseler J et al. Prolongiertes Weaning von der invasiven Beatmung. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 197-204
244. Reddy VG, Nair MP, Bataclan F. Role of non-invasive ventilation in difficult-to-wean children with acute neuromuscular disease. *Singapore Med J* 2004; 45: 232-234
245. Bach JR, Goncalves M. Ventilator weaning by lung expansion and decannulation. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83: 560-568
246. Lin MC, Liaw MY, Huang CC et al. Bilateral diaphragmatic paralysis-a rare cause of acute respiratory failure managed with nasal mask bilevel positive airway pressure (BiPAP) ventilation. *Eur Respir J* 1997; 10: 1922- 1924
247. Bach JR, Gonçalves MR, Hamdani I et al. Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. *Chest* 2010; 137: 1033-1039
248. Gottlieb J, Capetian P, Hamsen U et al. S3 Leitlinie: Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen. AWMF-Registernummer: 020 – 021. [www.awmf.org/leitlinien](http://www.awmf.org/leitlinien)
249. Haidl P, Jany B, Geiseler J et al. [Guideline for Long-Term Oxygen Therapy - S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society]. *Pneumologie* 2020; 74: 813-841
250. Anonymus. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. AWMF Leitlinien-Register Nr. 001/021. [www.awmf.org/leitlinien](http://www.awmf.org/leitlinien)

251. Di Mussi R, Spadaro S, Stripoli T et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy decreases postextubation neuroventilatory drive and work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care* 2018; 22: 180
252. Hernández G, Vaquero C, González P et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1354-1361
253. Shang X, Wang Y. Comparison of outcomes of high-flow nasal cannula and noninvasive positive-pressure ventilation in patients with hypoxemia and various APACHE II scores after extubation. *Ther Adv Respir Dis* 2021; 15: 17534666211004235
254. Hernández G, Vaquero C, Colinas L et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Noninvasive Ventilation on Reintubation and Postextubation Respiratory Failure in High-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 1565-1574
255. Jing G, Li J, Hao D et al. Comparison of high flow nasal cannula with noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnia in preventing postextubation respiratory failure: A pilot randomized controlled trial. *Res Nurs Health* 2019; 42: 217-225
256. Tan D, Walline JH, Ling B et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease patients after extubation: a multicenter, randomized controlled trial. *Crit Care* 2020; 24: 489
257. Yoo JW, Synn A, Huh JW et al. Clinical efficacy of high-flow nasal cannula compared to noninvasive ventilation in patients with post-extubation respiratory failure. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 82-88
258. Xu SX, Wu CS, Liu SY et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy and noninvasive ventilation for preventing extubation failure during weaning from mechanical ventilation assessed by lung ultrasound score: A single-center randomized study. *World J Emerg Med* 2021; 12: 274-280
259. Thille AW, Muller G, Gacouin A et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Oxygen With Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen Alone on Reintubation Among Patients at High Risk of Extubation Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 1465-1475
260. Thille AW, Monseau G, Coudroy R et al. Non-invasive ventilation versus high-flow nasal oxygen for postextubation respiratory failure in ICU: a post-hoc analysis of a randomized clinical trial. *Crit Care* 2021; 25: 221
261. Thille AW, Coudroy R, Nay MA et al. Beneficial Effects of Noninvasive Ventilation after Extubation in Obese or Overweight Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 440-449
262. Corley A, Rickard CM, Aitken LM et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD010172
263. Wahba RW. Perioperative functional residual capacity. *Can J Anaesth* 1991; 38: 384-400
264. Hedenstierna G. Alveolar collapse and closure of airways: regular effects of anaesthesia. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003; 23: 123-129
265. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999; 340: 937-944
266. Stock MC, Downs JB, Gauer PK et al. Prevention of postoperative pulmonary complications with CPAP, incentive spirometry, and conservative therapy. *Chest* 1985; 87: 151-157
267. Kindgen-Milles D, Buhl R, Gabriel A et al. Nasal continuous positive airway pressure: A method to avoid endotracheal reintubation in postoperative high-risk patients with severe nonhypercapnic oxygenation failure. *Chest* 2000; 117: 1106-1111
268. Ward DS, Karan S. Effects of pain and arousal on the control of breathing. *J Anesth* 2002; 16: 216-221
269. Cabrini L, Nobile L, Plumari VP et al. Intraoperative prophylactic and therapeutic non-invasive ventilation: a systematic review. *Br J Anaesth* 2014; 112: 638-647

270. Battisti A, Michotte JB, Tassaux D et al. Non-invasive ventilation in the recovery room for postoperative respiratory failure: a feasibility study. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 339-343
271. Kindgen-Milles D, Buhl R, Loer SA et al. Nasal CPAP therapy: effects of different CPAP levels on pressure transmission into the trachea and pulmonary oxygen transfer. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 860-865
272. Rocco M, Conti G, Antonelli M et al. Non-invasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure after bilateral lung transplantation. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1622-1626
273. Ampatzidou F, Boutou AK, Karagounis L et al. Noninvasive Ventilation to Treat Respiratory Failure After Cardiac Surgery: Predictors of Application and Outcome. *Respir Care* 2019; 64: 1123-1131
274. Okada S, Ito K, Shimada J et al. Clinical application of postoperative non-invasive positive pressure ventilation after lung cancer surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 66: 565-572
275. Aguiló R, Togores B, Pons S et al. Noninvasive ventilatory support after lung resectional surgery. *Chest* 1997; 112: 117-121
276. Kindgen-Milles D, Müller E, Buhl R et al. Nasal-continuous positive airway pressure reduces pulmonary morbidity and length of hospital stay following thoracoabdominal aortic surgery. *Chest* 2005; 128: 821-828
277. Matte P, Jacquet L, Van Dyck M et al. Effects of conventional physiotherapy, continuous positive airway pressure and non-invasive ventilatory support with bilevel positive airway pressure after coronary artery bypass grafting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 75-81
278. Squadrone V, Coxa M, Cerutti E et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 589-595
279. Pasquina P, Merlani P, Granier JM et al. Continuous positive airway pressure versus noninvasive pressure support ventilation to treat atelectasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 99: 1001-1008
280. Nasralla MLS, Bolzan DW, Lage YG et al. Extended-time of Noninvasive Positive Pressure Ventilation Improves Tissue Perfusion after Coronary Artery Bypass Surgery: a Randomized Clinical Trial. *Braz J Cardiovasc Surg* 2018; 33: 250-257
281. de Araújo-Filho AA, de Cerqueira-Neto ML, de Assis Pereira Cacau L et al. Effect of prophylactic non-invasive mechanical ventilation on functional capacity after heart valve replacement: a clinical trial. *Clinics* 2017; 72: 618-623
282. Cordeiro ALL, Gruska CA, Ysla P et al. Effect of Different Levels of PEEP on Oxygenation during Non-Invasive Ventilation in Patients Submitted to CABG Surgery: Randomized Clinical Trial. *Braz J Cardiovasc Surg* 2017; 32: 295-300
283. Matte P, Jacquet L, Van Dyck M et al. Effects of conventional physiotherapy, continuous positive airway pressure and non-invasive ventilatory support with bilevel positive airway pressure after coronary artery bypass grafting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 75-81
284. Kiil C, Rosenberg J. Hemodynamic effects of nasal continuous positive airway pressure after abdominal surgery. *J Anesth* 2003; 17: 136-138
285. Hamid M, Akhtar MI, Ahmed S. Immediate changes in hemodynamics and gas exchange after initiation of noninvasive ventilation in cardiac surgical patients. *Ann Card Anaesth* 2020; 23: 59-64
286. Celebi S, Köner O, Menda F et al. Pulmonary effects of noninvasive ventilation combined with the recruitment maneuver after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2008; 107: 614-619
287. Kilger E, Möhnle P, Nassau K et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure after cardiac surgery. *Heart Surg Forum* 2010; 13: E91-95
288. Wallet F, Schoeffler M, Reynaud M et al. Factors associated with noninvasive ventilation failure in postoperative acute respiratory insufficiency: an observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 270-274

289. Pessoa KC, Araújo GF, Pinheiro AN et al. Noninvasive ventilation in the immediate postoperative of gastrojejunal derivation with Roux-en-Y gastric bypass. *Rev Bras Fisioter* 2010; 14: 290-295
290. Neligan PJ, Malhotra G, Fraser M et al. Continuous positive airway pressure via the Boussignac system immediately after extubation improves lung function in morbidly obese patients with obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesthesiology* 2009; 110: 878-884
291. Guimarães J, Pinho D, Nunes CS et al. Effect of Boussignac continuous positive airway pressure ventilation on Pao<sub>2</sub> and Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio immediately after extubation in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth* 2016; 34: 562-570
292. Stefan MS, Hill NS, Raghunathan K et al. Outcomes Associated with Early Postoperative Noninvasive Ventilation in Bariatric Surgical Patients with Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 1507-1516
293. Rocca GD, Coccia C, Costa GM et al. Is very early extubation after lung transplantation feasible? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 29-35
294. Leone M, Einav S, Chiumello D et al. Noninvasive respiratory support in the hypoxaemic perioperative/periprocedural patient: a joint ESA/ESICM guideline. *Intensive Care Med* 2020; 46: 697-713
295. PRISM trial group. Postoperative continuous positive airway pressure to prevent pneumonia, re-intubation, and death after major abdominal surgery (PRISM): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1221-1230
296. Cavalcanti MGO, Andrade LB, Santos PCPD et al. Non-Invasive Preventive Ventilation with Two Pressure Levels in the Postoperative Period of Roux-En-Y Gastric Bypass: Randomized Trial. *Arq Bras Cir Dig* 2018; 31: e1361
297. Tong S, Gower J, Morgan A et al. Noninvasive positive pressure ventilation in the immediate post-bariatric surgery care of patients with obstructive sleep apnea: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 1227-1233
298. Antonelli M, Conti G, Riccioni L et al. Noninvasive positive-pressure ventilation via face mask during bronchoscopy with BAL in high-risk hypoxemic patients. *Chest* 1996; 110: 724-728
299. Antonelli M, Pennisi MA, Conti G et al. Fiberoptic bronchoscopy during noninvasive positive pressure ventilation delivered by helmet. *Intensive Care Med* 2003; 29: 126-129
300. Da Conceição M, Genco G, Favier JC et al. [Fiberoptic bronchoscopy during noninvasive positive-pressure ventilation in patients with chronic obstructive lung disease with hypoxemia and hypercapnia]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000; 19: 231-236
301. Trachsel D, Erb TO, Frei FJ et al. Use of continuous positive airway pressure during flexible bronchoscopy in young children. *Eur Respir J* 2005; 26: 773-777
302. Vevecka A, Schwab C, Forkmann M et al. Predictive Factors and Safety of Noninvasive Mechanical Ventilation in Combination With Propofol Deep Sedation in Left Atrial Ablation Procedures. *Am J Cardiol* 2019; 124: 233-238
303. Zangrillo A, Mazzone P, Votta CD et al. Prolonged transesophageal echocardiography during percutaneous closure of the left atrial appendage without general anesthesia: the utility of the Janus mask. *Can J Anaesth* 2016; 63: 962-965
304. Zangrillo A, Mazzone P, Oriani A et al. Noninvasive ventilation during left atrial appendage closure under sedation: Preliminary experience with the Janus Mask. *Ann Card Anaesth* 2019; 22: 400-406
305. Gedeon M, Gomes S, Roy K et al. Use of noninvasive positive pressure ventilation in patients with severe obesity undergoing esophagogastroduodenoscopy: a randomized controlled trial. *Surg Obes Relat Dis* 2019; 15: 1589-1594
306. Bordes J, Goutorbe P, Cungi PJ et al. Noninvasive ventilation during spontaneous breathing anesthesia: an observational study using electrical impedance tomography. *J Clin Anesth* 2016; 34: 420-426

307. Boitano LJ, Jordan T, Benditt JO. Noninvasive ventilation allows gastrostomy tube placement in patients with advanced ALS. *Neurology* 2001; 56: 413-414
308. Birnkrant DJ, Ferguson RD, Martin JE et al. Noninvasive ventilation during gastrostomy tube placement in patients with severe duchenne muscular dystrophy: case reports and review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 188-193
309. Park JH, Kang SW. Percutaneous radiologic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis on noninvasive ventilation. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 1026-1029
310. Sancho J, Servera E, Chiner E et al. Noninvasive respiratory muscle aids during PEG placement in ALS patients with severe ventilatory impairment. *J Neurol Sci* 2010; 297: 55-59
311. Beccaria P, Votta CD, Lucchetta L et al. Two Different Endoscopic Procedures Made Feasible by the Janus Mask in a High-Risk Patient. *Indian J Crit Care Med* 2017; 21: 613-615
312. Shen JJ, Ko E, Kim P et al. Life-Sustaining Procedures, Palliative Care Consultation, and Do-Not Resuscitate Status in Dying Patients With COPD in US Hospitals: 2010-2014. *J Palliat Care* 2018; 33: 159-166
313. Butler SJ, Ellerton L, Gershon AS et al. Comparison of end-of-life care in people with chronic obstructive pulmonary disease or lung cancer: A systematic review. *Palliat Med* 2020; 34: 1030-1043
314. Lloyd CB, Nietert PJ, Silvestri GA. Intensive care decision making in the seriously ill and elderly. *Crit Care Med* 2004; 32: 649-654
315. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Langversion 2.2 – 2020 AWMF-Registernummer: 128/001OL. S3-Leitlinie Palliativmedizin. [awmf.org](http://awmf.org)
316. Hawley PH. The bow tie model of 21st century palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: e2-5
317. Creagh-Brown B, Shee C. Noninvasive ventilation as ceiling of therapy in end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 143-148
318. Ambrosino N, Guarracino F. Unusual applications of noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2011; 38: 440- 449
319. Fu Y, Mason A, Boland AC et al. Palliative Care Needs and Integration of Palliative Care Support in COPD: A Qualitative Study. *Chest* 2021; 159: 2222-2232
320. Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG. Management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease: practical guidance from the American college of chest physicians consensus statement. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120: 160-166
321. Nava S, Sturani C, Hartl S et al. End-of-life decision-making in respiratory intermediate care units: a European survey. *Eur Respir J* 2007; 30: 156-164
322. Sinuff T, Cook DJ, Keenan SP et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure near the end of life. *Crit Care Med* 2008; 36: 789-794
323. Azoulay E, Demoule A, Jaber S et al. Palliative noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1250-1257
324. Hui D, Morgado M, Chisholm G et al. High-flow oxygen and bilevel positive airway pressure for persistent dyspnea in patients with advanced cancer: a phase II randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 463-473
325. Vargas N, Tibullo L, Landi E et al. Caring for critically ill oldest old patients: a clinical review. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29: 833-845
326. Pisani L, Hill NS, Pacilli AMG et al. Management of Dyspnea in the Terminally Ill. *Chest* 2018; 154: 925-934

327. Ruangsomboon O, Dorongthom T, Chakorn T et al. High-Flow Nasal Cannula Versus Conventional Oxygen Therapy in Relieving Dyspnea in Emergency Palliative Patients With Do-Not-Intubate Status: A Randomized Crossover Study. *Ann Emerg Med* 2020; 75: 615-626
328. Scala R, Ciarleglio G, Maccari U et al. Ventilator Support and Oxygen Therapy in Palliative and End-of-Life Care in the Elderly. *Turk Thorac J* 2020; 21: 54-60
329. Nehls W, Delis S, Haberland B et al. Therapie von PatientInnen mit COVID-19. Handlungsempfehlung aus palliativmedizinischer Perspektive. *Pneumologie* 2020; 74: 652-659
330. Stieglitz S, Frohnhofen H, Netzer N et al. Stellungnahme der AG pneumologische Altersmedizin zu COVID-19 bei geriatrischen Patienten. *Pneumologie*. 2020; 74: 505-508
331. Bundesärztekammer. Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. *Dt. Ärzteblatt* 2011; 108: A346-A348
332. Curtis JR, Cook DJ, Sinuff T et al. Noninvasive positive pressure ventilation in critical and palliative care settings: understanding the goals of therapy. *Crit Care Med* 2007; 35: 932-939
333. Levy M, Tanios MA, Nelson D et al. Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32: 2002-200
334. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select "do-not-intubate" patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 1976-1982
335. Scarpazza P, Incorvaia C, di Franco G et al. Effect of noninvasive mechanical ventilation in elderly patients with hypercapnic acute-on-chronic respiratory failure and a do-not-intubate order. *Intern J COPD* 2008; 3: 797-801
336. Ferreira JC, Medeiros P, Rego FM et al. Risk factors for noninvasive ventilation failure in cancer patients in the intensive care unit: A retrospective cohort study. *J Crit Care* 2015; 30: 1003-1007
337. Chen WC, Su VY, Yu WK et al. Prognostic factors of noninvasive mechanical ventilation in lung cancer patients with acute respiratory failure. *PLoS one* 2018; 13: e0191204
338. Mollica C, Paone G, Conti V et al. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2010; 79: 209-215
339. Koyauchi T, Hasegawa H, Kanata K et al. Efficacy and Tolerability of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with Interstitial Lung Disease with Do-Not-Intubate Orders: A Retrospective Single-Center Study. *Respiration* 2018; 96: 323-329
340. Corral-Gudino L, Jorge-Sánchez RJ, García-Aparicio J et al. Use of noninvasive ventilation on internal wards for elderly patients with limitations to respiratory care: a cohort study. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 59- 69
341. Azoulay E, Kouatchet A, Jaber S et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation. *Intensive Care Med* 39: 292-301
342. Chandra D, Stamm JA, Taylor B et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 152-159
343. Bülow HH, Thorsager B. Non-invasive ventilation in do-not-intubate patients: five-year follow-up on a two- year prospective, consecutive cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 1153-1157
344. Lemyze M, De Palleja G, Guiot A et al. Outcome of Frail Do-Not-Intubate Subjects With End-Stage Chronic Respiratory Failure and Their Opinion of Noninvasive Ventilation to Reverse Hypercapnic Coma. *Respir Care* 2019; 64: 1023-1030
345. Ngandu H, Gale N, Hopkinson JB. Experiences of noninvasive ventilation in adults with hypercapnic respiratory failure: a review of evidence. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 451-471
346. Neitzke G, Böll B, Burchardi H et al. [Documentation of decisions to withhold or withdraw life-sustaining therapies : Recommendation of the Ethics Section of the German Interdisciplinary Association of Critical

- Care and Emergency Medicine (DIVI) in collaboration with the Ethics Section of the German Society for Medical Intensive Care and Emergency Medicine (DGIIN)]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2017; 112: 527-530
347. Bakke SA, Botker MT, Riddervold IS et al. Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in prehospital treatment of patients with acute respiratory failure: a systematic review of controlled studies. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014; 22: 69
  348. Goodacre S, Stevens JW, Pandor A et al. Prehospital noninvasive ventilation for acute respiratory failure: systematic review, network meta-analysis, and individual patient data meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2014; 21: 960-970
  349. Mal S, McLeod S, Iansavichene A et al. Effect of out-of-hospital noninvasive positive-pressure support ventilation in adult patients with severe respiratory distress: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2014; 63: 600-607.e1
  350. Sellmann T, Conty C, Treschan T et al. [Prehospital non-invasive ventilation in Germany: results of a nationwide survey of ground-based emergency medical services]. *Anaesthetist* 2014; 63: 217-224
  351. Pandor A, Thokala P, Goodacre S et al. Pre-hospital non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a systematic review and cost-effectiveness evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19: v-vi, 1-102
  352. Willmore A, Dionne R, Maloney J et al. Effectiveness and safety of a prehospital program of continuous positive airway pressure (CPAP) in an urban setting. *CJEM* 2015; 17: 609-616
  353. Hilbert-Carius P, Struck MF, Hofer V et al. Mechanical ventilation of patients in helicopter emergency medical service transport: an international survey. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2020; 28: 112
  354. Abubacker AP, Ndakotsu A, Chawla HV et al. Non-invasive Positive Pressure Ventilation for Acute Cardiogenic Pulmonary Edema and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Prehospital and Emergency Settings. *Cureus* 2021; 13: e15624
  355. Walter DC, Chan HK, Crowe RP et al. Out-of-hospital, non-invasive, positive-pressure ventilation for acute dyspnea. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2021; 2: e12542
  356. Brusasco C, Corradi F, De Ferrari A et al. CPAP Devices for Emergency Prehospital Use: A Bench Study. *Respir Care* 2015; 60: 1777-1785
  357. Kosowsky JM, Stephanides SL, Branson RD et al. Prehospital use of continuous positive airway pressure (CPAP) for presumed pulmonary edema: a preliminary case series. *Prehosp Emerg Care* 2001; 5: 190-196
  358. Williams TA, Finn J, Perkins GD et al. Prehospital continuous positive airway pressure for acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Prehosp Emerg Care* 2013; 17: 261-273
  359. Nielsen VM, Madsen J, Aasen A et al. Prehospital treatment with continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure: a regional observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; 24: 121
  360. Fuller G, Keating S, Goodacre S et al. Is a definitive trial of prehospital continuous positive airway pressure versus standard oxygen therapy for acute respiratory failure indicated? The ACUTE pilot randomised controlled trial. *BMJ open* 2020; 10: e035915
  361. Dunand A, Beysard N, Maudet L et al. Management of respiratory distress following prehospital implementation of noninvasive ventilation in a physician-staffed emergency medical service: a single-center retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2021; 29: 85
  362. Pinczon J, Terzi N, Usseglio-Polatera P et al. Outcomes of Patients Treated with Prehospital Noninvasive Ventilation: Observational Retrospective Multicenter Study in the Northern French Alps. *J Clin Med* 2021; 10: 1359
  363. Schmidbauer W, Ahlers O, Spies C et al. Early prehospital use of non-invasive ventilation improves acute respiratory failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med J* 2011; 28: 626-627

364. Cheskes S, Turner L, Thomson S et al. The impact of prehospital continuous positive airway pressure on the rate of intubation and mortality from acute out-of-hospital respiratory emergencies. *Prehosp Emerg Care* 2013; 17: 435-441
365. Weitz G, Struck J, Zonak A et al. Prehospital noninvasive pressure support ventilation for acute cardiogenic pulmonary edema. *Eur J Emerg Med* 2007; 14: 276-279
366. Dib JE, Matin SA, Luckert A. Prehospital use of continuous positive airway pressure for acute severe congestive heart failure. *J Emerg Med* 2012; 42: 553-558
367. Cheskes S, Thomson S, Turner L. Feasibility of continuous positive airway pressure by primary care paramedics. *Prehosp Emerg Care* 2012; 16: 535-540
368. Gartner BA, Fehlmann C, Suppan L et al. Effect of noninvasive ventilation on intubation risk in prehospital patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a retrospective study. *Eur J Emerg Med* 2020; 27: 54-58
369. Fort PA, Boussarie C, Hilbert G et al. [Prehospital noninvasive ventilation. Study of importance and feasibility (7 cases)]. *Presse Med* 2002; 31: 1886-1889
370. Thompson J, Petrie DA, Ackroyd-Stolarz S et al. Out-of-hospital continuous positive airway pressure ventilation versus usual care in acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 232-241, 241.e1
371. Knox N, Chinwe O, Themba N, Joseph F et al. Relationship between intubation rate and continuous positive airway pressure therapy in the prehospital setting. *World J Emerg Med* 2015; 6: 60-66
372. Finn JC, Brink D, Mckenzie N et al. Prehospital continuous positive airway pressure (CPAP) for acute respiratory distress: a randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2022; 39: 37-44
373. Luiz T, Kumpch M, Grüttner J et al. Prehospital CPAP Therapy by Emergency Physicians in Patients with Acute Respiratory Failure due to Acute Cardiogenic Pulmonary Edema or Acutely Exacerbated COPD. *In Vivo* 2016; 30: 133-139
374. Hensel M, Strunden MS, Tank S et al. Prehospital non-invasive ventilation in acute respiratory failure is justified even if the distance to hospital is short. *Am J Emerg Med* 2019; 37: 651-656
375. Wijesinghe M, Perrin K, Healy B et al. Pre-hospital oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2011; 41: 618-622
376. Cameron L, Pilcher J, Weatherall M et al. The risk of serious adverse outcomes associated with hypoxaemia and hyperoxaemia in acute exacerbations of COPD. *Postgrad Med J* 2012; 88: 684-689
377. Pilcher J, Cameron L, Braithwaite I et al. Comparative audit of oxygen use in the prehospital setting in acute COPD exacerbation over 5 years. *Emerg Med J* 2015; 32: 234-238
378. Ringbaek TJ, Terkelsen J, Lange P. Outcomes of acute exacerbations in COPD in relation to pre-hospital oxygen therapy. *Eur Clin Respir J* 2015; 2: doi: 10.3402/ecrj.v2.27283
379. Mac Donncha C, Cummins N, Hennelly D et al. An observational study of the utility of continuous positive airway pressure ventilation for appropriate candidates in prehospital care in the Midwest region. *Ir J Med Sci* 2017; 186: 489-494
380. Garrote JI, Aylagas D, Gutierrez JM et al. Noninvasive Mechanical Ventilation in Helicopter Emergency Medical Services Saves Time and Oxygen and Improves Patient and Mission Safety: A Pilot Study. *Air Med J* 2015; 34: 218-222
381. Lee JS, O'Dochartaigh D, MacKenzie M et al. Factors Associated with Failure of Non-invasive Positive Pressure Ventilation in a Critical Care Helicopter Emergency Medical Service. *Prehosp Disaster Med* 2015; 30: 239-243
382. Coggins AR, Cummins EN, Burns B. Management of critical illness with non-invasive ventilation by an Australian HEMS. *Emerg Med J* 2016; 33: 807-811

383. Garuti G, Bandiera G, Cattaruzza MS et al. Out-of-hospital helmet CPAP in acute respiratory failure reduces mortality: a study led by nurses. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010; 73: 145-151
384. Simpson PM, Bendall JC. Prehospital non-invasive ventilation for acute cardiogenic pulmonary oedema: an evidence-based review. *Emerg Med J* 2011; 28: 609-612
385. Williams B, Boyle M, Robertson N et al. When pressure is positive: a literature review of the prehospital use of continuous positive airway pressure. *Prehosp Disaster Med* 2013; 28: 52-60
386. Bolliger CT, Van Eeden SF. Treatment of multiple rib fractures. Randomized controlled trial comparing ventilatory with nonventilatory management. *Chest* 1990; 97: 943-948
387. Gunduz M, Unlugenc H, Ozalevli M et al. A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest. *Emerg Med J* 2005; 22: 325-329
388. Kourouche S, Buckley T, Munroe B et al. Development of a blunt chest injury care bundle: An integrative review. *Injury* 2018; 49: 1008-1023
389. Chiumello D, Coppola S, Froio S et al. Noninvasive ventilation in chest trauma: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1171-1180
390. Duggal A, Perez P, Golan E et al. Safety and efficacy of noninvasive ventilation in patients with blunt chest trauma: a systematic review. *Crit Care* 2013; 17: R142
391. Roberts S, Skinner D, Biccari B et al. The role of non-invasive ventilation in blunt chest trauma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2014; 40: 553-559
392. Cabrini L, Moizo E, Nicelli E et al. Noninvasive ventilation outside the intensive care unit from the patient point of view: a pilot study. *Respir Care* 2012; 57: 704-709
393. Sørensen D, Frederiksen K, Groefte T et al. Striving for habitual well-being in noninvasive ventilation: a grounded theory study of chronic obstructive pulmonary disease patients with acute respiratory failure. *J Clin Nurs* 2014; 23: 1726-1735
394. İosifyan M, Schmidt M, Hurbault A et al. "I had the feeling that I was trapped": a bedside qualitative study of cognitive and affective attitudes toward noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Ann Intensive Care* 2019; 9: 134
395. Beckert L, Wiseman R, Pitama S et al. What can we learn from patients to improve their non-invasive ventilation experience? 'It was unpleasant; if I was offered it again, I would do what I was told'. *BMJ Support Palliat Care* 2020; 10: e7
396. Smith TA, Agar M, Jenkins CR et al. Experience of acute noninvasive ventilation-insights from 'Behind the Mask': a qualitative study. *BMJ Support Palliat Care* 2019; 9: e11
397. Nava S, Evangelisti I, Rampulla C et al. Human and financial costs of noninvasive mechanical ventilation in patients affected by COPD and acute respiratory failure. *Chest* 1997; 111: 1631-1638
398. Gorini M, Ginanni R, Villella G et al. Non-invasive negative and positive pressure ventilation in the treatment of acute on chronic respiratory failure. *Intensive Care Med* 2004; 30: 875-881
399. Todisco T, Baglioni S, Eslami A et al. Treatment of acute exacerbations of chronic respiratory failure: integrated use of negative pressure ventilation and noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2004; 125: 2217-2223
400. Corrado A, Ginanni R, Villella G et al. Iron lung versus conventional mechanical ventilation in acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 419-424
401. Girault C, Briel A, Hellot MF et al. Noninvasive mechanical ventilation in clinical practice: a 2-year experience in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 31: 552-559
402. Benhamou D, Girault C, Faure C et al. Nasal mask ventilation in acute respiratory failure. Experience in elderly patients. *Chest* 1992; 102: 912-917

403. Servera E, Pérez M, Marín J et al. Noninvasive nasal mask ventilation beyond the ICU for an exacerbation of chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1995; 108: 1572-1576
404. Kerl J, Höhn E, Köhler D et al. Spontaneous-timed versus controlled noninvasive ventilation in chronic hypercapnia - a crossover trial. *Med Devices* 2019; 12: 173-181
405. Dellweg D, Schonhofer B, Haidl P et al. Short-term effect of controlled instead of assisted noninvasive ventilation in chronic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2007; 52: 1734-1740
406. Dellweg D, Barchfeld T, Klauke M et al. Respiratory muscle unloading during auto-adaptive non-invasive ventilation. *Respir Med* 2009; 103: 1706-1712
407. Fernández-Vivas M, Caturla-Such J, González de la Rosa J et al. Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1126-1133
408. Rusterholtz T, Bollaert PE, Feissel M et al. Continuous positive airway pressure vs. proportional assist ventilation for noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2008; 34: 840-846
409. Zhang J, Luo Q, Chen R. Patient-Ventilator Interaction With Noninvasive Proportional Assist Ventilation in Subjects With COPD. *Respir Care* 2020; 65: 45-52
410. Piquilloud L, Tassaux D, Bialais E et al. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1624-1631
411. Bertrand PM, Futier E, Coisel Y et al. Neurally adjusted ventilatory assist vs pressure support ventilation for noninvasive ventilation during acute respiratory failure: a crossover physiologic study. *Chest* 2013; 143: 30-36
412. Schmidt M, Dres M, Raux M et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction during postextubation prophylactic noninvasive ventilation. *Crit Care Med* 2012; 40: 1738-1744
413. de la Oliva P, Schüffelmann C, Gómez-Zamora A et al. Asynchrony, neural drive, ventilatory variability and COMFORT: NAVA versus pressure support in pediatric patients. A non-randomized cross-over trial. *Intensive Care Med* 2012; 38: 838-846
414. Hamisch LO, Olgemoeller U, Mann J et al. Noninvasive Neurally Adjusted Ventilator Assist Ventilation in the Postoperative Period Produces Better Patient-Ventilator Synchrony but Not Comfort. *Pulm Med* 2020; 2020: 4705042
415. Oppersma E, Doorduyn J, Roesthuis LH et al. Patient-Ventilator Interaction During Noninvasive Ventilation in Subjects With Exacerbation of COPD: Effect of Support Level and Ventilator Mode. *Respir Care* 2020; 65: 1315-1322
416. Prasad KT, Gandra RR, Dhooria S et al. Comparing Noninvasive Ventilation Delivered Using Neurally-Adjusted Ventilatory Assist or Pressure Support in Acute Respiratory Failure. *Respir Care* 2021; 66: 213-220
417. Tajamul S, Hadda V, Madan K et al. Neurally-Adjusted Ventilatory Assist Versus Noninvasive Pressure Support Ventilation in COPD Exacerbation: The NAVA-NICE Trial. *Respir Care* 2020; 65: 53-61
418. Chen C, Wen T, Liao W. Neurally adjusted ventilatory assist versus pressure support ventilation in patient-ventilator interaction and clinical outcomes: a meta-analysis of clinical trials. *Ann Transl Med* 2019; 7: 382
419. Piquilloud L, Tassaux D, Bialais E et al. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1624-1631

420. Bertrand PM, Futier E, Coisel Y et al. Neurally adjusted ventilatory assist vs pressure support ventilation for noninvasive ventilation during acute respiratory failure: a crossover physiologic study. *Chest* 2013; 143: 30-36
421. Hansen KK, Jensen HI, Andersen TS et al. Intubation rate, duration of noninvasive ventilation and mortality after noninvasive neurally adjusted ventilatory assist (NIV-NAVA). *Acta Anaesthesiol Scand* 2020; 64: 309-318
422. Jünger C, Reimann M, Krabbe L et al. Non-invasive ventilation with pursed lips breathing mode for patients with COPD and hypercapnic respiratory failure: A retrospective analysis. *PloS one* 2020; 15: e0238619
423. Lütghen M, Rüller S, Herzmann C. Characteristics of the deventilation syndrome in COPD patients treated with non-invasive ventilation: an explorative study. *Respir Res* 2022; 23: 13
424. Winkler J, Hagert-Winkler A, Wirtz H et al. [Modern impulse oscillometry in the spectrum of pulmonary function testing methods]. *Pneumologie* 2009; 63: 461-469
425. McNulty W, Usmani O. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J* 2014; 1
426. Dellacà RL, Santus P, Aliverti A et al. Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *Eur Respir J* 2004; 23: 232-240
427. Burki NK, Mani RK, Herth FJF et al. A novel extracorporeal CO<sub>2</sub> removal system: results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. *Chest* 2013; 143: 678-686
428. Patemoster G, Bertini P, Belletti A et al. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Awake Non-Intubated Patients With COVID-19 ARDS at High Risk for Barotrauma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022; 36: 2975-2982
429. Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C et al. Extracorporeal Co<sub>2</sub> removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control. *Crit Care Med* 2015; 43: 120-127
430. Braune S, Sieweke A, Brettner F et al. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1437-1444
431. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 763-768
432. Tonetti T, Pisani L, Cavalli I et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for treatment of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease (ORION): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2021; 22: 718
433. Vignaux L, Tassaux D, Carreaux G et al. Performance of noninvasive ventilation algorithms on ICU ventilators during pressure support: a clinical study. *Intensive Care Med* 2010; 36: 2053-2059
434. Girault C, Briel A, Benichou J et al. Interface strategy during noninvasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2009; 37: 124-131
435. Dellweg D, Hochrainer D, Klauke M et al. Determinants of skin contact pressure formation during non-invasive ventilation. *J Biomech* 2010; 43: 652-657
436. Antonelli M, Conti G, Pelosi P et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet-a pilot controlled trial. *Crit Care Med* 2002; 30: 602-608
437. Gruson D, Hilbert G, Portel L et al. Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplant recipients. *Eur Respir J* 1999; 13: 883-887
438. Rabitsch W, Schellongowski P, Köstler W et al. Efficacy and tolerability of non-invasive ventilation delivered via a newly developed helmet in immunosuppressed patients with acute respiratory failure. *Wien KlinWochensh* 2003; 115: 590-594

439. Principi T, Pantanetti S, Catani F et al. Noninvasive continuous positive airway pressure delivered by helmet in hematological malignancy patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2004; 30: 147-150
440. Conti G, Cavaliere F, Costa R et al. Noninvasive positive-pressure ventilation with different interfaces in patients with respiratory failure after abdominal surgery: a matched-control study. *Respir Care* 2007; 52: 1463-1471
441. Adi O, Via G, Salleh SH et al. Randomized clinical trial comparing helmet continuous positive airway pressure (hCPAP) to facemask continuous positive airway pressure (fCPAP) for the treatment of acute respiratory failure in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2021; 49: 385-392
442. Anonymous. Critically appraised topic: Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs. face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care Soc* 2017; 18: 326-328
443. Longhini F, Bruni A, Garofalo E et al. Helmet continuous positive airway pressure and prone positioning: A proposal for an early management of COVID-19 patients. *Pulmonology* 2020; 26: 186-191
444. Ing RJ, Bills C, Merritt G et al. Role of Helmet-Delivered Noninvasive Pressure Support Ventilation in COVID-19 Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020; 34: 2575-2579
445. Aliberti S, Radovanovic D, Billi F et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001935
446. Rali AS, Howard C, Miller R et al. Helmet CPAP revisited in COVID-19 pneumonia: A case series. *Can J Respir Ther* 2020; 56: 32-34
447. Alharthy A, Faqih F, Noor A et al. Helmet Continuous Positive Airway Pressure in the Treatment of COVID-19 Patients with Acute Respiratory Failure could be an Effective Strategy: A Feasibility Study. *J Epidemiol Glob Health* 2020; 10: 201-203
448. Duca A, Memaj I, Zanardi F et al. Severity of respiratory failure and outcome of patients needing a ventilatory support in the Emergency Department during Italian novel coronavirus SARS-CoV2 outbreak: Preliminary data on the role of Helmet CPAP and Non-Invasive Positive Pressure Ventilation. *EClinicalMedicine* 2020; 24: 100419
449. Paternoster G, Sartini C, Pennacchio E et al. Awake pronation with helmet continuous positive airway pressure for COVID-19 acute respiratory distress syndrome patients outside the ICU: A case series. *Med Intensiva* 2020; 46: 65-71
450. Bellani G, Grasselli G, Cecconi M et al. Noninvasive Ventilatory Support of Patients with COVID-19 outside the Intensive Care Units (WARd-COVID). *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 1020-1026
451. Saxena A, Nazir N, Pandey R et al. Comparison of Effect of Non-invasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask in Patients with COVID-19 Infection: A Randomized Control Study. *Indian J Crit Care Med* 2022; 26: 282-287
452. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1731-1743
453. Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Anesthesiology* 2004; 100: 16-24
454. Chiumello D, Pelosi P, Carlesso E et al. Noninvasive positive pressure ventilation delivered by helmet vs. standard face mask. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1671-1679
455. Racca F, Appendini L, Gregoretti C et al. Effectiveness of mask and helmet interfaces to deliver noninvasive ventilation in a human model of resistive breathing. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1262-1271
456. Navalesi P, Costa R, Ceriana P et al. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients: helmet versus facial mask. *Intensive Care Med* 2007; 33: 74-81

457. Moerer O, Fischer S, Hartelt M et al. Influence of two different interfaces for noninvasive ventilation compared to invasive ventilation on the mechanical properties and performance of a respiratory system: a lung model study. *Chest* 2006; 129: 1424-1431
458. Patroniti N, Saini M, Zanella A et al. Danger of helmet continuous positive airway pressure during failure of fresh gas source supply. *Intensive Care Med* 2007; 33: 153-157
459. Becker HF, Schönhofer B, Vogelmeier C. [Intermediate care units and noninvasive ventilation]. *Med Klin* 2006; 101: 334-339
460. Corrado A, Roussos C, Ambrosino N et al. Respiratory intermediate care units: a European survey. *Eur Respir J* 2002; 20: 1343-1350
461. Leger P, Laier-Groeneveld G. Infrastructure, funding and follow-up in a programme of noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2002; 20: 1573-1578
462. Schönhofer B. Respiratory high-dependency units in Germany. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 448-451
463. Schönhofer B, Wagner TOF. [Location of mechanical ventilation in the specialized centre--intensive care unit, respiratory intermediate care unit and the specialized normal ward]. *Pneumologie* 2006; 60: 376-382
464. Bingold, TM, Bickenbach J, Coburn M et al. Modulares Zertifikat Intensivmedizin der DGAI. *Anästh Intensivmed* 2014; 55: 316-329
465. Cullen JP, Meehan C, O'Grady M et al. The implementation of a nurse-provided, ward-based bilevel non-invasive ventilation service. *Ir Med J* 2005; 98: 80-83
466. Barchfeld T, Schönhofer B, Wenzel M et al. [Work of breathing in differentiation of various forms of sleep-related breathing disorders]. *Pneumologie* 1997; 51: 931-935
467. Pankow W, Podszus T, Gutheil T et al. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure in obesity. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1236-1243
468. Vignaux L, Vargas F, Roeseler J et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 840-846
469. Longhini F, Colombo D, Pisani L et al. Efficacy of ventilator waveform observation for detection of patient-ventilator asynchrony during NIV: a multicentre study. *ERJ Open Res* 2017; 3: 00075-2017
470. Di Marco F, Centanni S, Bellone A et al. Optimization of ventilator setting by flow and pressure waveforms analysis during noninvasive ventilation for acute exacerbations of COPD: a multicentric randomized controlled trial. *Crit Care* 2011; 15: R283
471. Hansen M, Poulsen MR, Bendixen DK et al. Incidence of sinusitis in patients with nasotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1988; 61: 231-232
472. American Thoracic Society, European Respiratory Society, European Society of Intensive Care Medicine et al. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 283-291
473. Oddo M, Feihl F, Schaller MD et al. Management of mechanical ventilation in acute severe asthma: practical aspects. *Intensive Care Med* 2006; 32: 501-510
474. Han B, Yue L, Tian M et al. High flow nasal cannula (HFNC) vs. non-invasive ventilation in OHS with severe pneumonia patients: A prospective study. *ERJ Open Res* 2021; 53
475. Mesquida J, Kim HK, Pinsky MR. Effect of tidal volume, intrathoracic pressure, and cardiac contractility on variations in pulse pressure, stroke volume, and intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1672-1679
476. Conti G, Arcangeli A, Antonelli M et al. Sedation with sufentanil in patients receiving pressure support ventilation has no effects on respiration: a pilot study. *Can J Anaesth* 2004; 51: 494-499

477. Constantin JM, Schneider E, Cayot-Constantin S et al. Remifentanyl-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 82-87
478. Anonymous. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020). <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-012>
479. Branson RD, Gentile MA. Is humidification always necessary during noninvasive ventilation in the hospital? *Respir Care* 2010; 55: 209-216
480. Tuggey JM, Delmastro M, Elliott MW. The effect of mouth leak and humidification during nasal non-invasive ventilation. *Respir Med* 2007; 101: 1874-1879
481. Wenzel M, Wenzel G, Klauke M et al. [Characteristics of several humidifiers for CPAP-therapy, invasive and non-invasive ventilation and oxygen therapy under standardised climatic conditions in a climatic chamber]. *Pneumologie* 2008; 62: 324-329
482. Boyer A, Vargas F, Hilbert G et al. Small dead space heat and moisture exchangers do not impede gas exchange during noninvasive ventilation: a comparison with a heated humidifier. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1348-1354
483. Gesellschaft für Aerosolforschung Ga: zum Verständnis der Rolle von Aerosolpartikeln beim SARS-CoV-2 Infektionsgeschehen Positionspapier der Gesellschaft für Aerosolforschung Gesellschaft für Aerosolforschung. Association for Aerosol Research. 2022; [www.info.gaef.de](http://www.info.gaef.de)
484. Schwarz K, Biller H, Windt H et al. Characterization of exhaled particles from the healthy human lung-- a systematic analysis in relation to pulmonary function variables. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23: 371-379
485. Papineni RS, Rosenthal FS. The size distribution of droplets in the exhaled breath of healthy human subjects. *J Aerosol Med* 1997; 10: 105-116
486. Scheuch G. Breathing Is Enough: For the Spread of Influenza Virus and SARS-CoV-2 by Breathing Only. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2020; 33: 230-234
487. Pöhlker ML, Krüger OO, Förster J-D et al. Respiratory aerosols and droplets in the transmission of infectious diseases. 2021; Available from: <https://arxiv.org/abs/2103.01188v4>
488. Köhler D FW: Inhalationstherapie. München: Arcis Verlag; 2000
489. Dellweg D, Kerl J, Gena AW et al. Exhalation Spreading During Nasal High-Flow Therapy at Different Flow Rates. *Crit Care Med* 2021; 49: e693-e700
490. Echernach M, Gantner S, Peters G et al. Impulse Dispersion of Aerosols during Singing and Speaking: A Potential COVID-19 Transmission Pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1584-1587
491. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 323: 1837-1838
492. Anderson PJ, Wilson JD, Hiller FC. Particle size distribution of mainstream tobacco and marijuana smoke. Analysis using the electrical aerosol analyzer. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 202-205
493. Outdoor transmission accounts for 0.1% of State's Covid-19 cases. Available from: <https://www.irishtimes.com/news/ireland/irish-news/outdoor-transmission-accounts-for-0-1-of-state-s-covid-19-cases-1.4529036>
494. Qian H, Miao T, Liu L et al. Indoor transmission of SARS-CoV-2. *Indoor air* 2021; 31: 639-645
495. Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1198-1202
496. Li J, Fink JB, Elshafei AA et al. Placing a mask on COVID-19 patients during high-flow nasal cannula therapy reduces aerosol particle dispersion. *ERJ Open Res* 2021; 7: ERJ Open Res
497. Simonds AK, Hanak A, Chatwin M et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for

- management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess* 2010; 14: 131-172
498. Dellweg D, Lepper PM, Nowak D et al. [Position Paper of the German Respiratory Society (DGP) on the Impact of Community Masks on Self-Protection and Protection of Others in Regard to Aerogen Transmitted Diseases]. *Pneumologie* 2020; 74: 331-336
  499. Yañez LJ, Yunge M, Emilfork M et al. A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 484–489.
  500. Basnet S, Mander G, Andoh J et al. Safety, efficacy, and tolerability of early initiation of noninvasive positive pressure ventilation in pediatric patients admitted with status asthmaticus: a pilot study. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: 393–398
  501. Peters MJ, Agbeko R, Davis P et al. Randomized Study of Early Continuous Positive Airways Pressure in Acute Respiratory Failure in Children With Impaired Immunity (SCARF) ISRCTN82853500. *Pediatr Crit Care Med* 2018;19: 939–948
  502. Jalil Y, Damiani F, Astudillo C et al. Impact of a Noninvasive Ventilation Protocol in Hospitalized Children With Acute Respiratory Failure. *Respir Care* 2017; 62: 1533–1539
  503. Smith A, Kelly DP, Hurlbut J et al. Initiation of Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure in a Pediatric Intermediate Care Unit. *Hosp Pediatr* 2019; 9: 538-544
  504. Schlosser KR, Fiore GA, Smallwood CD et al. Noninvasive Ventilation Is Interrupted Frequently and Mostly Used at Night in the Pediatric Intensive Care Unit. *Respir Care* 2020; 65: 341-346
  505. Vitaliti G, Vitaliti MC, Finocchiaro MC et al. Randomized Comparison of Helmet CPAP Versus High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Pediatric Respiratory Distress. *Respir Care* 2017; 62: 1036-1042
  506. Abdel-Ghaffar HS, Youseff HA, Abdelal FA et al. Post-extubation continuous positive airway pressure improves oxygenation after pediatric laparoscopic surgery: A randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2019; 63: 620-629
  507. Tume LN, Eveleens RD, Mayordomo-Colunga J et al. Enteral Feeding of Children on Noninvasive Respiratory Support: A Four-Center European Study. *Pediatr Crit Care Med* 2021; 22: e192-202
  508. Piastra M, Picconi E, Morena TC et al. Weaning of Children With Burn Injury by Noninvasive Ventilation: A Clinical Experience. *J Burn Care Res* 2019; 40: 689-695
  509. Thill PJ, McGuire JK, Baden HP et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 337-342
  510. Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP et al. Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 45-47
  511. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox versus air oxygen in infants with acute bronchiolitis: a crossover study. *Pediatrics* 2008; 121: e1190-1195
  512. Chidini G, De Luca D, Conti G et al. Early Noninvasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist Versus Noninvasive Flow-Triggered Pressure Support Ventilation in Pediatric Acute Respiratory Failure: A Physiologic Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17: e487-495
  513. Bernet V, Hug MI, Frey B. Predictive factors for the success of noninvasive mask ventilation in infants and children with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 660-664
  514. Padman R, Lawless ST, Kettrick RG. Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in pediatric practice. *Crit Care Med* 1998; 26: 169–173
  515. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C et al. Helmet-delivered continuous positive airway pressure with heliox in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2010; 99: 308-311
  516. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C et al. Non-invasive ventilation in pediatric status asthmaticus: a prospective observational study. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 949-955

517. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C et al. Predictive factors of non invasive ventilation failure in critically ill children: a prospective epidemiological study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 527-536
518. Muñoz-Bonet JI, Flor-Macián EM, Brines J et al. Predictive factors for the outcome of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 675-680
519. Muñoz-Bonet JI, Flor-Macián EM, Roselló PM et al. Noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure by means of a conventional volumetric ventilator. *World J Pediatr* 2010; 6: 323-330
520. Essouri S, Durand P, Chevret L et al. Physiological effects of noninvasive positive ventilation during acute moderate hypercapnic respiratory insufficiency in children. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2248-2255
521. Lum LCS, Abdel-Latif ME, de Bruyne JA et al. Noninvasive ventilation in a tertiary pediatric intensive care unit in a middle-income country. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: e7-13
522. Javouhey E, Barats A, Richard N et al. Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1608-1614
523. Stucki P, Perez M-H, Scalfaro P et al. Feasibility of non-invasive pressure support ventilation in infants with respiratory failure after extubation: a pilot study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1623-1627
524. Champion A, Huvenne H, Leteurtre S et al. [Non-invasive ventilation in infants with severe infection presumably due to respiratory syncytial virus: feasibility and failure criteria]. *Arch Pediatr* 2006; 13: 1404-1409
525. Cambonie G, Milési C, Jaber S et al. Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1865-1872
526. Yaman A, Kendirli T, Ödek Ç et al. Efficacy of noninvasive mechanical ventilation in prevention of intubation and reintubation in the pediatric intensive care unit. *J Crit Care* 2016; 32: 175-181
527. Grande RAA, Fernandes GA, Andrade DP et al. Noninvasive ventilation in a pediatric ICU: factors associated with failure. *J Bras Pneumol* 2020; 46: e20180053
528. Zeng JS, Qian SY, Wong JJ et al. Non-Invasive Ventilation in Children with Paediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Acad Med Singap* 2019; 48: 224-232
529. Archangelidi O, Carr SB, Simmonds NJ et al. Non-invasive ventilation and clinical outcomes in cystic fibrosis: Findings from the UK CF registry. *J Cyst Fibros* 2019; 18: 665-670
530. Caglar B, Serin S, Yilmaz G et al. The Impact of Treatment with Continuous Positive Airway Pressure on Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Prehosp Disaster Med* 2019; 34: 588-591
531. Morris JV, Ramnarayan P, Parslow RC et al. Outcomes for Children Receiving Noninvasive Ventilation as the First-Line Mode of Mechanical Ventilation at Intensive Care Admission: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Crit Care Med* 2017; 45: 1045-1053
532. Smith A, França UL, McManus ML. Trends in the Use of Noninvasive and Invasive Ventilation for Severe Asthma. *Pediatrics* 2020; 146: e20200534
533. Clayton JA, McKee B, Slain KN et al. Outcomes of Children With Bronchiolitis Treated With High-Flow Nasal Cannula or Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20: 128-135
534. Delacroix E, Millet A, Pin I et al. Use of bilevel positive pressure ventilation in patients with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 3134-3138
535. Emeriaud G, Napolitano N, Polikoff L et al. Impact of Failure of Noninvasive Ventilation on the Safety of Pediatric Tracheal Intubation. *Crit Care Med* 2020; 48: 1503-1512
536. Crulli B, Loron G, Nishisaki A et al. Safety of paediatric tracheal intubation after non-invasive ventilation failure. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 165-172

537. Romans RA, Schwartz SM, Costello JM et al. Epidemiology of Noninvasive Ventilation in Pediatric Cardiac ICUs. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: 949-957
538. Fernández Lafever S, Toledo B, Leiva M et al. Non-invasive mechanical ventilation after heart surgery in children. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 167
539. Rolim DS, Galas FRB, Faria LS, Amorim EF et al. Use of Noninvasive Ventilation in Respiratory Failure After Extubation During Postoperative Care in Pediatrics. *Pediatr Cardiol* 2020; 41: 729-735
540. Essouri S, Chevret L, Durand P et al. Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 329-334
541. Chin K, Uemoto S, Takahashi K et al. Noninvasive ventilation for pediatric patients including those under 1-year-old undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 188-195
542. Hertzog JH, Costarino AT. Nasal mask positive pressure ventilation in paediatric patients with type II respiratory failure. *Paediatr Anaesth* 1996; 6: 219-224
543. Fortenberry JD, Del Toro J, Jefferson LS et al. Management of pediatric acute hypoxemic respiratory insufficiency with bilevel positive pressure (BiPAP) nasal mask ventilation. *Chest* 1995; 108: 1059-1064
544. Wazeka AN, DiMaio MF, Boachie-Adjei O. Outcome of pediatric patients with severe restrictive lung disease following reconstructive spine surgery. *Spine* 2004; 29: 528-534
545. Rosen GM, Muckle RP, Mahowald MW et al. Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated? *Pediatrics* 1994; 93: 784-788
546. Rimensberger PC. Noninvasive pressure support ventilation for acute respiratory failure in children. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 1880-1886
547. Dohna-Schwake C, Stehling F, Tschiedel E et al. Non-invasive ventilation on a pediatric intensive care unit: feasibility, efficacy, and predictors of success. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1114-1120
548. Pancera CF, Hayashi M, Fregnani JH et al. Noninvasive ventilation in immunocompromised pediatric patients: eight years of experience in a pediatric oncology intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 533-538
549. Joshi G, Tobias JD. A five-year experience with the use of BiPAP in a pediatric intensive care unit population. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 38-43
550. Schiller O, Schonfeld T, Yaniv I et al. Bi-level positive airway pressure ventilation in pediatric oncology patients with acute respiratory failure. *J Intensive Care Med* 2009; 24: 383-388
551. Padman R, Henry M. The use of bilevel positive airway pressure for the treatment of acute chest syndrome of sickle cell disease. *Del Med J* 2004; 76: 199-203
552. Beers SL, Abramo TJ, Bracken A et al. Bilevel positive airway pressure in the treatment of status asthmaticus in pediatrics. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 6-9
553. Carroll CL, Schramm CM. Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of status asthmaticus in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 454-459
554. Larrar S, Essouri S, Durand P et al. [Effects of nasal continuous positive airway pressure ventilation in infants with severe acute bronchiolitis]. *Arch Pediatr* 2006; 13: 1397-1403
555. Rowan CM, Gertz SJ, McArthur J et al. Invasive Mechanical Ventilation and Mortality in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17: 294-302
556. Toni F, Cambra Lasaosa FJ et al. Comparison in the Management of Respiratory Failure due to Bronchiolitis in a Pediatric ICU Between 2010 and 2016. *Respir Care* 2019; 64: 1270-1278
557. Mecklin M, Heikkilä P, Korppi M. The change in management of bronchiolitis in the intensive care unit between 2000 and 2015. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 1131-1137

558. Habra B, Janahi IA, Dauleh H et al. A comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in the management of infants and young children with acute bronchiolitis in the PICU. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 455-461
559. Oakley E, Chong V, Borland M et al. Intensive care unit admissions and ventilation support in infants with bronchiolitis. *Emerg Med Australas* 2017; 29: 421-428
560. Lee JW, Won YH, Kim DH et al. Pulmonary rehabilitation to decrease perioperative risks of spinal fusion for patients with neuromuscular scoliosis and low vital capacity. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016; 52: 28-35
561. Buzi A, Coblens OM, MacGillivray M et al. The Use of Noninvasive Positive Pressure Ventilation following Pediatric Tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 157: 297-301
562. Şık N, Şenol HB, Öztürk A et al. A reappraisal of childhood drowning in a pediatric emergency department. *Am J Emerg Med* 2021; 41: 90-95
563. Piastra M, Pizza A, Gaddi S et al. Dexmedetomidine is effective and safe during NIV in infants and young children with acute respiratory failure. *BMC Pediatr* 2018; 18: 282
564. Piastra M, De Luca D, Pietrini D et al. Noninvasive pressure-support ventilation in immunocompromised children with ARDS: a feasibility study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1420-1427
565. Chidini G, Calderini E, Cesana BM et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in acute respiratory failure: helmet versus facial mask. *Pediatrics* 2010; 126: e330-336
566. Farias JA, Fernández A, Monteverde E et al. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1015-1022
567. Milési C, Essouri S, Pouyau R et al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med* 2017; 43: 209-216
568. Fortenberry JD. Noninvasive ventilation in children with respiratory failure. *Crit Care Med* 1998; 26: 2095-2096
569. Essouri S, Durand P, Chevret L et al. Optimal level of nasal continuous positive airway pressure in severe viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2011; 37: 2002-2007
570. Fauroux B, Pigeot J, Polkey MI et al. Chronic stridor caused by laryngomalacia in children: work of breathing and effects of noninvasive ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1874-1878
571. Santschi M, Jouvet P, Leclerc F et al. Acute lung injury in children: therapeutic practice and feasibility of international clinical trials. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 681-689
572. Wolfler A, Calderini E, Iannella E et al. Evolution of Noninvasive Mechanical Ventilation Use: A Cohort Study Among Italian PICUs. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 418-427
573. Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017; 43: 1764-1780
574. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 428-439
575. de Castro REV, Medeiros DNM, Prata-Barbosa A et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21: 924-925
576. Fuchs H, Schoss J, Mendler MR et al. The Cause of Acute Respiratory Failure Predicts the Outcome of Noninvasive Ventilation in Immunocompromised Children. *Klin Padiatr* 2015; 227: 322-328

577. Frat JP, Ricard JD, Quenot JP et al. Non-invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy with apnoeic oxygenation for preoxygenation before intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 303-312
578. Thille AW, Contou D, Fragnoli C et al. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Crit Care* 2013; 17: R269
579. Lal SN, Kaur J, Anthwal P et al. Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Bronchiolitis: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr* 2018; 55: 27-30
580. Sarkar M, Sinha R, Roychowdhury S et al. Comparative Study between Noninvasive Continuous Positive Airway Pressure and Hot Humidified High-flow Nasal Cannulae as a Mode of Respiratory Support in Infants with Acute Bronchiolitis in Pediatric Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *Indian J Crit Care Med* 2018; 22: 85-90
581. Milési C, Matecki S, Jaber S et al. 6 cmH<sub>2</sub>O continuous positive airway pressure versus conventional oxygen therapy in severe viral bronchiolitis: a randomized trial. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 45-51
582. Vahlkvist S, Jürgensen L, la Cour A et al. High flow nasal cannula and continuous positive airway pressure therapy in treatment of viral bronchiolitis: a randomized clinical trial. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 513-518
583. Usala C, Wilson P. Noninvasive ventilation use in pediatric status asthmaticus. *J Asthma* 2021; 1-5
584. Akingbola OA, Simakajomboon N, Hadley Jr EF et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in pediatric status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3: 181-184
585. Carroll CL, Bhandari A, Zucker AR et al. Childhood obesity increases duration of therapy during severe asthma exacerbations. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 527-531
586. Russi BW, Lew A, McKinley SD et al. High-flow nasal cannula and bilevel positive airway pressure for pediatric status asthmaticus: a single center, retrospective descriptive and comparative cohort study. *J Asthma* 2021; 1-13
587. Williams AM, Abramo TJ, Shah MV et al. Safety and clinical findings of BiPAP utilization in children 20 kg or less for asthma exacerbations. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1338-1343
588. Henderson MB, Schunk JE, Henderson JL et al. An Assessment of Asthma Therapy in the Pediatric ICU. *Hosp Pediatr* 2018; 8: 361-367
589. Korang SK, Feinberg J, Wetterslev J et al. Non-invasive positive pressure ventilation for acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD012067
590. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 158-164
591. Tobias JD. Noninvasive ventilation using bilevel positive airway pressure to treat impending respiratory failure in the postanesthesia care unit. *J Clin Anesth* 2000; 12: 409-412
592. Fauroux B, Louis B, Hart N et al. The effect of back-up rate during non-invasive ventilation in young patients with cystic fibrosis. *Intensive Care Med* 2004; 30: 673-681
593. Loukou I, Moustaki M, Douros K. The Current Practice of Noninvasive Ventilation in Patients With Cystic Fibrosis. *Respir Care* 2021; 66: 1330-1336
594. Dwyer TJ, Robbins L, Kelly P et al. Non-invasive ventilation used as an adjunct to airway clearance treatments improves lung function during an acute exacerbation of cystic fibrosis: a randomised trial. *J Physiother* 2015; 61: 142-147
595. Stanford G, Parrott H, Bilton D et al. Randomised cross-over trial evaluating the short-term effects of non-invasive ventilation as an adjunct to airway clearance techniques in adults with cystic fibrosis. *BMJ Open Respir Res* 2019; 6: e000399

596. Fauroux B, Burgel PR, Boelle PY et al. Practice of noninvasive ventilation for cystic fibrosis: a nationwide survey in France. *Respir Care* 2008; 53: 1482-1489
597. Madden BP, Kariyawasam H, Siddiqi AJ et al. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 2002; 19: 310-313
598. Al-Iede MM, Al-Zayadneh E, Bridge C et al. Risk factors for postoperative pulmonary complications in children with severely compromised pulmonary function secondary to severe scoliosis. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 2782-2790
599. Essouri S, Nicot F, Clément A et al. Noninvasive positive pressure ventilation in infants with upper airway obstruction: comparison of continuous and bilevel positive pressure. *Intensive Care Med* 2005; 31: 574-580
600. Piastra M, Antonelli M, Chiaretti A et al. Treatment of acute respiratory failure by helmet-delivered non-invasive pressure support ventilation in children with acute leukemia: a pilot study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 472-476
601. Milési C, Ferragu F, Jaber S et al. Continuous positive airway pressure ventilation with helmet in infants under 1 year. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1592-1596

**Versionsnummer: 3.3**

**Erstveröffentlichung: 05/2008**

**Überarbeitung von: 12/2022**

**Nächste Überprüfung geplant: 12/2027**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online