

Adam Ognà, Guido Domenighetti

Unità di Terapia Intensiva,
Ospedale Regionale di Locarno,
Locarno

Die nichtinvasive Beatmung als Therapie der akut respiratorischen Insuffizienz

Summary

Noninvasive ventilation in acute respiratory failure

Over the past few years, noninvasive ventilation (NIV) with only PEEP (CPAP) or pressure support with PEEP has been increasingly applied during various episodes of acute respiratory failure. This led to a relevant number of published clinical studies dealing with the application of this technique in the different varieties of an acute respiratory insufficiency, particularly in patients with an acute exacerbation of COPD and in those presenting with an acute cardiogenic pulmonary oedema. Strongly supported through pathophysiological, clinical and epidemiological data, NIV is currently considered an evidence-based applied treatment in both conditions.

Considering the encouraging consequences on the decline of hospital-acquired infections (ventilator-associated pneumonia) through the reduction of intubation rate and the potential positive effects on lung tissue recruitment, NIV has become an attractive option in other acute respiratory failures like severe diffuse pneumonia, ALI (acute lung injury) or even ARDS. However, in spite of recent promising results, the application of noninvasive pressure support ventilation in patients with severe hypoxaemic non-hypercapnic acute respiratory failure still remains controversial and potentially predictive of a high failure rate predominantly in patients with a coexisting bacteraemia associated with distant organ dysfunction.

Key words: noninvasive ventilation; CPAP; pressure support ventilation; acute respiratory failure

Zusammenfassung

Die nichtinvasive Beatmung (NIB) mit alleinigem PEEP (CPAP) oder mit Druckunterstüt-

zung mit PEEP ist in den letzten Jahren vermehrt in Situationen einer akuten respiratorischen Insuffizienz eingesetzt worden. Dies zeigt sich auch in den zunehmenden Publikationen bezüglich Anwendung und Indikationen der NIB. Das akute kardiogene Lungenödem und die Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung sind, aufgrund epidemiologischer und pathophysiologischer Studien, «evidenzbasierte» anerkannte Indikationen für eine NIB.

Da die NIB mit einer Reduktion der nosokomialen Infektionen einhergeht, vor allem durch eine Abnahme der Pneumonieraten, ist diese Behandlungsoption auch für andere klinische Situationen mit akuter respiratorischer Insuffizienz attraktiver geworden. Die bis anhin erhobenen Daten sind aber bei gewissen Krankheitsbildern ungenügend, um den routinemässigen Einsatz dieser Behandlungsoption bei allen Patienten zu unterstützen.

Ziel dieses Artikels ist es, auf die Argumente zugunsten der nichtinvasiven Beatmung in den verschiedenen Situationen einzugehen.

Schlüsselwörter: nichtinvasive Beatmung; CPAP; druckunterstützte Beatmung; akute respiratorische Insuffizienz; Entwöhnung

Einleitung

Unter nichtinvasiver Beatmung (NIB) mit CPAP und Druckunterstützung mit PEEP versteht man eine mechanische Beatmung, die als Interface zwischen Ventilator und Patient eine Reihe von Vorrichtungen verwendet, welche es erlauben, eine endotracheale Intubation zu vermeiden. Als Schnittstellen zum

Korrespondenz:

PD Dr. med. Guido Domenighetti

Unità di Terapia Intensiva

Ospedale Regionale

CH-6600 Locarno

E-Mail: guido.domenighetti@eoc.ch

Es besteht kein conflict of interest.

Patienten werden Gesichtsmasken, Nasenmasken und Hauben verwendet [1].

Die NIB war zuerst als Heimbehandlung in einer Reihe von Situationen mit chronischer respiratorischer Insuffizienz weit verbreitet. Diese Beatmungsmethode wird gemäss den verfügbaren Daten heute noch zu wenig in einer Akutsituation angewendet. Eine Überwachungsstudie, die von Esteban et al. [2] im Jahre 2000 publiziert wurde, hat einen Prozentsatz der nichtinvasiven Beatmung am analysierten Tag («one-day survey») von 1% aller mechanisch beatmeten Patienten gezeigt; die Studie wurde in den Intensivpflege-Stationen (IPS) in den USA, Südamerika, Portugal und Spanien durchgeführt. Eine weitere Studie von Carlucci et al. [3], die im nachfolgenden Jahr publiziert wurde und 689 Patienten einer französischen IPS analysiert hat, zeigte einen deutlich höheren Prozentsatz, mit einem Einsatz der NIB bei 16% aller künstlich beatmeten Patienten, wobei bei Patienten mit hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz und mit kardiogenem Lungenödem diese Beatmungsmethode im Vergleich zu anderen Patientengruppen vermehrt eingesetzt wurde (Einsatz bei 50% der Patienten mit hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz).

In den letzten Jahren hat der Anwendung der NIB in der Akutsituation zugenommen, was dazu geführt hat, dass sich kürzlich mehrere Autoren mit der Verwendung der NIB bei verschiedenen Indikationen auseinandergesetzt haben.

Zwei Kriterien sprechen für die NIB im Vergleich zur Intubation: solide pathophysiologische Grundlage der Wirkungsmechanismen und dokumentierte Wirksamkeit der Methode.

Im Vergleich zur invasiven Beatmung (endotrachealer Tubus) führt die NIB zu einer Reduktion von nosokomialen Infektionen, vor allem was die «ventilator associated pneumonia» (VAP) betrifft, mit Wirkung auf einen Rückgang der Mortalität [4]. Andere positive Argumente sind ein reduzierter Bedarf an Sedation im Vergleich zu intubierten Patienten, und die Verkürzung der Aufenthaltsdauer auf der IPS.

Neben den besprochenen Vorteilen hat die nichtinvasive Beatmung auch Nachteile im Vergleich zur konventionellen Beatmung durch Intubation, vor allem in bezug auf den fehlenden Schutz der Luftwege, was voraussetzt, dass der Patient wach und kooperativ sein muss. Daraus kann man die meisten Kontraindikationen zur nichtinvasiven Beatmung ableiten (Tab. 1).

In diesem Beitrag werden wir vertieft auf die Vorteile der NIB für die wichtigsten Krankheitsbilder eingehen.

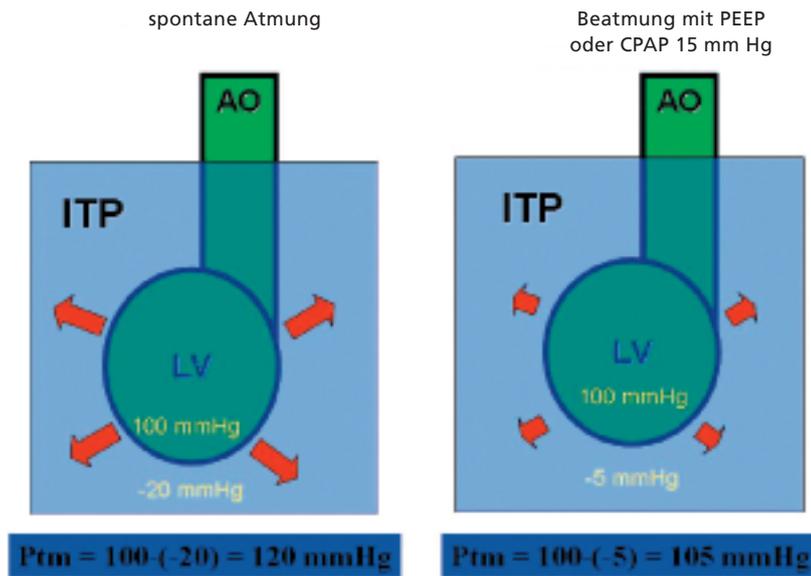
Das akute kardiogene Lungenödem

Die pathophysiologische Erklärung der Wirksamkeit der Applikation eines positiven Beatmungsdruckes beim Patienten mit akutem kardiogenem Lungenödem beruht auf verschiedenen Faktoren: einerseits wird die Hämodynamik direkt durch Senkung von «preload» und «afterload» verbessert, andererseits wirken die verbesserte Sauerstoffversorgung und die verminderte Atemarbeit (mit dem dadurch bedingten verminderten Sauerstoffverbrauch) positiv auf die Herzbelastung.

Tabelle 1

Kontraindikationen zur nichtinvasiven Beatmung und Kriterien, die den Abbruch einer nichtinvasiven Beatmung und den Umstieg auf die klassische mechanische Beatmung mit endotrachealer Intubation erfordern.

Kontraindikationen für die nichtinvasive Beatmung
Agitation / Verwirrtheit / Koma (GCS <10)
Kreislaufinstabilität / instabile Arrhythmien
Herz- oder Atemstillstand
Gesichtschirurgie, -trauma oder -missbildung
Fixierte obere Atemwegobstruktion
Unkooperativer Patient / eingeschränkter Schutz der Atemwege
Eingeschränktes Abhusten bei produktiver Sekretbildung
Hohes Aspirationsrisiko
Erbrechen
Intubationskriterien (Abbruch der nichtinvasiven Beatmung)
Entwicklung einer / mehrerer der obengenannten Kontraindikationen
Aufrechterhalten des PaO ₂ >60–65 mm Hg (SpO ₂ >88–90%) mit FiO ₂ ≥0,6 unmöglich
Aufrechterhalten des pH ≥7,30 unmöglich
Masken- oder Beatmungsintoleranz
Evidenz einer myokardialen Ischämie

**Abbildung 1**

Kardiogenes Lungenödem: Auswirkungen von PEEP oder CPAP auf die Nachlast des linken Ventrikels (LV). Bei Spontanatmung (links) ist der intrapleurale Druck negativ und der transmurale Druck des Herzmuskels (P_{tm}) höher als bei Zugabe von PEEP oder CPAP. Beide erhöhen den negativen intrapleurale Druck (rechts). Details siehe Text.

Die Vorlastsenkung wird dadurch erreicht, dass bei erhöhtem intrathorakalem Druck die Rückkehr von venösem Blut zum rechten Herzen abnimmt. Die Senkung der Nachlast korreliert eng mit der Senkung des transmuralen Druckes des Herzmuskels. Beim akuten kardiogenen Lungenödem wird die Atemarbeit durch einen vermehrten Einsatz der Atemmuskulatur erhöht. Als Folge davon wird der negative Druck im Pleuraraum während der Einatmung verstärkt negativ, was eine Erhöhung des negativen Druckes im Mediastinum bedingt. Während der Herzsystole steigt dadurch der transmurale Druck der Herzwand, was einer erhöhten Nachlast für den Herzmuskel entspricht. Die Applikation eines externen positiven Drucks ver-

mindert die Negativität des Intrapleuraldruckes, was zu einer Abnahme der Nachlast des linken Ventrikels führt (Abb. 1).

Die Kombination dieser Faktoren führt zu einer Verbesserung der Herzmuskel-Leistung und hilft damit bei der Rückbildung der Lungenstauung [5, 6].

Eine Reihe von randomisierten Studien aus den letzten Jahren hat die Überlegenheit der Beatmungsstrategie mit positivem Druck (CPAP oder Druckunterstützung mit PEEP) im Vergleich zu der rein medikamentösen Standardbehandlung gezeigt [7–9]. Diese Resultate wurden in einer Metaanalyse zusammengefasst, die dieses Jahr im Lancet publiziert wurde; sie zeigt, wie der Einsatz der NIB zu einer Verringerung der Intubationsrate (relatives Risiko 0,44) und der Mortalität (relatives Risiko 0,59) im Vergleich zur Standardtherapie, bei Patienten mit kardiogenem Lungenödem führt [10].

Eine Frage betrifft die beste nichtinvasive Beatmungsstrategie bei Patienten mit akutem kardiogenem Lungenödem. Eine Metaanalyse, die 2005 die verfügbaren Studien betrachtete, hat bei einer Gesamtzahl von 229 Patienten mit akutem kardiogenem Lungenödem eine Gleichwertigkeit der Behandlung mit CPAP und der Druckunterstützung mit PEEP gezeigt, sowohl im Hinblick auf die Mortalität wie auch in bezug auf die Intubationsrate [11].

Die Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

Bei akuter Exazerbation einer COPD spielen einerseits die Hyperinflation der Lungen und andererseits die vermehrte Atemarbeit bei der Entstehung einer respiratorischen Globalinsuffizienz eine Rolle.

Die Hyperinflation der Lungen ist das Resultat statischer Veränderungen des Lungengewebes (mit Verminderung der elastischen Rückzugkräfte als Folge der Schädigung des Lungengewebes) und dynamischer Faktoren, wobei die erhöhten Resistenzen in den Bronchiolen zu einer Flussverlangsamung bei der Ausatmung führen, so dass die Expiration zeitlich ungenügend ist, um die Lungen wieder in die Ruhelage zu bringen, was ein «Air-Trapping» bedingt («intrinsic PEEP») (Abb. 2).

Die Atemarbeit wird durch erhöhte Luftwegresistenzen, erhöhte Atemfrequenz und ungünstige Faserlänge der Atemmuskulatur, bedingt durch die Hyperinflation mit Abfla-

Abbildung 2

Hyperinflation bei Exazerbation einer COPD. In der Normalsituation (oben) bringt jede Ausatmung das Lungenvolumen (V) wieder in die Atemruhelage. Bei Exazerbation der COPD (unten) kommt es durch die Obstruktion der Atemwege zu einer verlangsamt Ausatmung und jeder neue Atemzyklus beginnt vor dem ZEEP (zero end expiratory pressure), so dass es zu einem Air-Trapping (intrinsic PEEP) kommt.

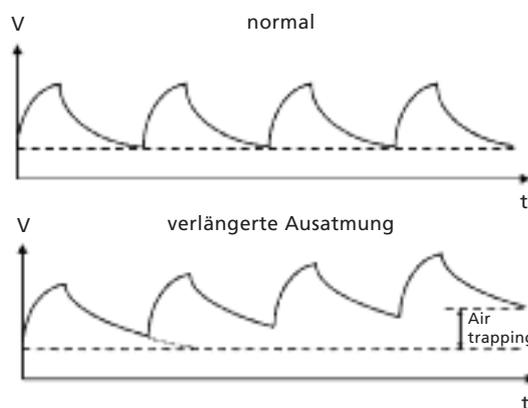
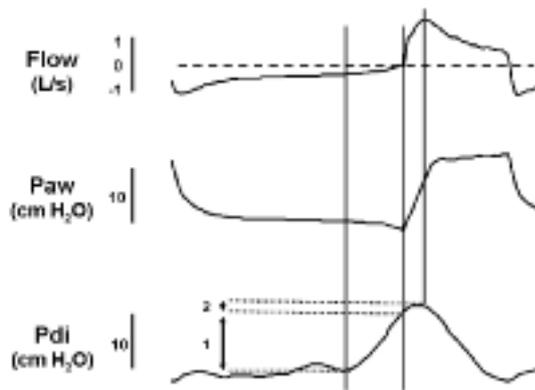


Abbildung 3

Wirkung des intrinsischen PEEP auf die Atemarbeit. Die Atemmuskulatur benötigt einen grossen Kraftanteil (als transdiaphragmatischer Druck abgebildet [Pdi]), um den intrinsischen PEEP auszugleichen, bevor es in den Luftwegen zu einer Druckänderung kommt (Paw), die einen Fluss in den Luftwegen (Flow) bewirkt. 1 = Anteil des Pdi, welcher für die Atmung nicht wirksam ist (Ausgleich des intrinsischen PEEP); 2 = wirksame Atemarbeit.



chung des Zwerchfelles und Verkürzung der Muskelfasern, negativ beeinflusst. Die Atemmuskulatur muss ausserdem viel Kraft einsetzen, um den intrinsischen PEEP auszugleichen, bevor die Einatmung wirksam wird, das heisst, bevor es zu einem Fluss in den Luftwegen kommt (Abb. 3).

Eine NIB mit inspiratorischer Druckunterstützung ermöglicht es, die Arbeit der Atemmuskulatur zu vermindern, einerseits durch den Zusatz einer inspiratorischen «Unterstützung» und andererseits durch die Zufuhr eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP), wobei der intrinsische PEEP ausgeglichen wird [12, 13].

Es ist deshalb wichtig, bei Patienten mit einer schweren COPD-Exazerbation die nichtinvasive Beatmung frühzeitig aufzunehmen, bevor die muskuläre Ermüdung zu einer alveolären Hypoventilation mit Retention von Kohlendioxid und mit Bewusstseinsstörung (CO₂-Narkose) führt, welche eine Kontraindikation der NIB darstellt.

Verschiedene randomisierte Studien haben bei der akuten Exazerbation der COPD gezeigt, dass die nichtinvasive Beatmung mit Druckunterstützung und PEEP die Intubationsrate, die Komplikationsrate, die Spitalaufenthaltsdauer und die Mortalität im Vergleich zu einer konservativen Therapie reduziert [14–16].

Die epidemiologische Datenlage ist in der Metaanalyse von Keenan et al. [17] von 2003 zusammengefasst, welche die Studien mit akuter Exazerbation einer COPD aufgelistet hat. Diese Arbeit hat eine Überlegenheit der nichtinvasiven Beatmung als Zusatztherapie im Vergleich zur Standardtherapie bewiesen, und zwar in bezug auf die Endpunkte Intubationsrate (Risikoreduktion um 34%), Dauer des Spitalaufenthaltes (Reduktion um 5,6 Tage) und Mortalität (Risikoreduktion um 12%). Dieses Resultat war nur bei der Unter-

gruppe der Patienten zu finden, die eine schwere COPD-Exazerbation aufgewiesen haben, definiert durch einen Anfangs-pH tiefer als 7,30, was mit einer Mortalität von 10% in der Kontrollgruppe verbunden war. Für die Patienten mit leichteren Krankheitsbildern ist die Wirksamkeit der zwei Behandlungsoptionen in dieser Studie vergleichbar.

Zusätzliche potentielle klinische Indikationen

Die erste Studie, die die nichtinvasive Beatmung bei Patienten mit einer akuten schweren hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz (ohne COPD-Patienten) beurteilt hat, ist im Jahr 1998 von Antonelli et al. durchgeführt worden. In dieser Studie wurde gezeigt, dass die NIB zu einer mit der klassischen Beatmung durch Intubation vergleichbaren Verbesserung des Gasaustausches innerhalb der ersten Stunde führt, wobei in der Gruppe der nichtinvasiven Beatmung die Dauer des Spitalaufenthaltes und die Rate der nosokomialen Infektionen signifikant gesenkt werden konnte [18].

Die Wirksamkeit der nichtinvasiven Beatmung ist eng mit der Krankheit korreliert, die zur respiratorischen Insuffizienz geführt hat. Eine Arbeit aus unserer IPS hat gezeigt, dass bei Patienten mit vergleichbaren Blutgasparametern bei Eintritt, aber mit zwei unterschiedlichen Krankheiten (kardiogenes Lungenödem und schwere Pneumonie), der Einsatz einer nichtinvasiven Beatmung zu divergenten Ergebnissen führt, und zwar mit Bezug auf Intubationsrate (6,6% der Patienten mit Lungenödem im Vergleich zu 38% der Patienten mit Pneumonie) und Länge des Spitalaufenthaltes (12,7 ± 3,1 Tage vs 20 ± 9,3). Dieselbe Arbeit hat zusätzlich bestätigt, dass bei Patienten mit bakteriellem Infekt mit Multiorganbefall die NIB eine schlechte Indikation darstellt [19].

Die Erfolgsrate der nichtinvasiven Beatmung bei Patienten mit schwerer hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz war in einer Studie von Antonelli et al. bei Patienten mit akutem kardiogenem Lungenödem (90%) und Lungenkontusion (80%) hoch, während Patienten mit respiratorischer Insuffizienz im Rahmen einer Lungenfibrose oder einer ALI/ARDS eine deutlich niedrigere Erfolgsrate zeigten (40–50%) [20].

Eine kürzlich erschienene Studie bei Patienten, die grossteils aufgrund einer Lungenentzündung mit primärem ARDS, hämo-

Tabelle 2

Indikationen für die nichtinvasive Beatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz (Level-A-Empfehlung). Die goldenen Vier.

Hyperkapnische Ateminsuffizienz

1. Akute Exazerbation einer COPD

Hypoxämische Ateminsuffizienz

2. Akutes kardiogenes Lungenödem

3. Akute Ateminsuffizienz beim Immunsupprimierten

4. **Respiratorentwöhnung (bei COPD-Patienten)**

dynamischer Instabilität und metabolischer Azidose eine ventilatorische Unterstützung brauchten, hat zu einer noch höheren Misserfolgsrate von 79% geführt [21].

Eine Metaanalyse von 2004, welche die randomisierten Studien über Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz zusammengefasst hat (wobei die Patienten mit kardiogenem Lungenödem ausgeschlossen waren), hat aber eine Verminderung der Intubationsrate (absolute Risikoreduktion von 23%) und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivpflege-Station in der Gruppe der nichtinvasiven Beatmung mit Druckunterstützung und PEEP gezeigt, wobei die Wirkung auf die Mortalität weniger eindeutig war [22].

Weitere Studien haben bei immuninkompetenten Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz einen deutlichen Vorteil der NIB in bezug auf Intubationsrate und Mortalität gezeigt [23, 24]. Dieser Vorteil ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass die infektiösen Komplikationen vermieden werden, die mit der Intubation zusammenhängen.

Auch als Hilfe nach gescheitertem Entwöhnungsversuch bei intubierten Patienten hat die NIB ihren Platz. Ferrer et al. konnten zeigen, dass der Einsatz einer NIB bei Patienten mit wiederholtem Entwöhnungsmisserfolg vom Ventilator sowohl eine Verkürzung von IPS- und Spitalaufenthaltsdauer wie auch eine Verminderung der Mortalität bewirkte (Mortalität 10% in der NIB-Gruppe im Vergleich zu 41% in der Kontrollgruppe) [25]. Da 77% der Patienten dieser Studien an einer COPD litten und frühere Studien ausschliesslich mit COPD-Patienten durchgeführt wurden [26], ist die Indikation zur Ventilatorentwöhnung mittels NIB nur bei COPD-Patienten international anerkannt.

Schlussfolgerungen

In der Literatur findet man aktuell vier Indikationen für die nichtinvasive Beatmung, bei denen eine starke Evidenz vorhanden ist, und die deshalb in die internationalen Richtlinien

aufgenommen worden sind. Diese «goldenen Vier» sind die akute Exazerbation einer COPD, das akute kardiogene Lungenödem, die respiratorische Insuffizienz bei Pneumonie beim immuninkompetenten Patienten und die Verwendung der nichtinvasiven Beatmung als Zusatzhilfe bei der Ventilatorentwöhnung von COPD-Patienten (Tab. 2).

Sowohl die nichtinvasive Beatmung mit Druckunterstützung und PEEP wie auch die reine CPAP-Therapie senken die Mortalität und die Intubationsrate bei Patienten mit akutem kardiogenem Lungenödem. Diese zwei therapeutischen Optionen sind für diese Indikation als gleichwertig zu betrachten und sind auch in die aktuellen Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC) aufgenommen worden [27].

Die nichtinvasive Beatmung mit Druckunterstützung und PEEP ist zur Standardbehandlung für die schwere akute Exazerbation der COPD geworden. Beide Indikationen sind das Resultat von pathophysiologischen und epidemiologischen Studien.

Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz, die nicht durch Exazerbation einer COPD oder ein kardiogenes Lungenödem verursacht wird, können potentiell von einer nichtinvasiven Beatmung mit Druckunterstützung und PEEP im Hinblick auf Mortalität und Intubationsrate profitieren. Die Erfolgsrate scheint aber tiefer zu sein als bei den klassischen Indikationen und die aktuelle Evidenz ist ungenügend, um den routinemässigen Einsatz dieser Behandlungsoption bei allen Patienten zu unterstützen. Bis neue Studien mit Definitionen von Patientenkategorien, welche von einer NIB profitieren, veröffentlicht werden, muss der Entscheid bei Patienten mit hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz, die nicht auf einer COPD-Exazerbation oder kardiogenem Lungenödem beruhen, individuell erwogen werden. Ein eventueller therapeutischer Versuch mit nichtinvasiver Beatmung muss zeitlich begrenzt und unter Berücksichtigung der Intubationskriterien erfolgen, damit eine notwendige Intubation nicht verzögert wird (Tab. 1). Unter diesen Bedingungen haben Patienten, die nach einem erfolglosen Versuch mit nichtinvasiver Beatmung sekundär intubiert werden müssen, einen vergleichbaren Outcome wie Patienten, die als erste Massnahme direkt intubiert werden [3].

Die Erfolgsrate der nichtinvasiven Beatmung hängt, wie bei allen Techniken, stark von den gesammelten Erfahrungen ab. Dieser Lerneffekt ist auch in Studien belegt worden,

wobei mit zunehmender Erfahrung auch Patienten mit einer schlechteren Ausgangslage (zum Beispiel Patienten mit akuter Exazerbation einer COPD und einem tieferen Ausgangs-pH) erfolgreich behandelt werden können [28].

Literatur

- 1 Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002;165:4–8.
- 2 Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1450–8.
- 3 Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L (SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation). Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001;163:874–80.
- 4 Girou E, Brun-Buisson C, Taille S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA.* 2003;290:2985–91.
- 5 Lenique F, Habis M, Lofaso F, Dubois-Randle JL, Harf A, Brochard L. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:500–5.
- 6 Chadda K, Annane D, Hart N, Gajdos P, Raphael JC, Lofaso F. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and non-invasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2002;30:2457–61.
- 7 Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *NEJM.* 1991;325:1825–30.
- 8 Kelly C, Newby D, McDonagh T, Mackay T, Barr J, Boon N, et al. Randomized controlled trial of continuous positive airway pressure and standard oxygen therapy in acute pulmonary edema. *Eur Heart J.* 2002;23:1379–86.
- 9 Masip J, Betbesé A, Páez J, Vecilla F, Canizares R, Padró J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized trial. *Lancet.* 2000;356:2126–32.
- 10 Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;367:1155–63.
- 11 Masip J, Roque M, Sanchez B, Fernandez R, Subirana M, Exposito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2005;294:3124–30.
- 12 Nava S, Ambrosino N, Rubini F, Fracchia C, Rampulla C, Torri G, et al. Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD. *Chest.* 1993;103:143–50.
- 13 Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with face mask. *NEJM.* 1990;323:1523–30.
- 14 Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Resp Crit Care Med.* 1995;151:1799–806.
- 15 Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet.* 1993;341:1555–7.
- 16 Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards. *Lancet.* 2000;355:1931–5.
- 17 Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med.* 2003;138:861–70.
- 18 Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *NEJM.* 1998;339:429–35.
- 19 Domenighetti G, Gayet 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;28:1226–30.
- 20 Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001;27:1718–28.
- 21 Rana S, Jenad H, Gay P, Buck C, Hubmayr R, Gajic O. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Critical Care.* 2006;10:R79.
- 22 Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Crit Care Med.* 2004;32:2516–23.
- 23 Antonelli M, Conti G, Buffi M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for the treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation. *JAMA.* 2000;283:235–41.
- 24 Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever and acute respiratory failure. *NEJM.* 2001;344:481–7.
- 25 Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, Bauer TT, Gonzalez G, Carrillo A, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:70–6.
- 26 Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128:721–8.
- 27 European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26:384–416.
- 28 Carlucci A, Delmastro M, Rubini F, Fracchia C, Nava S. Changes in the practice of non-invasive ventilation in treating COPD patients over 8 years. *Intensive Care Med.* 2003;29:419–25.