

IQWiG-Berichte – Nr. 1125

**High-Flow-Therapie zur  
Selbstanwendung bei  
fortgeschrittener chronisch  
obstruktiver  
Lungenerkrankung oder  
chronischer respiratorischer  
Insuffizienz Typ 1**

Auftrag: N20-02

Version: 1.1

Stand: 06.07.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

11.06.2020

## **Interne Auftragsnummer**

N20-02

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung eines externen Sachverständigen erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben des externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A10 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### **Externe Sachverständige**

- Wolfram Windisch, Lungenklinik, Kliniken der Stadt Köln

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

#### **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Lina Rodenhäuser
- Daniela Rüttgers
- Moritz Felsch
- Ulrike Lampert
- Martina Markes

**Schlagwörter:** High-Flow-Therapie, Lungenkrankheiten – chronisch obstruktive, Atmungsinsuffizienz, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** High Flow Therapy, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Respiratory Insufficiency, Benefit Assessment, Systematic Review

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit High-Flow zur Selbstanwendung im Vergleich zu einer Standardbehandlung ohne High-Flow bei Patientinnen und Patienten mit stabiler, fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder bei Patientinnen und Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Selbstanwendung kann beispielsweise im häuslichen Umfeld, in Pflegeeinrichtungen, Rehabilitationskliniken oder Einrichtungen der vertragsärztlichen Versorgung erfolgen.

### ***Fazit***

Aus 1 Studie zur Anwendung der High-Flow-Therapie (HFT) bei einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, die mit einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 einhergeht, zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer Sauerstoffgabe mittels HFT im Vergleich zu einer Sauerstoffgabe mittels Maske bei wiederholter Anwendung unter körperlicher Belastung. Inwieweit möglicherweise ein vergleichbarer Nutzen vorliegt, bleibt unklar. Daten aus 1 Studie zur Langzeitanwendung der HFT waren nicht verwertbar, da nur ein Teilkollektiv der Patientinnen und Patienten eine chronische respiratorische Insuffizienz Typ 1 aufwies und damit eine angemessene Vergleichstherapie erhielt.

Für die Anwendung der HFT im Vergleich zu einer reinen Sauerstoffgabe bei Patientinnen und Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 und einer anderen Grunderkrankung als der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung konnte 1 Studie mit wiederholter Anwendung unter Belastung identifiziert werden. Die Daten waren nicht für eine Nutzensaussage verwertbar.

Für die Anwendung der HFT bei Patientinnen und Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 2 lagen in 1 eingeschlossenen Studie verwertbare Daten vor. Hier zeigte sich kein Nutzen oder Schaden der HFT im Vergleich zu einer nicht invasiven Beatmung. Da in der Studie Probleme mit der Interpretierbarkeit der Daten bestehen, bleibt unklar, ob ein vergleichbarer Nutzen vorliegt.

Für eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung ohne Symptomatik einer chronischen respiratorischen Insuffizienz lagen nur Daten aus 1 Studie vor, die für eine Nutzenbewertung nicht herangezogen werden konnten.

Indikationsübergreifend lassen die Daten keinen Schaden der HFT erwarten.

Für alle 4 Indikationen konnten sowohl abgeschlossene als auch laufende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur Bewertung der HFT identifiziert werden. Aus den beschriebenen Ergebnissen aller eingeschlossenen Studien – also bei zusätzlicher Betrachtung auch der für die Nutzenbewertung nicht verwertbaren Studien – ergibt sich, dass die zu bewertende Methode HFT das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative hat. Eine Erprobung in zunächst 2 Studien erscheint sinnvoll möglich.

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite     |
|--|-----------|
| <b>Kernaussage</b> .....   | <b>iv</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>ix</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>x</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>xi</b> |
| <b>1 Hintergrund</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>2 Fragestellung</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>3 Methoden</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>4 Ergebnisse</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien</b> .....                                   | <b>7</b>  |
| 4.2.1 HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz.....   | 7         |
| 4.2.2 HFT bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz.....   | 10        |
| <b>4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse</b> .....  | <b>11</b> |
| <b>4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten</b> .....  | <b>12</b> |
| 4.5.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....   | 12        |
| 4.5.2 Ergebnisse zu akuten Exazerbationen.....   | 12        |
| 4.5.3 Ergebnisse zur Dyspnoe.....  | 12        |
| 4.5.4 Ergebnisse zur COPD-Symptomatik.....   | 13        |
| 4.5.5 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit.....   | 13        |
| 4.5.6 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens.....  | 13        |
| 4.5.7 Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten.....   | 14        |
| 4.5.8 Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch<br>wegen unerwünschter Ereignisse..... | 14        |
| 4.5.9 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....  | 14        |
| <b>4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse</b> .....   | <b>15</b> |
| <b>4.7 Eckpunkte für Erprobungsstudien</b> .....   | <b>20</b> |
| 4.7.1 Eckpunkte einer Erprobungsstudie bei COPD mit chronischer<br>respiratorischer Insuffizienz Typ 1.....      | 21        |
| 4.7.2 Eckpunkte einer Erprobungsstudie bei COPD mit chronischer<br>respiratorischer Insuffizienz Typ 2.....      | 22        |

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| <b>5</b>    | <b>Einordnung des Arbeitsergebnisses .....</b>   | <b>25</b> |
| <b>6</b>    | <b>Fazit.....</b>  | <b>27</b> |
|             | <b>Details des Berichts .....</b>  | <b>28</b> |
| <b>A1</b>   | <b>Projektverlauf .....</b>  | <b>28</b> |
| <b>A1.1</b> | <b>Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>   | <b>28</b> |
| <b>A1.2</b> | <b>Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....</b>                          | <b>28</b> |
| <b>A2</b>   | <b>Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....</b>  | <b>30</b> |
| <b>A2.1</b> | <b>Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>              | <b>30</b> |
| A2.1.1      | Population.....  | 30        |
| A2.1.2      | Prüf- und Vergleichsintervention .....   | 30        |
| A2.1.3      | Patientenrelevante Endpunkte .....   | 30        |
| A2.1.4      | Studientypen .....   | 31        |
| A2.1.5      | Studiendauer .....   | 31        |
| A2.1.6      | Publikationssprache .....  | 31        |
| A2.1.7      | Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....                | 31        |
| A2.1.8      | Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen..... | 32        |
| <b>A2.2</b> | <b>Informationsbeschaffung.....</b>  | <b>32</b> |
| A2.2.1      | Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten .....               | 32        |
| A2.2.2      | Umfassende Informationsbeschaffung von Primärstudien.....                              | 33        |
| A2.2.3      | Selektion relevanter Studien.....  | 34        |
| <b>A2.3</b> | <b>Informationsbewertung und Synthese .....</b>  | <b>35</b> |
| A2.3.1      | Darstellung der Einzelstudien.....   | 35        |
| A2.3.2      | Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....                                | 36        |
| A2.3.3      | Metaanalysen .....   | 36        |
| A2.3.4      | Sensitivitätsanalysen.....   | 37        |
| A2.3.5      | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....                                 | 37        |
| A2.3.6      | Aussagen zur Beleglage.....  | 38        |
| <b>A3</b>   | <b>Details der Ergebnisse .....</b>  | <b>39</b> |
| <b>A3.1</b> | <b>Informationsbeschaffung.....</b>  | <b>39</b> |
| A3.1.1      | Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten .....              | 39        |
| A3.1.2      | Umfassende Informationsbeschaffung .....   | 39        |
| A3.1.2.1    | Primäre Informationsquellen .....  | 39        |
| A3.1.2.1.1  | Bibliografische Datenbanken .....  | 39        |
| A3.1.2.1.2  | Studienregister.....   | 41        |
| A3.1.2.1.3  | Herstellieranfragen .....  | 41        |
| A3.1.2.2    | Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....                                    | 41        |
| A3.1.2.2.1  | Zulassungsbehörden .....   | 41        |

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| A3.1.2.2.2  | Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....  | 41        |
| A3.1.2.2.3  | Anwendung weiterer Suchtechniken.....  | 42        |
| A3.1.2.2.4  | Anhörung.....  | 42        |
| A3.1.2.2.5  | Autorenanfragen.....   | 42        |
| A3.1.2.3    | Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente.....  | 45        |
| A3.1.3      | Resultierender Studienpool.....  | 45        |
| A3.1.4      | Studien ohne berichtete Ergebnisse.....  | 46        |
| <b>A3.2</b> | <b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....</b>                          | <b>47</b> |
| A3.2.1      | Studiendesign und Studienpopulationen .....  | 47        |
| A3.2.2      | Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials .....                         | 52        |
| <b>A3.3</b> | <b>Patientenrelevante Endpunkte.....</b>   | <b>53</b> |
| A3.3.1      | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....   | 53        |
| A3.3.2      | Dyspnoe .....  | 54        |
| A3.3.3      | Körperliche Belastbarkeit.....   | 54        |
| A3.3.4      | Aktivitäten des täglichen Lebens.....  | 56        |
| A3.3.5      | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen<br>unerwünschter Ereignisse .....         | 56        |
| A3.3.6      | Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....  | 57        |
| A3.3.7      | Metaanalysen.....  | 58        |
| A3.3.8      | Sensitivitätsanalysen.....   | 58        |
| A3.3.9      | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....   | 58        |
| <b>A4</b>   | <b>Kommentare.....</b>   | <b>59</b> |
| <b>A4.1</b> | <b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>                            | <b>59</b> |
| <b>A4.2</b> | <b>Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....</b>                                     | <b>59</b> |
| <b>A4.3</b> | <b>Würdigung der Anhörung zum Vorbericht .....</b>   | <b>60</b> |
| A4.3.1      | Vorgehensweise zur Feststellung eines Potenzials.....  | 60        |
| A4.3.2      | Anmerkungen zu den Erprobungsstudien.....  | 60        |
| A4.3.3      | Gemeinsame Betrachtung von Studien bei Langzeitanwendung oder unter<br>wiederholter Belastung..... | 61        |
| A4.3.4      | Gemeinsame Betrachtung von Studien mit und ohne COPD-Patientinnen<br>und -Patienten .....          | 61        |
| A4.3.5      | Autorenanfragen zur Storgaard-2018-Studie.....   | 61        |
| A4.3.6      | Berücksichtigung von Publikationen (Bonnevie 2019, Storgaard 2020) .....                           | 62        |
| A4.3.7      | Einbezug der Studienergebnisse von Bräunlich 2019 .....  | 62        |
| <b>A5</b>   | <b>Literatur .....</b>   | <b>63</b> |
| <b>A6</b>   | <b>Studienlisten .....</b>   | <b>69</b> |
| <b>A6.1</b> | <b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>                                      | <b>69</b> |
| <b>A6.2</b> | <b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen .....</b>                        | <b>69</b> |

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| <b>A6.3</b> | <b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA<br/>übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....</b> | <b>76</b> |
| <b>A7</b>   | <b>Beschreibung der verwendeten Messinstrumente .....</b>  | <b>77</b> |
| <b>A8</b>   | <b>Suchstrategien .....</b>  | <b>78</b> |
| <b>A8.1</b> | <b>Bibliografische Datenbanken .....</b>   | <b>78</b> |
| <b>A8.2</b> | <b>Studienregister.....</b>  | <b>82</b> |
| <b>A9</b>   | <b>Offenlegung von Beziehungen des Betroffenen.....</b>  | <b>83</b> |
| <b>A10</b>  | <b>Offenlegung von Beziehungen des externen Sachverständigen.....</b>  | <b>86</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte .....  | 11           |
| Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte .....  | 15           |
| Tabelle 3: Studien ohne berichtete Ergebnisse – Charakteristika laut Registereintrag und mögliche Eignung zum Nutznachweis.....                                      | 20           |
| Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....   | 32           |
| Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit ..... | 38           |
| Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....  | 41           |
| Tabelle 7: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....  | 42           |
| Tabelle 8: Im Rahmen der Anhörung genannte relevante Studien bzw. Dokumente .....  | 42           |
| Tabelle 9: Übersicht über Autorenanfragen .....  | 43           |
| Tabelle 10: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....   | 45           |
| Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung.....   | 46           |
| Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....  | 47           |
| Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien.....  | 48           |
| Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....  | 49           |
| Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten.....   | 50           |
| Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen.....   | 51           |
| Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial .....  | 53           |
| Tabelle 18: Ergebnisse – Atemnot .....   | 54           |
| Tabelle 19: Ergebnisse – körperliche Belastbarkeit (HFT unter wiederholter Belastung) .....  | 54           |
| Tabelle 20: Ergebnisse – körperliche Belastbarkeit.....  | 55           |
| Tabelle 21: Ergebnisse – Aktivitäten des täglichen Lebens (HFT unter wiederholter Belastung).....  | 56           |
| Tabelle 22: Ergebnisse – Gesamtrate SUE .....  | 56           |
| Tabelle 23: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität.....   | 57           |

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion..... 40

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b>  | <b>Bedeutung</b>  |
|-------------------|---|
| 6MWT              | 6-Minute Walking Test (6-Minuten-Gehtest)                             |
| COPD              | chronisch obstruktive Lungenerkrankung                                |
| CAT               | COPD Assessment Test  |
| CRI               | chronische respiratorische Insuffizienz                               |
| CWRET             | Constant Work Rate Exercise Test                                      |
| FEV <sub>1</sub>  | Einsekundenkapazität: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde |
| FiO <sub>2</sub>  | inspiratorische Sauerstofffraktion                                    |
| FVC               | forcierte Vitalkapazität  |
| G-BA              | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GOLD              | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease                |
| HFT               | High-Flow-Therapie  |
| IQWiG             | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen      |
| ITT               | Intention to treat  |
| KI                | Konfidenzintervall  |
| LTOT              | (Langzeit-)Sauerstofftherapie   |
| mMRC              | Modified Medical Research Council (Atemnot-Fragebogen)                |
| NIV               | nicht invasive Beatmung   |
| pCO <sub>2</sub>  | Kohlendioxidpartialdruck  |
| PaCO <sub>2</sub> | arterieller Kohlendioxidpartialdruck                                  |
| PaO <sub>2</sub>  | arterieller Sauerstoffpartialdruck                                    |
| RCT               | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)      |
| SaO <sub>2</sub>  | arterielle Sauerstoffsättigung  |
| SD                | Standardabweichung  |
| SGRQ              | St George's Respiratory Questionnaire                                 |
| SRI               | Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire                        |
| SUE               | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                |
| SÜ                | systematische Übersicht   |
| UE                | unerwünschtes Ereignis  |

## 1 Hintergrund

### Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine in Deutschland häufige Atemwegserkrankung und mit rund 30 000 Sterbefällen eine häufige Todesursache [1]. Sie ist eine progressive Erkrankung, für die verschiedene Risikofaktoren beschrieben werden, unter denen Rauchen und andere inhalative Noxen den bedeutendsten Stellenwert einnehmen [2,3]. Entsprechend sind Menschen mit fortgeschrittenem Alter häufiger betroffen [4].

Schadpartikel oder -gase in der Atemluft können zu Lungenentzündungen führen. Bei Patientinnen und Patienten mit COPD fällt diese Entzündungsreaktion anormal aus. Die Auslöser für diese Überreaktion sind unklar [5]. Es zeigen sich pathologische Veränderungen wie eine chronische Entzündung in verschiedenen Teilen der Lunge und strukturelle Veränderungen auch in den Bronchien. Diese führen zu einer Einengung des Atemflusses und einer Sekretansammlung. Während einer COPD kann sich ein Lungenemphysem bilden. Häufige Symptome sind Dyspnoe, Husten und Auswurf – chronisch oder bei Belastung auch bei Alltagstätigkeiten. Bei der Erkrankung treten Exazerbationen auf, bei denen es zu einer Zunahme der Symptomatik kommt, die bis zu akuter Atemnot reichen kann. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung kann sich eine chronische respiratorische Insuffizienz entwickeln [6].

Eingeschränkte Lebensqualität und Komorbiditäten prägen das Krankheitsbild [5,6]. Zur Bestimmung des Schweregrads der COPD werden gemäß der Global-Initiative-for-Chronic-Obstructive-Lung-Disease (GOLD)-Richtlinie das COPD-Stadium (1 bis 4) und die Patientengruppe betrachtet. Die 4 Stadien werden anhand des Schweregrads der Obstruktion gebildet. Dazu werden in einer Lungenfunktionsuntersuchung 2 Werte erhoben: Nach maximaler Einatmung wird zum einen die Menge an Luft gemessen, die in der 1. Sekunde ausgeatmet wird (Einsekundenkapazität; FEV<sub>1</sub>), und zum anderen die Menge an Luft, die nach einer maximalen Einatmung ausgeatmet werden kann (forcierte Vitalkapazität; FVC). Patientengruppen werden anhand der 2 Kriterien Häufigkeit von Krankheitsschüben (Exazerbationen) in den vergangenen 12 Monaten sowie die Ausprägung der Symptome bestimmt [5].

Für die Therapie ist vor allem das Exazerbationsrisiko relevant [5,6].

Da eine COPD irreversibel ist, erfolgt neben der Empfehlung, inhalative Noxen zu vermeiden, primär eine symptomatische Therapie. Diese ist auch vom Schweregrad der Erkrankung abhängig. Eine Verbesserung der Sekretelimination kann neben physiotherapeutischen Maßnahmen durch mechanische Hilfsmittel wie Positiver-exspiratorischer-Druck(PEP)-Maskensysteme unterstützt werden [6].

## **Chronische respiratorische Insuffizienz als fortgeschrittenes Stadium der COPD und anderer Erkrankungen**

In fortgeschrittenen Stadien einer COPD kann sich eine chronische respiratorische Insuffizienz entwickeln. Neben einer COPD können zahlreiche weitere Erkrankungen wie Mukoviszidose, pulmonale arterielle Hypertonie oder auch neuromuskuläre Erkrankungen zu einer chronischen respiratorischen Insuffizienz führen [7].

Man unterscheidet die respiratorische Insuffizienz Typ 1 (auch pulmonale Insuffizienz) und Typ 2 (auch ventilatorische Insuffizienz). Bei beiden ist der Gasaustausch in der Lunge gestört. Kann vorrangig Sauerstoff (O<sub>2</sub>) nicht ausreichend aufgenommen werden (Hypoxämie), spricht man von respiratorischer Insuffizienz Typ 1. Bei einer respiratorischen Insuffizienz Typ 2 kommt es darüber hinaus zu einer Anreicherung mit Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) (Hyperkapnie). Beide können akut und chronisch auftreten [6].

Unabhängig davon, ob eine respiratorische Insuffizienz gemeinsam mit einer COPD oder als Symptom einer anderen Erkrankung auftritt, sind zentrale Behandlungsansätze vergleichbar: Zur Therapie der (chronischen) Hypoxämie wird eine (Langzeit-)Sauerstofftherapie (LTOT) empfohlen. Dafür stehen verschiedene Applikationen zur Verfügung. Zur Behandlung der hyperkapnischen Insuffizienz ist neben der Sauerstoffgabe eine Unterstützung bei der CO<sub>2</sub>-Abgabe erforderlich, sodass eine Beatmungstherapie eingesetzt wird. Diese kann invasiv und nicht invasiv erfolgen [6,7].

### **High-Flow-Therapie**

Die Therapie der respiratorischen Insuffizienz Typ 1 (LTOT) und die COPD-Behandlung (LTOT und Beatmung) können durch eine High-Flow-Therapie (HFT) modifiziert werden. Dabei erhält die Patientin oder der Patient über eine Nasensonde regelmäßig mit hohen Flussraten befeuchtete und erwärmte Raumluft meist über mehrere Stunden. Diese kann durch eine Sauerstoffzufuhr ergänzt werden. Atmung und Sekretelimination sollen durch Anfeuchtung der Atemwege, Erhöhung des Atemwegsdrucks (positiver Atemdruck), Entlastung der Atemmuskelpumpe und hohe Flussraten unterstützt werden [8,9].

Die HFT kann sowohl im akuten Fall stationär als auch als Langzeitanwendung im häuslichen Umfeld angewendet werden. Die Anwendung im akuten Fall ist für die zugrunde liegende Fragestellung nicht relevant.

### **Erfahrungsberichte von Betroffenen als ergänzendes Informationsangebot**

Als Ergänzung zur Einführung in das Erkrankungsbild stellt das IQWiG individuelle Erfahrungsberichte von Patientinnen, Patienten und / oder Angehörigen zur Verfügung. Die anonymisierten Erfahrungsberichte können einen Zugang zum individuellen Erleben der Erkrankung und zum Umgang mit ihren Folgen schaffen. Damit können sie helfen, die Perspektiven von Betroffenen besser nachzuvollziehen.

Die Erfahrungsberichte fassen Interviews zusammen und sind auf der IQWiG-Webseite [www.gesundheitsinformation.de](http://www.gesundheitsinformation.de) veröffentlicht. Sie sind nicht repräsentativ und Aussagen in den Erfahrungsberichten stellen keine Empfehlungen des IQWiG dar.

Näheres zur Methodik der Erfahrungsberichte findet sich in den Allgemeinen Methoden 6.0 [10]. Die Erfahrungsberichte sind hier zu finden: [www.gesundheitsinformation.de/EB\\_COPD](http://www.gesundheitsinformation.de/EB_COPD).

## **2 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit High-Flow zur Selbstanwendung im Vergleich zu einer Standardbehandlung ohne High-Flow bei Patientinnen und Patienten mit stabiler, fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder bei Patientinnen und Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Selbstanwendung kann beispielsweise im häuslichen Umfeld, in Pflegeeinrichtungen, Rehabilitationskliniken oder Einrichtungen der vertragsärztlichen Versorgung erfolgen.

### 3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten erwachsene Patientinnen und Patienten mit stabiler, fortgeschrittener COPD sowie Kinder und Erwachsene mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1. Die Prüflintervention bildete die HFT in Selbstanwendung über einen längeren Zeitraum. Als Vergleichsintervention galt eine Standardbehandlung ohne HFT.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität (z. B. Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, respiratorische Symptome)
- Krankenhausaufenthalte und / oder ambulante ärztliche Behandlung wegen Exazerbationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen. Sofern die auf RCTs basierende Datenlage zur Nutzenbewertung nicht ausreichte, sollten auch nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien und prospektive vergleichende Kohortenstudien eingeschlossen werden. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann.

Lag eine solche hochwertige und aktuelle systematische Übersicht vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die systematische(n) Übersicht(en) abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente,

die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte in jedem Fall.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

In dem Fall, dass kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vorlag, sollte eine Aussage zum Potenzial getroffen werden und die entsprechenden Eckpunkte einer Erprobungsstudie formuliert werden.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurde keine systematische Übersicht als aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung identifizierte 5 randomisierte kontrollierte Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurden 1 geplante sowie 3 laufende Studien identifiziert. Des Weiteren wurden 2 Studien mit unklarem Status und 1 abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte Suche fand am 14.08.2020 statt.

### 4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die identifizierten Studien werden im Folgenden danach unterschieden, bei welchem Krankheitsbild die HFT eingesetzt und in welchem klinischen Setting sie durchgeführt wurde:

Der Einsatz der HFT in den Studien erfolgte zum einen bei einer chronischen respiratorischen Insuffizienz (chronische Hypoxämie und COPD mit chronischer Hyperkapnie) und zum anderen bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz. Meist wurde die HFT als Langzeitanwendung (über mehrere Monate) über mehrere Stunden täglich eingesetzt. Bei chronischer Hypoxämie gab es jedoch auch Studien zur Anwendung unter wiederholter körperlicher Belastung (während eines körperlichen Trainings).

#### 4.2.1 HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz

##### **COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

###### *HFT als Langzeitanwendung*

Für die Langzeitanwendung der HFT bei Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Hypoxämie konnte 1 Studie (**Storgaard 2018** [11]) identifiziert werden. In dieser wurde die Anwendung der HFT als Ergänzung zur LTOT im Vergleich zu einer alleinigen LTOT untersucht.

Die Studie **Storgaard 2018** [11] wurde zwischen 2013 und 2015 in 4 Kliniken in Dänemark durchgeführt. Insgesamt wurden 200 Patientinnen und Patienten mit stabiler COPD und chronischer Hypoxämie eingeschlossen. Bezüglich der Schwere der COPD wurde kein explizites Ein- bzw. Ausschlusskriterium formuliert. Die niedrigen FEV<sub>1</sub>-Werte zu Studienbeginn und die Tatsache, dass Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die seit mindestens 3 Monaten eine LTOT erhielten, lassen jedoch annehmen, dass eine schwere bzw. sehr schwere COPD vorlag. Aus einer Post-hoc-Analyse [12] ergibt sich, dass 117 der 200 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht rein hypoxämisch, sondern auch hyperkapnisch waren, also eine chronische respiratorische Insuffizienz Typ 2 vorlag. Patientinnen und Patienten, die eine nicht invasive Beatmung (NIV) erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden entweder auf eine LTOT mit

zusätzlich HFT randomisiert oder auf ausschließliche LTOT – beides in Selbstanwendung in häuslichem Umfeld. Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhielten die HFT mit Sauerstoff angereicherter Raumluft, wobei die empfohlene Flussrate der HFT 20 l/min betrug. Die Anwendung sollte nachts und über mindestens 8 Stunden innerhalb von 24 Stunden erfolgen. Sowohl in der Interventions- als auch der Kontrollgruppe erhielten die Patientinnen und Patienten die gewohnte ärztliche Versorgung. Über eine Studiendauer von 12 Monaten wurden die Endpunkte Gesamtmortalität, akute Exazerbationen, Dyspnoe, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, Krankenhausaufenthalte erhoben. Nur für die 83 Patientinnen und Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 handelte es sich bei der LTOT jedoch um die angemessene Vergleichstherapie. Die 117 Patientinnen und Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2 hätten entsprechend der Leitlinie [6] eine NIV erhalten müssen. Bis zur Fertigstellung des Berichts konnten die Studienautorinnen und -autoren keine verwertbaren Daten zu dem für die Fragestellung relevanten Patientenkollektiv übermitteln, sodass die Studie eingeschlossen, aber im Weiteren nicht dargestellt wird.

### ***HFT unter wiederholter körperlicher Belastung***

Für die Anwendung der HFT unter wiederholter Belastung bei COPD mit einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 konnte 1 Studie identifiziert werden. Die multizentrische Studie **Vitacca 2020** [13] wurde in Italien zwischen 2017 und 2018 durchgeführt. Es wurden 171 Patientinnen und Patienten mit COPD und chronischer Hypoxämie in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium war zudem eine Behandlung mit einer LTOT seit mindestens 3 Monaten. Die Patientinnen und Patienten wurden auf 2 Studienarme randomisiert, in denen sie während einer 30-minütigen körperlichen Belastung auf einem Fahrradergometer entweder eine mit Sauerstoff angereicherte HFT erhielten oder Sauerstoff über eine Venturi-Maske verabreicht wurde. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten je 5 Trainingseinheiten pro Woche über eine Dauer von 4 Wochen. Primärer Studienendpunkt war die Ausdauer bei einem Belastungstest mit konstanter Belastung, für den jedoch nur Ergebnisse von 26,9 % (46/171) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten berichtet wurden. Zudem wurden auch in dieser Studie die körperliche Belastbarkeit mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT) sowie Aktivitäten des täglichen Lebens erhoben.

### **Chronische respiratorische Insuffizienz Typ 1 im Rahmen weiterer Erkrankungen**

Für eine chronische respiratorische Insuffizienz Typ 1 im Rahmen weiterer Erkrankungen konnte 1 Studie identifiziert werden, für die die Anwendung der HFT unter wiederholter Belastung erfolgte.

Im Preprint zur RCT **Chihara 2020** [14] werden Daten zu 32 Patientinnen und Patienten berichtet. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz, die bereit waren, an einem stationären Rehabilitationsprogramm teilzunehmen, und seit mindestens 3 Monaten eine LTOT erhielten. Aufgrund der Sauerstoffpflichtigkeit ist von einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 auszugehen. Der respiratorischen

Einschränkung lagen verschiedene Erkrankungen zugrunde: 13 Patientinnen und Patienten hatten eine COPD, 15 Patientinnen und Patienten eine idiopathische Lungenfibrose sowie 4 Patientinnen und Patienten eine Bronchiektasie. Im Rahmen der Studie absolvierten die Patientinnen und Patienten ein Training auf dem Fahrradergometer mit 5 Einheiten pro Woche über eine Dauer von 4 Wochen. Die Interventionsgruppe erhielt während des Trainings eine mit Sauerstoff angereicherte HFT mit einer Flussrate von 50 l/min. Die Kontrollgruppe erhielt Sauerstoff ohne HFT über eine Nasenkanüle. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung der körperlichen Belastbarkeit erhoben mittels 6MWT.

Während es sich bei der COPD um eine obstruktive Lungenerkrankung handelt, liegt bei einer idiopathischen Lungenfibrose eine restriktive Erkrankung der Lunge vor. Die Patientenkollektive unterscheiden sich somit nicht nur hinsichtlich Lebensqualität und der mit einer akuten Exazerbation einhergehenden Prognose, sondern auch aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologie der zugrunde liegenden Erkrankung hinsichtlich eines potenziellen Wirkmechanismus der HFT. Deshalb wurde eine Bewertung für beide Krankheitsbilder gemeinsam als nicht sinnvoll erachtet. In der Studie aber werden die Ergebnisse nicht differenziert nach den zugrunde liegenden Krankheitsbildern dargestellt. Daher ist die Studie nicht geeignet, zu einem einzelnen Krankheitsbild, das mit einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 einhergeht (COPD, Lungenfibrose oder Bronchiektasie) eine Aussage zu treffen. Die Ergebnisse werden im Folgenden nicht dargestellt.

Zu weiteren Krankheitsbildern, die mit einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 einhergehen, konnten keine Studien identifiziert werden.

### **COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

Es konnte 1 Studie für die Anwendung der HFT bei Patientinnen und Patienten mit COPD und chronischer Hyperkapnie identifiziert werden. In dieser erfolgte die Anwendung der HFT als Ersatz zu einer NIV.

Die multizentrische Cross-over-Studie **Bräunlich 2019** [15] wurde zwischen 2011 und 2016 in Deutschland durchgeführt. Es wurden 102 Patientinnen und Patienten mit COPD und chronischer Hyperkapnie (Kohlendioxidpartialdruck[pCO<sub>2</sub>]-Durchschnitt wird mit  $56,5 \pm 5,4$  mmHg angegeben) randomisiert. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten wies ein hohes Exazerbationsrisiko auf. 90 % der Patientinnen und Patienten wurden in die Patientengruppe D nach GOLD eingeteilt [5]. Gemäß dieser hatten sie im vergangenen Jahr mindestens 2 Exazerbationen oder eine Exazerbation mit Krankenhausaufenthalt und starke Symptome. Zudem hatten die Patientinnen und Patienten mehrheitlich niedrige Lungenfunktionswerte (FEV<sub>1</sub> im Mittel 28,5 %). Die Patientinnen und Patienten erhielten über einen Zeitraum von jeweils 6 Wochen entweder erst die HFT und im Anschluss eine NIV (Sequenz HFT-NIV) oder umgekehrt (erst eine NIV und dann die HFT [Sequenz NIV-HFT]). Sowohl die HFT als auch die NIV wurden für eine nächtliche Anwendung und eine Anwendungsdauer von mindestens 6 Stunden pro Tag empfohlen. Bei der HFT wurde eine Nasenkanüle eingesetzt. Die Flussrate betrug 20 l/min und es erfolgte eine konstante

Sauerstoffzufuhr. Bei der NIV wurde der Druck unter Berücksichtigung der Verträglichkeit bei gleichzeitig größtmöglicher Verringerung des Kohlendioxidpartialdrucks angepasst. Primärer Studienendpunkt war die Reduktion des pCO<sub>2</sub>. Ebenso erhoben wurden Mortalität, Dyspnoe, körperliche Belastbarkeit, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse (UEs) und der Gesundheitszustand ermittelt durch eine visuelle Analogskala. Nur 67 von 94 Patientinnen und Patienten, die mit einer Therapie begannen, beendeten die Studie. Von diesen schlossen 26 von 44 (59 %) Patientinnen und Patienten die Sequenz HFT-NIV ab, hingegen 41 von 50 (82 %) der Patientinnen und Patienten die Sequenz NIV-HFT. Der Unterschied im Anteil der Personen mit vollständigen Daten zwischen den beiden Studiensequenzen beträgt 23 %. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, beträgt 29 %.

#### **4.2.2 HFT bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz**

Für die Anwendung der HFT bei COPD-Patientinnen und -Patienten ohne chronische respiratorische Insuffizienz konnte 1 Studie identifiziert werden.

Die Studie **Rea 2010** [16] betrachtete die HFT bei 108 Patientinnen und Patienten mit COPD oder Bronchiektasie und einem hohen Exazerbationsrisiko. Einschlusskriterien für diese Studie waren das Auftreten von mindestens 2 Exazerbationen im vorangegangenen Jahr sowie die Produktion von mehr als 5 ml Sputum täglich. Die Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe erhielten befeuchtete, maximal gesättigte Raumluft mit einer Flussrate von 20 bis 25 l/min. Mit Ausnahme der Patientinnen und Patienten, die Sauerstoff im Rahmen einer bereits bestehenden LTOT erhielten, wurde kein Sauerstoff zugesetzt. Die Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe erhielten die Standardversorgung. Blutgasanalysewerte wurden nicht berichtet. In der Studie liegt ein gemischtes Patientenkollektiv vor (COPD und Bronchiektasie, unterschiedliche Schweregrade der COPD, unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit LTOT). Dieses kann nicht eindeutig der fortgeschrittenen COPD zugeordnet werden. Zudem liegen keine Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD vor. Auch kann das Patientenkollektiv keinem anderen Krankheitsbild mit Vorliegen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 zugeordnet werden. Daher sind die aus der Studie zur Verfügung stehenden Daten weder geeignet, den Einfluss der HFT bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz noch bei einem Krankheitsbild ohne COPD mit Vorliegen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 zu bewerten. Die Ergebnisse der Studie werden daher im Folgenden nicht dargestellt.

### **4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte**

Aus 2 Studien (Vitacca 2020 und Bräunlich 2019) konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Aus 3 Studien (Storgaard 2018, Chihara 2020 und Rea 2010) konnten keine Ergebnisse verwertet werden (siehe Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2).

Eine Übersicht über die verwendeten Messinstrumente findet sich in Abschnitt A7.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

| Studie  | Endpunkte                                    |                |         |                  |                                    |                                  |                        |     |                  |                                    |
|---|--|----------------|---------|------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------|-----|------------------|------------------------------------|
|   | Mortalität                                   | Morbidität     |         |                  |                                    |                                  |                        |     |                  | LQ                                 |
|   | Gesamtmortalität                             | Exazerbationen | Dyspnoe | COPD Symptomatik | Körperliche Belastbarkeit          | Aktivitäten des täglichen Lebens | Krankenhausaufenthalte | SUE | Abbruch wegen UE | Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
| <b>HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz</b>  |  |                |         |                  |                                    |                                  |                        |     |                  |                                    |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1</b>   |  |                |         |                  |                                    |                                  |                        |     |                  |                                    |
| HFT als Langzeitanwendung   |  |                |         |                  |                                    |                                  |                        |     |                  |                                    |
| Storgaard 2018  | <i>Daten aus der Studie nicht verwertbar</i> |                |         |                  |                                    |                                  |                        |     |                  |                                    |
| HFT unter wiederholter Belastung  |  |                |         |                  |                                    |                                  |                        |     |                  |                                    |
| Vitacca 2020  | –  | –              | ○       | ○                | ○ <sup>a, b</sup> / ● <sup>c</sup> | ● <sup>d</sup>                   | –                      | –   | –                | ○                                  |
| <b>Chronische respiratorische Insuffizienz Typ 1 im Rahmen weiterer Erkrankungen</b>  |  |                |         |                  |                                    |                                  |                        |     |                  |                                    |
| Chihara 2020  | <i>Daten aus der Studie nicht verwertbar</i> |                |         |                  |                                    |                                  |                        |     |                  |                                    |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2</b>   |  |                |         |                  |                                    |                                  |                        |     |                  |                                    |
| Bräunlich 2019  | ○  | ○              | ●       | –                | ● <sup>a, c</sup>                  | –                                | –                      | ●   | –                | ● <sup>c</sup>                     |
| <b>HFT bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz</b>  |  |                |         |                  |                                    |                                  |                        |     |                  |                                    |
| Rea 2010  | <i>Daten aus der Studie nicht verwertbar</i> |                |         |                  |                                    |                                  |                        |     |                  |                                    |
| <p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.<br/> ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.<br/> –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.<br/> a. erhoben mit 6MWT (Distanz)<br/> b. erhoben mit CWRET<br/> c. erhoben mit modifizierter Borg-Skala<br/> d. erhoben mit Barthel-Index<br/> e. erhoben mit SGRQ, SRI und VAS</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CWRET: Constant Work Rate Exercise Test; HFT: High-Flow-Therapie; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SRI: Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> |  |                |         |                  |                                    |                                  |                        |     |                  |                                    |

#### 4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

##### HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für Vitacca 2020 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur körperlichen

Belastbarkeit und zu Aktivitäten des täglichen Lebens wurde für die Studie als hoch bewertet, da keine adäquate Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips erfolgte.

## **HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

Die Studie Bräunlich 2019 wurde endpunktübergreifend mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Dies lag an der unzureichenden Beschreibung des zur Auswertung verwendeten statistischen Modells und der hohen Anzahl fehlender Werte.

## **4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Für die Indikation chronische respiratorische Insuffizienz Typ 1 im Rahmen anderer Erkrankungen als der COPD liegen keine verwertbaren Daten vor.

### **4.5.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität**

#### **HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

Für den Endpunkt Mortalität wurden keine verwertbaren Daten berichtet.

#### **HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

In Bräunlich 2019 wurden 2 Todesfälle unter HFT und 2 unter NIV-Therapie berichtet. Infolge des Cross-over-Designs lassen sich die Ergebnisse jedoch nicht sinnvoll interpretieren.

### **4.5.2 Ergebnisse zu akuten Exazerbationen**

#### **HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

Für den Endpunkt akute Exazerbationen lagen keine verwertbaren Daten vor.

#### **HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

In Bräunlich 2019 traten sowohl unter HFT als auch unter NIV akute Exazerbationen auf. Aufgrund des Studiendesigns (Cross-over-Design ohne Wash-out-Phase) und der kurzen Studiendauer von 6 Wochen je Intervention können die Ergebnisse jedoch nicht sinnvoll interpretiert werden.

### **4.5.3 Ergebnisse zur Dyspnoe**

#### **HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

Verwertbare Ergebnisse zur Dyspnoe wurden nicht berichtet.

#### **HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

In der Studie Bräunlich 2019 trat in der 6-wöchigen Behandlungszeit eine Dyspnoe bei 4,3 % der Patientinnen und Patienten unter NIV auf. Keine(r) der Patientinnen und Patienten litt während der HFT unter Dyspnoe. Es liegen keine Informationen darüber vor, in welcher Sequenz (HFT-NIV oder NIV-HFT) die Ereignisse auftraten. Daher ist eine korrekte Berechnung der Effektgröße mittels des Odds Ratios nicht möglich.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Dyspnoe kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der HFT im Vergleich zu einer NIV bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz mit chronischer Hyperkapnie.

#### **4.5.4 Ergebnisse zur COPD-Symptomatik**

##### **HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

Es lagen keine verwertbaren Daten zur COPD-Symptomatik vor.

##### **HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

Es lagen keine Daten zu diesem Endpunkt vor.

#### **4.5.5 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit**

##### **HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

Verwertbare Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit werden in 1 Studie bei wiederholter Anwendung der HFT unter körperlicher Belastung erhoben (Vitacca 2020).

Es zeigte sich für die modifizierte Borg-Skala kein signifikanter Unterschied in der körperlichen Belastbarkeit zwischen HFT und Sauerstoffgabe ohne HFT während der Trainingseinheiten.

Damit ergibt sich für den Endpunkt körperliche Belastbarkeit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der HFT im Vergleich zu einer reinen Sauerstoffgabe unter Belastung bei COPD mit einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1.

##### **HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

In Bränlich 2019 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt körperliche Belastbarkeit.

Damit ergibt sich für den Endpunkt körperliche Belastbarkeit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der HFT im Vergleich zu einer NIV bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2.

#### **4.5.6 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens**

##### **HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens werden in der Studie Vitacca 2020 berichtet und anhand des Barthel-Index erhoben. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Barthel-Index zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der HFT im Vergleich zu einer reinen Sauerstoffgabe unter Belastung bei COPD mit einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1.

**HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

Daten zu Aktivitäten des täglichen Lebens wurden in Bräunlich 2019 nicht erhoben.

**4.5.7 Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten****HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

Für den Endpunkt Krankenhausaufenthalte liegen keine verwertbaren Daten vor.

**HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

Es wurden keine Daten zu Krankenhausaufenthalten in Bräunlich 2019 erhoben.

**4.5.8 Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse****HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

In Vitacca 2020 werden von den Studienautoren keine Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder zum Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse gemacht.

**HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

In Bräunlich 2019 trat bei 13,8 % der Patientinnen und Patienten unter HFT mindestens 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf und bei 12,8 % der Patientinnen und Patienten unter NIV. Da keine Informationen darüber vorliegen, in welcher Sequenz (HFT-NIV oder NIV-HFT) die Ereignisse auftraten, ist eine korrekte Berechnung der Effektgröße mittels des Odds Ratios nicht möglich.

Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Schaden der HFT im Vergleich zu einer NIV bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2.

**4.5.9 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität****HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

**HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

In der Studie Bräunlich 2019 wurden die Daten zur Lebensqualität mit dem St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ, entwickelt für Patientinnen und Patienten mit COPD) und mit dem Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI, entwickelt für Patientinnen und Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz) erhoben. Zudem wurde die Lebensqualität anhand einer visuellen Analogskala erfasst. In keiner dieser Skalen (Summenscores und relevante Subskalen) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwertdifferenzen (alle p-Werte  $\geq 0,28$ ).

Damit ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der HFT im Vergleich zu einer NIV bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2.

#### 4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

##### Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

| Indikation  | Mortalität  | Morbidität     |         |                  |                           |                                  |                        |     |                  | Lebensqualität                     |
|---|---|----------------|---------|------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------|-----|------------------|------------------------------------|
|   | Gesamtmortalität  | Exazerbationen | Dyspnoe | COPD-Symptomatik | Körperliche Belastbarkeit | Aktivitäten des täglichen Lebens | Krankenhausaufenthalte | SUE | Abbruch wegen UE | Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
| <b>HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz</b>  |   |                |         |                  |                           |                                  |                        |     |                  |                                    |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1<sup>a</sup></b>   | -   | -              | -       | -                | ↔                         | ↔                                | -                      | -   | -                | -                                  |
| <b>chronische respiratorische Insuffizienz Typ 1 im Rahmen weiterer Erkrankungen</b>  | <i>entfällt, da Daten aus der Studie nicht verwertbar</i> |                |         |                  |                           |                                  |                        |     |                  |                                    |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2</b>   | -   | ↔              | ↔       | -                | ↔                         | -                                | -                      | ↔   | -                | ↔                                  |
| <b>HFT bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz</b>  | <i>entfällt, da Daten aus der Studie nicht verwertbar</i> |                |         |                  |                           |                                  |                        |     |                  |                                    |
| ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis<br>a. HFT unter wiederholter Belastung<br>-: keine Daten berichtet bzw. verwertbar<br>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HFT: High-Flow-Therapie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis |   |                |         |                  |                           |                                  |                        |     |                  |                                    |

### **Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten**

In der Informationsbeschaffung wurden 2 Studienregistereinträge identifiziert, bei denen das im Registereintrag angegebene Studienende mehr als 1,5 Jahre in der Vergangenheit liegt, sodass Studienergebnisse hätten publiziert werden können. Bisher wurden jedoch keine Ergebnisse berichtet (siehe Tabelle 12). Da die Studieneinträge zu keinem Zeitpunkt außer der Erstellung aktualisiert wurden, ist unklar, ob die Studien überhaupt begonnen wurden.

Das Vorliegen dieser Studienregistereinträge bleibt aus 2 Gründen ohne Auswirkungen auf die Gesamtaussage: zum einen wegen der Unsicherheit bezüglich der Studienstarts, zum anderen wegen der fraglichen Relevanz der Studienpopulation in beiden Studien.

### **Nutzen-Schaden-Abwägung**

#### ***HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1***

Für die Bewertung konnten Daten aus 1 Studie mit HFT während wiederholter körperlicher Belastung herangezogen werden. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen auf Basis der Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens und körperliche Belastbarkeit. Es lagen keine verwertbaren Daten zu der für die Versorgung relevanteren Anwendungssituation der Langzeitanwendung einer HFT vor. Ein vergleichbarer Nutzen bleibt daher unklar.

In Vitacca 2020 wurden keine Schäden der HFT berichtet, allerdings eignete sich die Studie aufgrund der kurzen Studiendauer ebenso wie der kurzen Anwendungsdauer (30 Minuten für 5 Trainingseinheiten pro Woche) nur eingeschränkt, um eine Aussage über einen möglichen Schaden der HFT in Langzeitanwendung zu treffen.

Für eine abschließende Nutzen-Schaden-Abwägung liegen keine ausreichenden Daten vor.

#### ***HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 im Rahmen einer anderen Erkrankung***

Für diese Indikation wurde 1 Studie eingeschlossen, die Daten waren jedoch nicht verwertbar. Für eine Nutzen-Schaden-Abwägung liegen entsprechend keine Daten vor.

#### ***HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2***

Für die Anwendung der HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2 konnte nach 6 Wochen für die Endpunkte Exazerbationen, Dyspnoe, körperliche Belastbarkeit, SUE, gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen festgestellt werden. Auch endpunktübergreifend ergaben die Daten keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden. Inwieweit möglicherweise ein vergleichbarer Nutzen vorliegt, kann aufgrund zentraler Mängel in der Durchführung und Auswertung der Studie nicht beurteilt werden:

- 1) In der Studie Bräunlich 2019 werden Ergebnisse einer HFT bzw. einer NIV nach einer kurzen Behandlungsdauer von nur je 6 Wochen erhoben. Da es keine Wash-out-Phase gibt, kann zudem ein Carry-over-Effekt nicht ausgeschlossen werden.

- 2) Die Studie Bräunlich 2019 weist Probleme mit der Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention auf. Durch eine Beatmung soll eine Normokapnie erreicht werden. Ob dies erfolgreich ist, ist unter anderem von der Höhe des eingestellten Drucks sowie der Dauer der Beatmung abhängig [7]. Aufgrund des niedrig eingestellten Inspirationsdrucks von im Mittel 20,5 (Standardabweichung (SD) 3,6) Zentimeter Wassersäule (cm H<sub>2</sub>O) ist unklar, ob es sich hierbei um eine optimale Therapieeinstellung sowohl in der Interventions- als auch in der Vergleichsgruppe handelte. Zudem sollte die Anwendung sowohl der HFT als auch der NIV laut Studiengruppe mindestens 6 Stunden pro Tag betragen. Die tägliche Anwendungsdauer der HFT betrug im Mittel 5,2 (SD: 3,3) Stunden, die mittlere tägliche Dauer der NIV 3,9 (SD: 2,5) Stunden. Die mittlere Anwendungsdauer unterscheidet sich signifikant zugunsten der HFT ( $p < 0,001$ ).
- 3) Es lag eine hohe Anzahl fehlender Daten vor, die ersetzt wurden.

### ***HFT bei COPD ohne eine chronische respiratorische Insuffizienz***

Für die Anwendung der HFT bei COPD ohne eine chronische respiratorische Insuffizienz lagen in den eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Daten vor. Für eine Nutzen-Schaden-Abwägung liegen demnach keine Daten vor.

### **Einschätzung des Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative**

Für alle 4 Indikationen gibt es keine oder keine ausreichenden Daten für eine Nutzen-Schaden-Abwägung.

Für die Herleitung einer Aussage zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative wurden die 5 Studien herangezogen, die über die systematische Recherche eingeschlossen wurden. Die Studien wurden im Studienpool gelistet und beschrieben (vgl. Abschnitte 4.2, A3.1.3, A3.2.1). 3 dieser 5 Studien waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, die Gründe sind in Abschnitt 4.2 beschrieben (Chihara 2020, Rea 2010 und Storgaard 2018), werden aber zur Einschätzung des Potenzials herangezogen.

### ***HFT bei COPD und CRI Typ 1***

Zur Anwendung der HFT bei einer COPD und CRI (chronische respiratorische Insuffizienz) Typ 1, zeigte sich in 1 Studie bei wiederholter Anwendung unter körperlicher Belastung (Vitacca 2020) kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden gegenüber Sauerstoff mittels Maske. Daten aus 1 Studie (Storgaard 2018) zur Langzeitanwendung der HFT waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da nur ein Teilkollektiv (83 von 200) der Patientinnen und Patienten eine CRI Typ 1 aufwies und damit eine angemessene Vergleichstherapie erhielt. In dieser Studie zeigte sich sowohl für das Gesamtkollektiv (N = 200, Storgaard 2018) als auch für das Teilkollektiv der COPD-Patientinnen und Patienten mit CRI Typ 2 (N = 117, Storgaard 2020) eine geringere Rate der akuten Exazerbationen unter HFT plus LTOT im Vergleich zur LTOT allein. Da sowohl im gemischten Gesamtkollektiv als auch in der Subgruppe der Patienten und Patientinnen mit COPD mit CRI Typ 2 ähnliche Ergebnisse beobachtet wurden, kann auf Basis dieser Ergebnisse auch für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit

COPD mit CRI Typ 1 ein möglicher Vorteil bezüglich der Rate an Exazerbationen im Sinne eines Potenzials angenommen werden. Daraus ergibt sich ein Potenzial der HFT als erforderliche Behandlungsalternative bei Patientinnen und Patienten mit COPD und CRI Typ 1.

### ***HFT bei einer anderen Grunderkrankung als der COPD und CRI Typ 1***

Für die Anwendung der HFT im Vergleich zu einer reinen Sauerstoffgabe bei Patientinnen und Patienten bei einer anderen Grunderkrankung als der COPD und CRI Typ 1 konnte 1 Studie (Chihara 2020) mit wiederholter Anwendung unter Belastung identifiziert werden. Das Studienkollektiv war gemischt. Den größten Anteil machte die idiopathische Lungenfibrose mit etwa 50 % aus. Die Ergebnisse sind nicht differenziert nach den zugrundeliegenden Krankheitsbildern dargestellt. Daher waren die Daten nicht für eine Nutzensaussage verwertbar. Basierend auf Ergebnissen der Studiengesamtpopulation zum 6-Minuten-Gehtest, die einen numerischen Unterschied der HFT gegenüber reiner Sauerstoffgabe zum Vorteil der HFT zeigen, ergibt sich ein Potenzial der HFT als erforderliche Behandlungsalternative für Patientinnen und Patienten bei idiopathischer Lungenfibrose als Grunderkrankung und CRI Typ 1.

### ***HFT bei COPD und CRI Typ 2***

Für die Anwendung der HFT bei Patientinnen und Patienten mit COPD und einer CRI Typ 2 lagen in 1 eingeschlossenen Studie (Bräunlich 2019) verwertbare Daten vor. Hier zeigte sich kein Nutzen oder Schaden der HFT im Vergleich zu einer nicht invasiven Beatmung. Eine Gleichwertigkeit von HFT und nicht invasiver Beatmung kann aufgrund nur eingeschränkter Interpretierbarkeit der Daten (siehe Abschnitt 4.6) nicht bewertet werden. In der Studie zeigte sich im Blut der mit HFT Behandelten eine Senkung des Kohlendioxidpartialdrucks – einem plausiblen Surrogatendpunkt für eine verbesserte Abatmung und damit eine reduzierte Morbidität (Dyspnoe, Schlafstörung etc.). Daraus ergibt sich ein Potenzial der Methode als erforderliche Behandlungsalternative bei Patientinnen und Patienten mit COPD und CRI Typ 2.

### ***HFT bei COPD***

Für eine COPD ohne CRI lagen Daten aus 1 Studie (Rea 2010) vor, die für eine Nutzensaussage nicht herangezogen werden konnte. Die Ergebnisse sind nicht differenziert nach den zugrundeliegenden 2 Krankheitsbildern (COPD ohne CRI und Bronchiektasie ohne CRI Typ 1) dargestellt. Die Studienteilnahme war nicht auf die COPD mit fortgeschrittenem Stadium begrenzt. 63 der 108 Patienten oder Patientinnen hatten eine COPD. Der Anteil derer mit fortgeschrittener COPD ist unklar. Es liegt auch keine relevante Subgruppenanalyse der Patienten oder Patientinnen mit fortgeschrittener COPD ohne CRI vor. In der gemischten Studiengesamtpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der HFT im Vergleich zur Standardtherapie für die Anzahl der exazerbierten Tage, die Zeit bis zur ersten Exazerbation und die Lebensqualität. Da der Wirkmechanismus bei beiden Erkrankungen (COPD und Bronchiektasen) vergleichbar ist, ergibt sich ein Potenzial der HFT als erforderliche Behandlungsalternative für Patientinnen und Patienten mit COPD ohne CRI.

Zusammenfassend ergibt sich für alle 4 Indikationen aus den beschriebenen Ergebnissen der eingeschlossenen Studien, dass die HFT das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative hat.

Auch ein Blick auf laufende Studien lässt nicht erwarten, dass zukünftig ausreichende Daten für eine Nutzen-Schaden-Abwägung zur Verfügung stehen: In der Informationsbeschaffung wurden weitere 3 Einträge zu laufenden Studien sowie 1 zu einer geplanten Studie identifiziert. In Tabelle 3 werden die Studiencharakteristika gemäß der Registereinträge umrissen und aufgeführt, inwieweit die Studien grundsätzlich geeignet sind, den Nachweis eines Nutzens der Methode zu liefern. Daraus ergibt sich, dass es keine laufenden Studien gibt, auf deren Basis ein Nutznachweis zu erwarten ist, weshalb im folgenden Abschnitt Eckpunkte für entsprechende Erprobungsstudien für 2 Indikationen formuliert werden.

Tabelle 3: Studien ohne berichtete Ergebnisse – Charakteristika laut Registereintrag und mögliche Eignung zum Nutznachweis

| Studie   | Dokumentart<br>Zitat                | Studien-<br>typ | N  | Status<br>(geplantes<br>Studien-<br>ende) | Patienten<br>Intervention<br>Vergleich<br>Dauer   | Eignung zum<br>Nutznachweis   |
|--|-------------------------------------|-----------------|----|---|---|---|
| NCT0395<br>9982  | Studien-<br>registereintrag<br>[38] | RCT             | 30 | laufend<br>(01/2022)                      | Population: COPD, chronische<br>Bronchitis, k. A. zu Stabilität, zu<br>CRI<br>Intervention: nächtliche HFT für<br>min. 4 Stunden<br>Vergleich: k. A.<br>Primäre Endpunkte: Atemnot,<br>Lebensqualität, Schlafqualität,<br>Spirometrie, körperliche<br>Belastbarkeit<br>6 Wochen | keine klare Eignung,<br>da unklares<br>Patientenkollektiv<br>(Stadium der COPD)<br>und unklarer<br>Vergleich  |
| NCT0428<br>1316  | Studien-<br>registereintrag<br>[39] | RCT             | 36 | laufend<br>(01/2022)                      | Population: stabile COPD,<br>Hyperkapnie, fehlende NIV<br>Adhärenz<br>Intervention: HFT unklarer<br>Dauer<br>Vergleich: NIV wie bisher (1-5<br>Stunden am Tag)<br>3 Monate  | Keine Eignung, da<br>sich aus Ergebnissen<br>von Patienten mit<br>bekannter fehlender<br>NIV Adhärenz keine<br>verlässlichen<br>Aussagen für die<br>Gesamtpopulation<br>ableiten lassen.“ |
| NTR7513  | Studien-<br>registereintrag<br>[40] | RCT             | 80 | geplant<br>(12/2020)                      | Population: stabile COPD mit<br>Hypoxämie<br>Intervention: HFT unter<br>wiederholter Belastung<br>Vergleich: Sauerstoffgabe<br>40 Anwendungen   | Keine klare<br>Eignung, da unklare<br>Studienpopulation<br>(Stadium der COPD)<br>und keine<br>Langzeitanwendung   |
| NCT0388<br>2372  | Studien-<br>registereintrag<br>[41] | RCT             | 46 | laufend<br>(04/2022)                      | Population: COPD III-IV<br>Intervention: HFT für 8 Std. (bei<br>Bedarf zusätzlich LTOT)<br>Vergleich: Standardbehandlung<br>(bei Bedarf LTOT)<br>6 Monate   | Keine klare<br>Eignung, da unklarer<br>Vergleich  |
| COPD: chronische obstruktive Lungenerkrankung; CRI: chronische respiratorische Insuffizienz; HFT: High-Flow-Therapie; LTOT: Langzeitsauerstoffbehandlung; N: Fallzahl; NIV: Nicht invasive Beatmung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Std: Stunden |                                     |                 |    |   |   |   |

#### 4.7 Eckpunkte für Erprobungsstudien

In den folgenden Abschnitten werden Erprobungsstudien für zunächst 2 Indikationen vorgeschlagen. Es handelt sich hierbei um die epidemiologisch relevanteren Krankheitsbilder der COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 und Typ 2. Auf Basis der im Rahmen dieser Erprobungsstudien gewonnenen Erfahrungen können im Nachgang auch Erprobungsstudien zu den beiden anderen Indikationen (chronische respiratorische Insuffizienz mit einer anderen Grunderkrankung als der COPD und COPD ohne chronische respiratorische

Insuffizienz) geplant und durchgeführt werden, sodass ein Nutznachweis für alle 4 Indikationen möglich wird.

#### **4.7.1 Eckpunkte einer Erprobungsstudie bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

Eine Erprobung des Nutzens der HFT bei Patientinnen und Patienten mit COPD mit Hypoxämie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 sollte in einer randomisierten kontrollierten Studie erfolgen.

Eingeschlossen werden sollen Patientinnen und Patienten mit stabiler COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 mit Bedarf einer LTOT (Werte der Blutgasanalyse bei schwerer chronischer Hypoxämie ohne schwere Hyperkapnie: arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ )  $\leq 55$  mmHg, arterieller Kohlendioxidpartialdruck ( $\text{PaCO}_2$ )  $\leq 50$  mmHg bzw. bei chronischer Hypoxämie und Cor pulmonale mit / ohne Rechtsherzinsuffizienz und / oder sekundärer Polyglobulie  $\text{PaO}_2$  55–60 mmHg; vgl. [17]). Ausgeschlossen werden sollen Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen für die Prüf- oder Vergleichsintervention gemäß Leitlinien sowie Patientinnen und Patienten, bei denen eine stabile COPD ausgeschlossen bzw. von einer akuten respiratorischen Insuffizienz und nicht einer chronischen respiratorischen Insuffizienz ausgegangen werden kann.

Als Intervention erfolgt eine HFT mit Sauerstoff in Selbstanwendung zusätzlich zu einer LTOT über eine Dauer von 6 Monaten. Die Vergleichsbehandlung besteht in einer LTOT gemäß Leitlinienempfehlung [17].

#### **Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabeschätzung**

Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass bei Patientinnen und Patienten mit COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 eine HFT zusätzlich zur LTOT im Vergleich zu einer ausschließlichen LTOT hinsichtlich des primären Endpunkts überlegen ist. Der primäre Endpunkt ist dabei die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels eines validierten Instruments (beispielsweise des SRI [18,19]).

Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen: die Gesamtmortalität, akute Exazerbationen, die Schwere der Dyspnoe (gemessen mittels eines validierten Instruments, beispielsweise des Modified Medical Research Council [mMRC]), die Krankenhausverweildauer und UEs.

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlabeschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen. Eine verbindliche Fallzahlplanung muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Unter der Annahme eines mittleren Effekts für Hedges' g von 0,5 (basierend auf den Ergebnissen von Storgaard 2018), eines 2-seitigen Signifikanzniveaus von 5 %, einer Power von 90 % und der Verwendung eines t-Tests ergibt sich eine Fallzahl von 172, d. h. 86 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm. Unter der Annahme, dass die Drop-out-

Rate etwa 30 % beträgt, ergibt sich eine Gesamtfallzahl von 246 einzuschließenden Patientinnen und Patienten (123 pro Behandlungsarm).

Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden. Der Studieneinschluss sollte idealerweise durch ambulante und stationäre Zentren oder lokal kooperierende Kliniken erfolgen, die beide Behandlungsmethoden anbieten. Für die Abschätzung der Studiendauer ist der Aufwand bei der Patientenrekrutierung entscheidend. Sofern eine Rekrutierungszeit von 2 Jahren erreicht werden kann, ergibt sich inklusive Studienvorbereitung, Rekrutierung, Nachbeobachtung und Auswertung eine Studiendauer von etwa 4 Jahren.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

### **Erfolgsaussichten einer Erprobung**

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

Die Verfügbarkeit von Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien für die Erprobungsstudie in Deutschland erfüllen können, wird als ausreichend zur Realisierung der geschätzten Fallzahl eingeschätzt.

### **Studienkosten**

Für Studien mit kleiner Fallzahl und normalem beziehungsweise hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 10 000 beziehungsweise 12 000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 2,5 bis 3 Millionen € berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

#### **4.7.2 Eckpunkte einer Erprobungsstudie bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

Eine Erprobung des Nutzens der HFT bei Patientinnen und Patienten mit COPD und Hyperkapnie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 2 sollte in einer randomisierten kontrollierten Studie erfolgen.

Eingeschlossen werden sollen Patientinnen und Patienten mit stabiler COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2 mit Bedarf für eine NIV (Blutgasanalyse:  $\text{PaO}_2 \leq 55$  mmHg,  $\text{PaCO}_2 > 50$  mmHg; vgl. [7]). Ausgeschlossen werden sollen Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen für die Prüf- oder Vergleichsintervention gemäß Leitlinien bzw. Patientinnen und Patienten, bei denen eine stabile COPD ausgeschlossen bzw. von einer akuten respiratorischen Insuffizienz und nicht einer chronischen respiratorischen Insuffizienz ausgegangen werden kann.

Als Intervention erfolgt eine HFT in Selbstanwendung über eine Dauer von 6 Monaten im Vergleich zu einer NIV gemäß Leitlinienempfehlung [7].

### **Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabeschätzung**

Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass bei Patientinnen und Patienten mit COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2 eine HFT im Vergleich zu einer NIV hinsichtlich des primären Endpunkts überlegen ist. Der primäre Endpunkt ist dabei die Lebensqualität gemessen mittels eines validierten Instruments (beispielsweise des SRI).

Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen: die Gesamtmortalität, akute Exazerbationen, die Schwere der Dyspnoe (mittels eines validierten Instruments zu messen, beispielsweise mittels mMRC), die Krankenhausverweildauer und UEs.

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlabeschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen. Eine verbindliche Fallzahlplanung muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Unter der Annahme eines mittleren Effekts für Hedges'  $g$  von 0,5 (basierend auf den Ergebnissen von Storgaard 2018), eines 2-seitigen Signifikanzniveaus von 5 %, einer Power von 90 % und der Verwendung eines t-Tests ergibt sich eine Fallzahl von 172, d. h. 86 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm. Unter der Annahme, dass die Drop-out-Rate etwa 30 % beträgt, ergibt sich eine Gesamtfallzahl von 246 einzuschließenden Patientinnen und Patienten (123 pro Behandlungsarm).

Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden. Der Studieneinschluss sollte idealerweise durch Zentren oder lokal kooperierende Kliniken erfolgen, die beide Behandlungsmethoden anbieten. Eine effektive NIV nach den Vorgaben der Leitlinien (Anwendungsdauer, Höhe des Beatmungsdrucks) muss sichergestellt sein. Sofern eine Rekrutierungszeit von 2 Jahren erreicht werden kann, ergibt sich inklusive Studienvorbereitung, Rekrutierung, Nachbeobachtung und Auswertung eine Studiendauer von etwa 4 Jahren.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

### **Erfolgsaussichten einer Erprobung**

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

Die Verfügbarkeit von Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien für die Erprobungsstudie in Deutschland erfüllen können, wird als ausreichend zur Realisierung der geschätzten Fallzahl eingeschätzt.

### **Studienkosten**

Für Studien mit kleiner Fallzahl und normalem beziehungsweise hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 10 000 beziehungsweise 12 000 € je

Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 2,5 bis 3 Millionen € berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Die Pathophysiologie unterscheidet sich bei chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 bzw. Typ 2 (Beeinträchtigung der Lunge und damit einhergehende pulmonale Insuffizienz und Hypoxämie bzw. Störung der Atempumpe und damit einhergehende ventilatorische Insuffizienz und [zusätzliche] Hyperkapnie) ebenso wie die Wirkprinzipien der Therapien. Aufgrund der Unterschiede im Behandlungsmechanismus erscheint eine gemeinsame Betrachtung der Studien zur HFT als Vergleich zur LTOT bzw. NIV nicht sinnvoll. Aus diesem Grund wurden Eckpunkte zu 2 getrennten Erprobungsstudien mit 2 unterschiedlichen Vergleichsbehandlungen konkretisiert. Die HFT sollte bei COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 zusätzlich zur LTOT im Vergleich zu einer reinen LTOT untersucht werden. Bei COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2 kann die Anwendung der HFT als Alternative zur NIV erfolgen.

Für die Anwendung der HFT bei einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 lieferte 1 Studie verwertbare Daten. Endpunkte wie Mortalität oder akute Exazerbationen wurden in dieser Studie aufgrund der Zielsetzung und der Studiendauer nicht erhoben. Hierfür wäre eine Studie mit einer Studiendauer von 1 Jahr (oder mehr) sinnvoll. Zwar konnte mit Storgaard 2018 1 Studie zur Langzeitanwendung der HFT identifiziert werden, in die Patientinnen und Patienten mit COPD und Hypoxämie eingeschlossen wurden, allerdings wurden auch Patientinnen und Patienten mit COPD und Hyperkapnie eingeschlossen, die somit eine nicht leitlinienkonforme Vergleichsintervention erhielten. Bis zur Fertigstellung des Abschlussberichts konnten keine Daten für das Teilkollektiv der Patientinnen und Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 zur Verfügung gestellt werden, die für eine Nutzenbewertung ausreichend gewesen wären.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnte neben Bräunlich 2019 1 weitere Studie zur HFT bei COPD und Hyperkapnie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 2 identifiziert werden. Diese Studie (Nagata 2018 [20]) wurde ausgeschlossen und konnte somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Nagata 2018 wurde ausgeschlossen, da die Patientinnen und Patienten in dieser Studie mit LTOT nicht die angemessene Vergleichstherapie erhalten haben. Laut der Leitlinie ist bei PaCO<sub>2</sub>-Werten von  $\geq 50$  mmHg eine Versorgung mit NIV indiziert [17]. Für die Studienpopulation in der Studie Nagata 2018 sind Werte von über 85 mmHG angegeben. Damit ist eine Versorgung mit NIV und nicht LTOT, wie sie in der Studie Nagata 2018 erfolgte, indiziert. In Nagata 2018 wiesen die Patientinnen und Patienten im Mittel einen PaCO<sub>2</sub> von 51,5 mmHg (HFT + LTOT-Gruppe) bzw. 52,3 mmHg (LTOT-Gruppe) auf und einen PaO<sub>2</sub> von 89,2 mmHg (HFT + LTOT-Gruppe) bzw. 87,8 mmHg (LTOT-Gruppe) bei einer vergleichsweise niedrigen Sauerstoffzufuhr zwischen 1,2–1,4 l/min auf. Die aktuellen Leitlinien zur NIV beziehungsweise LTOT [7,17,21] empfehlen eine Langzeit-NIV bei einem Tages-PaCO<sub>2</sub> von  $\geq 50$  mmHg. Eine LTOT wird empfohlen bei einem wiederholten Auftreten eines PaO<sub>2</sub>  $\leq 55$  mmHg oder bei gleichzeitigem Vorliegen einer sekundären Polyglobulie oder Anzeichen einer Schwächung der rechten Herzkammer auch bei einem PaO<sub>2</sub>  $\leq 60$  mmHg. Ergebnisse einer Studie aus dem deutschen

Versorgungskontext [22] zeigen für Patientinnen und Patienten mit schwerer (GOLD-Stadium IV), stabiler hyperkapnischer COPD für den Vergleich einer NIV mit Positivdruck gegenüber der Kontrollgruppe ohne NIV eine deutlich geringere Mortalität (1-Jahres-Mortalität 12 % gegenüber 33 %,  $p < 0,001$ ).

## 6 Fazit

Aus 1 Studie zur Anwendung der High-Flow-Therapie (HFT) bei einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, die mit einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 einhergeht, zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer Sauerstoffgabe mittels HFT im Vergleich zu einer Sauerstoffgabe mittels Maske bei wiederholter Anwendung unter körperlicher Belastung. Inwieweit möglicherweise ein vergleichbarer Nutzen vorliegt, bleibt unklar. Daten aus 1 Studie zur Langzeitanwendung der HFT waren nicht verwertbar, da nur ein Teilkollektiv der Patientinnen und Patienten eine chronische respiratorische Insuffizienz Typ 1 aufwies und damit eine angemessene Vergleichstherapie erhielt.

Für die Anwendung der HFT im Vergleich zu einer reinen Sauerstoffgabe bei Patientinnen und Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 und einer anderen Grunderkrankung als der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung konnte 1 Studie mit wiederholter Anwendung unter Belastung identifiziert werden. Die Daten waren nicht für eine Nutzensaussage verwertbar.

Für die Anwendung der HFT bei Patientinnen und Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 2 lagen in 1 eingeschlossenen Studie verwertbare Daten vor. Hier zeigte sich kein Nutzen oder Schaden der HFT im Vergleich zu einer nicht invasiven Beatmung. Da in der Studie Probleme mit der Interpretierbarkeit der Daten bestehen, bleibt unklar, ob ein vergleichbarer Nutzen vorliegt.

Für eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung ohne Symptomatik einer chronischen respiratorischen Insuffizienz lagen nur Daten aus 1 Studie vor, die für eine Nutzenbewertung nicht herangezogen werden konnten.

Indikationsübergreifend lassen die Daten keinen Schaden der HFT erwarten.

Für alle 4 Indikationen konnten sowohl abgeschlossene als auch laufende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur Bewertung der HFT identifiziert werden. Aus den beschriebenen Ergebnissen aller eingeschlossenen Studien – also bei zusätzlicher Betrachtung auch der für die Nutzenbewertung nicht verwertbaren Studien – ergibt sich, dass die zu bewertende Methode HFT das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative hat. Eine Erprobung in zunächst 2 Studien erscheint sinnvoll möglich.

## Details des Berichts

### A1 Projektverlauf

#### A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 11.06.2020 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der HFT zur Selbstanwendung bei COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurde ein externer Sachverständiger eingebunden.

Während der Erstellung des Vorberichts wurde am 22.07.2020 ein Betroffener zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert. Die Selbstangaben des Betroffenen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Anhang A9 dargestellt.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 02.07.2020 wurde am 09.07.2020 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 02.02.2021, wurde am 09.02.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 09.03.2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 08.04.2021 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A4 „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

#### A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

##### Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Die Methodik im Berichtsplan wurde im Zuge der Methodenbewertungsverfahrensordnung insofern angepasst, als auch nicht randomisierte

vergleichende Interventionsstudien und prospektive vergleichende Kohortenstudien eingeschlossen werden konnten, sofern die auf RCTs basierende Datenlage zur Nutzenbewertung nicht ausreichte. Das Einschlusskriterium E5 Studientyp wurde entsprechend angepasst (Abschnitt A2.1.4).

- Darüber hinaus wurde ergänzt, dass eine Aussage zum Potenzial getroffen werden sowie Eckpunkte einer Erprobungsstudie formuliert werden sollten, für den Fall, dass kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vorlag.

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- Die Studie Bräunlich 2019 wurde zur Nutzenbewertung herangezogen (vgl. Kapitel 4, 5, 6, A3, A4).
- Infolge der neuen Informationen zu Storgaard 2018 und Aspekten aus dem Stellungnahmeverfahren wurde die Studie nicht dargestellt (vgl. Kapitel 4, 6, A3).
- Aus dem Stellungnahmeverfahren und der Erörterung ergab sich, dass die gemeinsame Betrachtung von COPD und Lungenfibrose nicht sinnvoll ist. Demnach wurde die Bewertung entsprechend den folgenden 4 Indikationen gegliedert:
  - HFT bei einer COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1,
  - HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 und einer anderen Erkrankung als der COPD,
  - HFT bei COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2 und
  - HFT bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz.
- Infolgedessen wurde die Studie Chihara 2020 zwar eingeschlossen, Ergebnisse aber im Weiteren nicht dargestellt (vgl. Kapitel 4, 6, A3).
- Die Intervention in der Erprobungsstudie bei Patientinnen und Patienten mit COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 wurde um die LTOT als Sockeltherapie ergänzt.

### **Abschlussbericht Version 1.1 im Vergleich zum Abschlussbericht Version 1.0**

Vor der Veröffentlichung der Version 1.0 des Abschlussberichts wurde die Version 1.1 erstellt, mit folgender Änderung:

- Die Aussage zum Potenzial wurde spezifiziert (vgl. Abschnitt 4.6).
- Inwieweit die laufenden Studien zum Nutznachweis geeignet sein könnten wurde ausgeführt (vgl. Abschnitt 4.6).

## **A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0**

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [10] erstellt.

### **A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **A2.1.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit stabiler, fortgeschrittener COPD aufgenommen.

Weiter werden Studien mit Kindern und Erwachsenen mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 in die Bewertung aufgenommen.

Für diese Untersuchung sind Patientinnen und Patienten relevant, bei denen die HFT weder in einer intensivmedizinischen Therapie noch im Rahmen eines Notfalls angewendet wird.

#### **A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die Prüfintervention stellt die HFT zur Selbstanwendung dar. Die Selbstanwendung kann beispielsweise im häuslichen Umfeld, in Pflegeeinrichtungen, Rehabilitationskliniken oder Einrichtungen der vertragsärztlichen Versorgung erfolgen. Die Intervention ist gekennzeichnet durch die Zufuhr erwärmter und befeuchteter Raumluft mit einer hohen Flussrate, im Bedarfsfall kombiniert mit einer zusätzlichen Sauerstoffgabe.

Hinsichtlich der Vergleichsintervention bestehen keine Einschränkungen mit Ausnahme von medikamentösen Behandlungen, die nicht gemäß dem gültigen Zulassungsstatus in Deutschland erfolgen. Im Falle einer Kombinationsbehandlung aus HFT und einer Begleittherapie muss Letztere sowohl Bestandteil der Prüf- als auch der Vergleichsintervention sein. Zudem muss auch die Art der Begleittherapie (im Falle einer pharmakologischen Begleittherapie z. B. bezüglich der Dosierung und der Applikationsart) zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar sein.

#### **A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität (z. B. Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, respiratorische Symptome)
- Krankenhausaufenthalte und / oder ambulante ärztliche Behandlung wegen Exazerbationen

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse

#### **A2.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

#### **A2.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.1.6 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

#### **A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

| Einschlusskriterien   |   |
|---|---|
| E1  | Erwachsene mit stabiler, fortgeschrittener COPD sowie Kinder und Erwachsene mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (siehe auch Abschnitt A2.1.1) |
| E2  | Prüfintervention: HFT in Selbstanwendung (siehe auch Abschnitt A2.1.2)  |
| E3  | Vergleichsintervention: Standardbehandlung ohne HFT (siehe auch Abschnitt A2.1.2)   |
| E4  | patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert   |
| E5  | RCT <sup>a</sup>  |
| E6  | Publikationssprache: Deutsch oder Englisch  |
| E7  | Vollpublikation verfügbar <sup>b</sup>  |
| <p>a. Änderung nach Berichtsplan, vgl. Abschnitt A1.2</p> <p>b. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [23] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [24] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HFT: High-Flow-Therapie; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> |   |

### A2.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

## A2.2 Informationsbeschaffung

### A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die Suche fand am 10.06.2020 statt.

Es wird geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann.

Dabei erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens 1 diesbezüglich hochwertige und aktuelle Übersicht identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Primärstudien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Festlegung dazu, welche systematische(n) Übersicht(en) die Einschlusskriterien des Berichtes erfüllen, erfolgt nach Veröffentlichung des Berichtsplans.

### **A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Primärstudien**

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens 1 systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Primärstudien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Die Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

#### **Primäre Informationsquellen**

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

#### ▪ Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus den Herstellerangaben werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R.

vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt werden folgende Hersteller:

- Hamilton Medical AG
- Fisher & Paykel Healthcare GmbH
- Flexicare Medical Ltd.
- Löwenstein Medical GmbH & Co. KG
- Philips GmbH Market DACH
- Teleflex, Inc.
- TNI medical AG
- VapoTherm, Inc.
- WILAméd GmbH

Bei diesen Herstellern kann auf Basis der Produktangaben auf der Website davon ausgegangen werden, dass die Gerätemerkmale den Kernmerkmalen der zu bewertenden Methode (Zufuhr erwärmter und befeuchteter Raumluft mit einer hohen Flussrate) entsprechen.

### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Zulassungsbehörden
  - Food and Drug Administration
- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

### **A2.2.3 Selektion relevanter Studien**

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt A2.1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

## **A2.3 Informationsbewertung und Synthese**

### **A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokuments selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter Abschnitt A2.3.3 bis Abschnitt A2.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, d. h., wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

### **A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

#### **A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

#### **B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

### **A2.3.3 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [25] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p \geq 0,05$ ), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [26]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [27] angewendet werden.

#### **A2.3.4 Sensitivitätsanalysen**

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

#### **A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

### A2.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 5 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

|   |        | Anzahl Studien                                    |   |                                       |              |   |
|---|--------|---|---|---------------------------------------|--------------|---|
|   |        | 1<br>(mit statistisch<br>signifikantem<br>Effekt) | ≥ 2                                       |                                       |              |   |
|   |        |   | homogen                                   | heterogen                             |              |   |
|   |        |   | Metaanalyse<br>statistisch<br>signifikant | gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup> |              |   |
|   |        |   | deutlich                                  | mäßig                                 | nein         |   |
| Qualitative<br>Ergebnis-<br>sicherheit  | hoch   | Hinweis   | Beleg                                     | Beleg                                 | Hinweis      | – |
|   | mäßig  | Anhaltspunkt                                      | Hinweis                                   | Hinweis                               | Anhaltspunkt | – |
|   | gering | –   | Anhaltspunkt                              | Anhaltspunkt                          | –            | – |
| a. Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist. |        |   |   |                                       |              |   |

### **A3 Details der Ergebnisse**

#### **A3.1 Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten**

Von den 2 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A6.1) wurde keine systematische Übersicht als aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

##### **A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

###### **A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen**

###### **A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die letzte Suche fand am 14.08.2020 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.

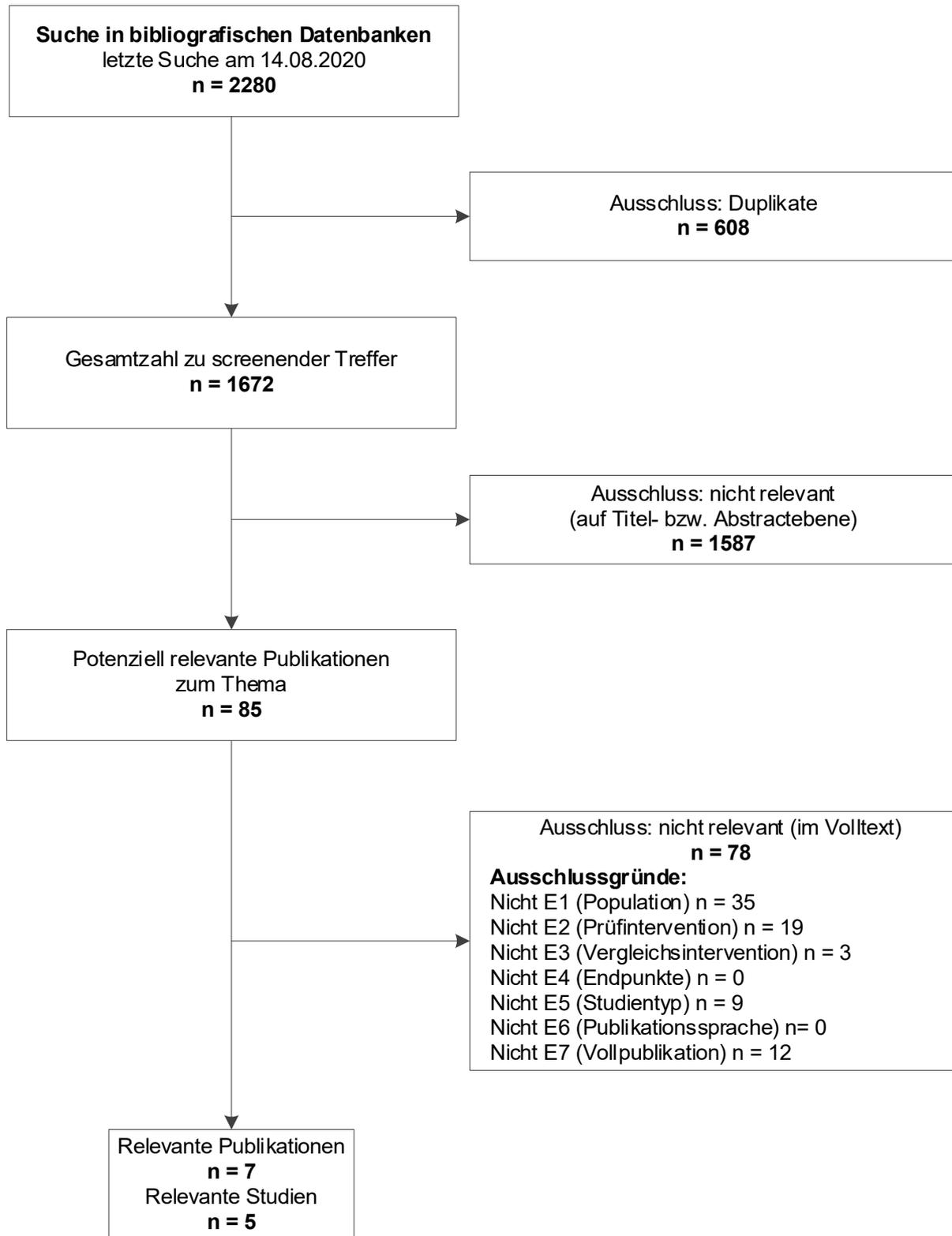


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

### A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

| Studie  | Studienregister-ID  | Studienregister         | Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden |
|---|---------------------|-------------------------|--|
| Bräunlich 2019                                  | Nct02007772         | ClinicalTrials.gov [28] | nein   |
| Chihara 2020 <sup>a</sup>                       | Nct02804243         | ClinicalTrials.gov [29] | nein   |
| Rea 2010 <sup>a</sup>                           | Actrn12605000623695 | anzctr.org.au [30]      | nein   |
| Storgaard 2018 <sup>a</sup>                     | Nct02731872         | ClinicalTrials.gov [31] | nein   |
| Vitacca 2020                                    | Nct03322787         | ClinicalTrials.gov [32] | nein   |
| a. für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt |                     |                         |  |

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 30.06.2020 statt.

### A3.1.2.1.3 Herstelleranfragen

Vapotherm, Inc. und Löwenstein Medical GmbH & Co. KG unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung. Die Hersteller Fisher & Paykel Healthcare GmbH, Flexicare Medical Ltd., Hamilton Medical AG, TNI medical AG, WILamed GmbH, Philips GmbH Market DACH und Teleflex, Inc. unterschrieben diese nicht.

Aus den übermittelten Dokumenten wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

### A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

#### A3.1.2.2.1 Zulassungsbehörden

Auf der Website der FDA wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

#### A3.1.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im

Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

Es wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

#### **A3.1.2.2.3 Anwendung weiterer Suchtechniken**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 7):

Tabelle 7: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

| Studie         | Verfügbare Dokumente ([Zitat]) |
|----------------|--------------------------------|
| Bräunlich 2019 | Bräunlich 2015 [33]            |

#### **A3.1.2.2.4 Anhörung**

Im Rahmen der Anhörung wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 8):

Tabelle 8: Im Rahmen der Anhörung genannte relevante Studien bzw. Dokumente

| Studie         | Verfügbare Dokumente ([Zitat])            |
|----------------|---|
| Storgaard 2018 | Studienprotokoll [34]<br>Publikation [12] |

#### **A3.1.2.2.5 Autorenanfragen**

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 9). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 9: Übersicht über Autorenanfragen (mehreseitige Tabelle)

| Studie      | Inhalt der Anfrage  | Antwort eingegangen<br>ja / nein | Inhalt der Antwort  |
|-------------|---|----------------------------------|---|
| NCT02083120 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gibt es eine Publikation zu der abgeschlossenen Studie?</li> </ul>   | ja                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es gibt noch keine Publikation.</li> </ul>   |
|             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Detaillierte Beschreibung der Patientencharakteristika und der Studieninterventionen</li> </ul>  | ja                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einschluss von Patienten im Rahmen des Krankenhausaufenthalts bei Exazerbation einer COPD mit persistierender Hyperkapnie. Einleitung der NHF-Therapie. <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Messung der Atemmuster im Wachzustand (randomisiert unter NHF-Flussraten 20 und 35L/min).</li> <li>▫ nächtliche polysomnografische Untersuchung mit transkutaner pCO<sub>2</sub>-Kontrolle (randomisiert unter 20 und 35L/min NHF)</li> <li>▫ bei Entlassung je 4 Wochen Heimtherapie NHF (35L/min) vs. LTOT (Cross-over randomisiert).</li> </ul> </li> </ul>            |
|             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erhielten die Patienten zunächst ausschließlich die HFT oder erfolgt diese zusätzlich zur NIV oder LTOT?</li> <li>▪ Die Studie bezieht sich auf Patienten mit Hyperkapnie [...]. Die Leitlinien empfehlen für diese Patientengruppe die nicht invasive Beatmung. Wieso wurde in der Studie die LTOT als Vergleichstherapie gewählt?</li> </ul> | ja                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Patienten wurden bei Aufnahme [...] gemäß den internationalen Leitlinien behandelt, d. h. Sauerstoff bei Hypoxämie, Antibiotika bei Infektzeichen, Steroidstoß, NIV bei respiratorischer Acidose. Wenn vor der geplanten Entlassung [...] weiterhin eine chronische Hyperkapnie bestand, wurde die Studienteilnahme angeboten. Bei Initiierung der Studie bestand zu mindestens in den internationalen Leitlinien keine klare Empfehlung für NIV bei chronischer Hyperkapnie bei COPD. Daher wurde als Vergleichsarm eine reine Sauerstofftherapie genutzt.</li> </ul> |
| NCT02972021 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wurde die Studie beendet?</li> <li>▪ Gibt es Publikationen oder weitere Informationen, die zur Verfügung gestellt werden können?</li> </ul>  | nein                             | <i>keine</i>  |
|             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wurde die Studie gestartet?</li> <li>▪ Falls die Studie gestoppt wurde, wie viele Patienten wurden rekrutiert?</li> </ul>  |                                  |   |
| NCT02973945 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wurde die Studie gestartet?</li> <li>▪ Falls die Studie gestoppt wurde, wie viele Patienten wurden rekrutiert?</li> <li>▪ Wurde die Studie beendet?</li> </ul>   | nein                             | <i>keine</i>  |

Tabelle 9: Übersicht über Autorenanfragen (mehrsseitige Tabelle)

| Studie         | Inhalt der Anfrage   | Antwort eingegangen ja / nein | Inhalt der Antwort  |
|----------------|--|-------------------------------|---|
| Storgaard 2018 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zu Allocation Concealment: Waren die Umschläge blickdicht und durchnummeriert?</li> <li>▪ Zu (S)UE: Wurden bei jedem Patientenkontakt schwere und schwerwiegende UEs erfasst?</li> <li>▪ Gibt es ein Studienprotokoll?</li> <li>▪ Können folgende Informationen übermittelt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Welche und wie viele (S)UEs sind in welcher Gruppe aufgetreten?</li> <li>▫ Studienprotokoll</li> </ul> </li> </ul> | nein                          | <i>keine</i>  |
|                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verweis auf erste Anfrage</li> </ul>  | ja                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Allocation Concealment: Die Umschläge waren blickdicht, versiegelt und durchnummeriert.</li> <li>▪ Therapiebedingte (S)UEs wurden bei jedem Patientenkontakt erfasst.</li> <li>▪ Es traten keine SUEs und 15 AEs (primär Rhinorrhö) in der HFT + LTOT-Gruppe auf.</li> <li>▪ Studienprotokoll wurde übermittelt</li> </ul> |
|                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Können Baselinecharakteristika, Exazerbation zu Studienbeginn und -ende für die Patienten mit Hypoxämie ohne Hyperkapnie zur Verfügung gestellt werden?</li> </ul>  | ja                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ übermittelte Daten nicht verwertbar, da unvollständig</li> </ul>   |

Tabelle 9: Übersicht über Autorenanfragen (mehrseitige Tabelle)

| Studie      | Inhalt der Anfrage  | Antwort eingegangen ja / nein | Inhalt der Antwort   |
|-------------|---|-------------------------------|--|
|             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zusätzliche Informationen zu statistischer Auswertung, vollständige Ergebnisse zu allen erhobenen patientenrelevanten Endpunkten,</li> <li>▪ Erzeugung der Randomisierungssequenz</li> <li>▪ Gründe, warum in Abbildung 1 aus Storgaard [11] k. A. zu Patienten zu finden sind, die die Vergleichstherapie abbrachen und in der Studie verblieben</li> <li>▪ Anzahl der rein hypoxämischen Patienten, die Vergleichs- bzw. Interventionsgruppe zugeordnet wurden (zu Studienbeginn und -ende)</li> </ul> | ja                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Zurverfügungstellung der zusätzlichen Informationen bis zum Redaktionsschluss des Abschlussberichts möglich, aber mittelfristig in Aussicht gestellt</li> <li>▪ Randomisierung mittels 3. Person, die nicht an der Studie beteiligt war; Nummerierung 1–200, keine weiteren Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz</li> <li>▪ k. A. zu Gründen</li> <li>▪ k. A. zur Anzahl der Patienten bis Redaktionsschluss des Abschlussberichts möglich</li> </ul> |
| NCT03282019 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beschreibung der Patientencharakteristika (Blutgaswerte und Lungenfunktionswerte)</li> <li>▪ Ist absehbar, wann Studienergebnisse publiziert werden?</li> </ul>  | ja                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es können aktuell keine Informationen zur Verfügung gestellt werden.</li> <li>▪ Zeitpunkt einer Veröffentlichung noch nicht absehbar</li> </ul>   |

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HFT: High-Flow-Therapie; k. A.: keine Angabe; l/min: Liter pro Minute; LTOT: (Langzeit-)Sauerstofftherapie; NHF: Nasale High-Flow-Therapie; NIV: nicht invasive Beatmung; pCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck; (S)UE: (schweres) unerwünschtes Ereignis

### A3.1.2.3 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurde folgende relevante Studie beziehungsweise Dokument identifiziert, die bzw. das nicht über andere Rechenschritte gefunden wurde (Tabelle 10):

Tabelle 10: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

| Studie       | Verfügbare Dokumente ([Zitat]) |
|--------------|--------------------------------|
| Chihara 2020 | Chihara 2020 [14] (Preprint)   |

Das Dokument wurde über den Studienregistereintrag [29] gefunden.

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 5 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 11).

Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung

| Studie  | Verfügbare Dokumente                   |  |   |
|---|--|--|---|
|   | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern | Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich) |
| <b>HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz</b>  |  |  |   |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1</b>   |  |  |   |
| HFT als Langzeitanwendung   |  |  |   |
| Storgaard 2018 <sup>a</sup>   | ja [11,12,35,36]                       | ja [31] / nein   | ja [34]   |
| HFT unter wiederholter Belastung  |  |  |   |
| Vitacca 2020  | ja [13,37]                             | ja [32] / nein   | nein  |
| <b>Chronische respiratorische Insuffizienz Typ 1 im Rahmen weiterer Erkrankungen</b>  |  |  |   |
| Chihara 2020 <sup>a</sup>   | ja <sup>b</sup> [14]                   | ja [29] / nein   | nein  |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2</b>   |  |  |   |
| Bräunlich 2019  | ja [15,33]                             | ja [28] / nein   | nein  |
| <b>HFT bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz</b>  |  |  |   |
| Rea 2010 <sup>a</sup>   | ja [16]                                | ja [30] / nein   | nein  |
| a. es lagen keine verwertbaren Daten vor<br>b. Es handelt sich hier um eine vorläufige Version eines Manuskriptes (Preprint), das die Begutachtung bei einer Zeitschrift zum Redaktionsschluss des Vorberichts noch nicht abgeschlossen hat.<br>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HFT: High-Flow-Therapie |  |  |   |

### A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 12 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. Für 2 Studien mit unklarem Status wurde eine Autorenanfrage gestellt.

Mit der Nummer Nct02972021 wurde 2016 eine chinesische Studie in ein Studienregister eingetragen. Es wurde angegeben, dass die Rekrutierung noch nicht begonnen habe. Danach wurde der Eintrag nicht aktualisiert. Demnach ist unklar, ob die Patientenrekrutierung tatsächlich gestartet wurde. Dem Studienregistereintrag zufolge sollten 300 Patientinnen und Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz und Hypoxämie entweder auf eine LTOT oder eine HFT randomisiert werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um eine andere als die für diesen Bericht relevante Population handelt: Es wurden möglicherweise auch Patientinnen und Patienten mit akuten Exazerbationen in die Studie eingeschlossen, da nur explizit Patientinnen und Patienten mit einem pH < 7,28 aus der Studie ausgeschlossen wurden. Bei einem pH-Wert unter 7,35 ist jedoch bereits von einer instabilen Situation auszugehen.

In einem anderen Studienregister wurde die Studie mit den gleichen Informationen eingetragen.

Die zweite identifizierte Studie mit unklarem Status sollte in Argentinien durchgeführt werden. In der als randomisiert eingetragenen Studie Nct02973945 sollten laut Studienregistereintrag 60 Patientinnen und Patienten mit COPD im Rahmen eines 8-wöchigen Rehabilitationsprogramms entweder die HFT oder Sauerstoff über eine Venturi-Maske während eines Ausdauertrainings erhalten. Das Training sollte 3-mal pro Woche erfolgen. Ob es sich hierbei um Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD handelt, geht aus dem Studienregistereintrag nicht hervor. Auch für diese Studie bleibt unklar, ob und wie viele Patientinnen und Patienten rekrutiert wurden.

Das Vorliegen dieser Studienregistereinträge bleibt aus 2 Gründen ohne Auswirkungen auf die Gesamtaussage: Dazu zählt neben den Unsicherheiten bezüglich Studienstart besonders auch die fragliche Relevanz der Studienpopulation in beiden Studien.

NCT03282019 beschreibt 1 Studie aus Japan zu dem Vergleich HFT mit LTOT als Sockeltherapie vs. alleinige LTOT bei COPD über 52 Wochen. Einschlusskriterium laut Studienregistereintrag war u. a. zum einen GOLD-Stadium 2–4, zum anderen ein  $pCO_2 \geq 45$  Torr (etwa 45 mmHg). Unter welcher chronischen respiratorischen Insuffizienz (Typ 1 oder Typ 2) die Patientinnen und Patienten leiden und ob für dieses Kollektiv die Vergleichstherapie (LTOT) in der Studie dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht, ist aus dem Studienregistereintrag nicht ersichtlich. Laut den Studienautoren können aktuell keine Informationen zur Verfügung gestellt werden und der Zeitpunkt einer Veröffentlichung ist noch nicht absehbar.

Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

| Studie                   | Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat | Studientyp | Geplante Fallzahl | Status (ggf. geplantes Studienende)  |
|--------------------------|---|------------|-------------------|--------------------------------------|
| NCT03959982              | Studienregistereintrag [38]                 | RCT        | 30                | laufend (01/2022)                    |
| NCT04281316              | Studienregistereintrag [39]                 | RCT        | 36                | laufend (01/2022)                    |
| NTR7513                  | Studienregistereintrag [40]                 | RCT        | 80                | geplant (12/2020)                    |
| NCT03882372              | Studienregistereintrag [41]                 | RCT        | 46                | laufend (04/2022)                    |
| NCT03282019 <sup>a</sup> | Studienregistereintrag [42,43]              | RCT        | 120               | abgeschlossen (10/2020) <sup>b</sup> |
| NCT02972021 <sup>a</sup> | Studienregistereintrag [44,45]              | RCT        | 300               | unklar (12/2018)                     |
| NCT02973945 <sup>a</sup> | Studienregistereintrag [46]                 | RCT        | 60                | unklar (05/2019)                     |

a. Für den Eintrag wurde eine Autorenanfrage durchgeführt.  
b. Die Angaben zum Status der Studie in den beiden Studienregistereinträgen sind nicht einheitlich.  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

## A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In der folgenden Tabelle 13 werden die eingeschlossenen und verwertbaren Studien hinsichtlich wichtiger Merkmale beschrieben, die für die vorliegende Nutzenbewertung

relevant sind. In weiteren Tabellen erfolgen eine Charakterisierung der Interventionen in den Studien (Tabelle 14), eine Beschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten (Tabelle 15) sowie eine Charakterisierung der in den Studien untersuchten Populationen (Tabelle 16). Studien, deren Daten nicht verwertbar waren und die infolgedessen nicht zur Nutzenableitung herangezogen werden konnten, werden nicht dargestellt.

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

| Studie   | Studien-<br>design | Patientenzahl N | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung                               | Studien-<br>dauer                           | Relevante Endpunkte <sup>a</sup>   |
|--|--------------------|-----------------|--|---|--|
| <b>HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz</b>   |                    |                 |  |   |  |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1</b>  |                    |                 |  |   |  |
| HFT unter wiederholter Belastung   |                    |                 |  |   |  |
| Vitacca<br>2020  | RCT                | 171             | 8 Kliniken in Italien,<br>von 11/2017–<br>12/2018 <sup>b</sup>     | 20<br>Trainings-<br>einheiten<br>(4 Wochen) | <b>primär:</b><br>Ausdauer (Zeit bis zur<br>Erschöpfung beim<br>CWRET) <sup>c</sup><br><br><b>sekundär:</b><br>körperliche Belastbarkeit<br>(Borg-Skala), Aktivitäten<br>des täglichen Lebens<br>(Barthel-Index)                   |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2</b>  |                    |                 |  |   |  |
| Bräunlich<br>2019  | Cross-<br>over     | 102             | 13 Kliniken in<br>Deutschland, von<br>05/2011–11/2016 <sup>b</sup> | 12 Wochen                                   | <b>primär:</b><br>Reduktion des<br>Kohlendioxidpartialdrucks<br>(pCO <sub>2</sub> )<br><br><b>sekundär:</b><br>körperliche Belastbarkeit<br>(6MWT, Borg-Skala),<br>Lebensqualität (SGRQ,<br>SRI), Gesundheitszustand<br>(VAS), UEs |
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Zeitraum der Rekrutierung</p> <p>c. Ergebnisse liegen nur für 46 von 171 Patientinnen und Patienten vor und werden daher nicht in der Nutzenbewertung betrachtet.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CWRET: Constant Work Rate Exercise Test; HFT: High-Flow-Therapie; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; SRI: Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> |                    |                 |  |   |  |

Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

| Studie  | Intervention   | Vergleich  | Begleittherapie  |
|---|--|--|--|
| <b>HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz</b>  |  |  |  |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1</b>   |  |  |  |
| HFT unter wiederholter Belastung  |  |  |  |
| Vitacca 2020  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 30 Minuten Training auf dem Fahrradergometer für 20 Übungseinheiten (5 Einheiten/Woche)</li> <li>▪ Ermittlung der inspiratorischen Sauerstoffzufuhr (FiO<sub>2</sub>) während Run-in-Phase mit Venturi-Maske (FiO<sub>2</sub> 0,21–1)</li> <li>▪ Sauerstoffzufuhr während Übungseinheit durch HF-Nasenkantüle; HFT mit Flussrate bis zu 60 l/min<sup>a</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 30 Minuten Training auf dem Fahrradergometer für 20 Übungseinheiten (5 Einheiten/Woche)</li> <li>▪ Ermittlung der FiO<sub>2</sub> während Run-in-Phase mit Venturi-Maske</li> <li>▪ Sauerstoffzufuhr während Übungseinheit durch Venturi-Maske</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortsetzung der bereits bestehenden medikamentösen Therapie und LTOT</li> </ul> |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2</b>   |  |  |  |
| Bräunlich 2019  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HFT über Nasensonde</li> <li>▪ Flussrate von 20 l/min</li> <li>▪ empfohlene Dauer der Anwendung: ≥ 6 h/Tag</li> <li>▪ empfohlener Zeitpunkt der Anwendung: über Nacht<sup>b</sup></li> <li>▪ konstante Sauerstoffzufuhr (Spontanatmung durch Nasenkantüle)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NIV</li> <li>▪ empfohlene Dauer der Anwendung: ≥ 6 h/Tag</li> <li>▪ empfohlener Zeitpunkt der Anwendung: über Nacht<sup>d</sup></li> <li>▪ Anwendung gemäß deutschen Leitlinien [47]</li> <li>▪ Druckanpassung für maximale Verträglichkeit und Verringerung des Kohlendioxidpartial-drucks</li> <li>▪ vorzugsweise Anwendung einer Mund-Nasen-Maske, bei Unverträglichkeit einer Nasenmaske</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortsetzung der bereits bestehenden medikamentösen Therapie</li> </ul>          |
| a. Reduktion der Flussrate, wenn diese vom Patienten/von der Patientin nicht toleriert wurde  |  |  |  |
| b. auch eine Anwendung am Tag möglich   |  |  |  |
| COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FiO <sub>2</sub> : inspiratorische Sauerstofffraktion; HFT: High-Flow-Therapie; NIV: nicht invasive Beatmung; LTOT: (Langzeit-)Sauerstofftherapie |  |  |  |

Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten

| Studie   | Wesentliche Einschlusskriterien   | Wesentliche Ausschlusskriterien   |
|--|---|---|
| <b>HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz</b>   |   |   |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1</b>  |   |   |
| HFT unter wiederholter Belastung   |   |   |
| Vitacca 2020   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter zwischen 40 und 85 Jahren</li> <li>▪ Diagnose einer COPD mit <math>FEV_1 &lt; 0,7</math></li> <li>▪ LTOT seit <math>\geq 3</math> Monaten</li> <li>▪ stabile COPD ohne Exazerbation in den letzten 30 Tagen oder Wechsel in der Medikation in den letzten 7 Tagen</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Heimbehandlung mit NIV</li> <li>▪ MMSE <math>&lt; 22</math></li> <li>▪ Asthma und / oder Ansprechen auf Bronchodilatoren</li> <li>▪ Krankheitsgeschichte mit kardiovaskulären Erkrankungen, Herzinsuffizienz, begleitender Lungenfibrose</li> <li>▪ Überschneidung zu Symptomen einer OSA oder Lungenkreberkrankung</li> <li>▪ Teilnahme an einem Lungenrehabilitationsprogramm vor <math>&lt; 6</math> Monaten</li> </ul> |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2</b>  |   |   |
| Bräunlich 2019   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>▪ COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz und stabiler Hyperkapnie am Tag (<math>pCO_2 \geq 50</math> mmHg)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exazerbation vom Typ I oder II vor <math>\leq 4</math> Wochen</li> <li>▪ NIV vor <math>\leq 14</math> Tagen</li> <li>▪ BMI <math>&gt; 30</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>  |
| BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; $FEV_1$ : Einsekundenkapazität: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; HFT: High-Flow-Therapie; LTOT: (Langzeit-)Sauerstofftherapie; MMSE: Mini-Mental-Status-Test; NIV: nicht invasive Beatmung; OSA: obstruktive Schlafapnoe; $pCO_2$ : Kohlendioxidpartialdruck |   |   |

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehreseitige Tabelle)

| Studie  | Intervention             | Vergleich                |
|---|--------------------------|--------------------------|
| <b>Charakteristika</b>  |                          |                          |
| <b>Kategorie</b>  |                          |                          |
| <b>HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz</b>        |                          |                          |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1</b> |                          |                          |
| HFT unter wiederholter Belastung                                |                          |                          |
| <b>Vitacca 2020</b>   |                          |                          |
| N   | 84                       | 87                       |
| Alter [Jahre], MW (SD)  | 71,1 (7,8)               | 71,8 (8,4)               |
| Geschlecht [w / m], %   | 26,2 <sup>a</sup> / 73,8 | 31,1 <sup>a</sup> / 68,9 |
| Blutgasanalysen   |                          |                          |
| pH, MW (SD)   | 7,43 (0,03)              | 7,42 (0,03)              |
| PaCO <sub>2</sub> [mmHg], MW (SD)                               | 44,6 (7,6)               | 43,6 (9,3)               |
| PaO <sub>2</sub> [mmHg], MW (SD)                                | 58,4 (9,5)               | 60,5 (8,6)               |
| SaO <sub>2</sub> , MW (SD)                                      | k. A.                    | k. A.                    |
| vorangegangene LTOT-Behandlung [Monate], MW (SD)                | k. A. <sup>b</sup>       | k. A. <sup>b</sup>       |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)                               | 26,4 (6,3)               | 25,7 (5,6)               |
| Rauchverhalten, n (%)   |                          |                          |
| Nichtraucher  | k. A.                    | k. A.                    |
| Raucher   | k. A.                    | k. A.                    |
| ehemalige Raucher   | k. A.                    | k. A.                    |
| Packungsjahre   | k. A.                    | k. A.                    |
| Lungenfunktionswerte  |                          |                          |
| FEV <sub>1</sub> %, MW (SD)                                     | 41,0 (15,6)              | 42,6 (16,8)              |
| FVC %, MW (SD)  | 65,9 (17,5)              | 68,4 (19,2)              |
| FEV <sub>1</sub> /FVC   | 0,45 (0,17)              | 0,46 (0,13)              |
| 6MWT [Meter], MW (SD)   | 293,4 (92,1)             | 289,4 (91,3)             |
| Borg-Skala, MW (SD)   | k. A.                    | k. A.                    |
| mMRC-Score, MW (SD)   | 2,8 (1,1)                | 2,9 (0,9)                |
| CAT-Score, MW (SD)  | 19,6 (6,9)               | 19,9 (7,5)               |
| Exazerbationen im vorangegangenen Jahr, MW (SD)                 | k. A. <sup>c</sup>       | k. A. <sup>c</sup>       |
| Studien- / Therapieabbrucher, n (%)                             | 13 (15 <sup>a</sup> )    | 21 (24)                  |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2</b> |                          |                          |
| <b>Bräunlich 2019</b>   |                          |                          |
| N   | 94                       |                          |
| Alter [Jahre], MW (SD)  | 65 (9)                   |                          |
| Geschlecht [w / m], %   | 61 / 39                  |                          |

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehreseitige Tabelle)

| Studie   | Intervention | Vergleich                          |
|--|--------------|------------------------------------|
| <b>Charakteristika</b>   |              |                                    |
| <b>Kategorie</b>   |              |                                    |
| Blutgasanalysen <sup>b</sup>   |              |                                    |
| pH, MW (SD)  |              | 7,4 (0,04)                         |
| pCO <sub>2</sub> [mmHg], MW (SD)   |              | 56,5 (5,4)                         |
| pO <sub>2</sub> [mmHg], MW (SD)  |              | 68,9 (16,0)                        |
| SaO <sub>2</sub> , MW (SD)   |              | k. A.                              |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)  |              | 23,1 (4,8)                         |
| Rauchverhalten, n (%)  |              |                                    |
| Nichtraucher   |              | 2 (2)                              |
| Raucher  |              | 19 (21)                            |
| ehemalige Raucher  |              | 69 (77)                            |
| Packungsjahre, MW (SD)   |              | k. A.                              |
| Lungenfunktionswerte   |              |                                    |
| FEV <sub>1</sub> %, MW (SD)  |              | 28,5 (10,2)                        |
| FVC %, MW (SD)   |              | 48,0 (15,0)                        |
| FEV <sub>1</sub> / FVC   |              | 49,4 (13,4)                        |
| 6MWT [Meter], MW (SD)  |              | 236 (135)                          |
| Borg-Skala, MW (SD)  |              | k. A.                              |
| mMRC-Score, MW (SD)  |              | k. A.                              |
| CAT-Score, MW (SD)   |              | 24,7 (7,6)                         |
| Exazerbationen im vorangegangenen Jahr, MW (SD)  |              | 1,8 (2,2)                          |
| Studien- / Therapieabbrecher, n (%)  |              | 27 <sup>a</sup> (29 <sup>a</sup> ) |
| a. eigene Berechnung   |              |                                    |
| b. Eingeschlossen werden sollten Patienten, die mindestens 3 Monate LTOT erhielten.  |              |                                    |
| c. Eingeschlossen werden sollten Patienten, die in den letzten 30 Tagen keine Exazerbationen erlitten.   |              |                                    |
| 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BMI: Body-Mass-Index; CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV <sub>1</sub> : Einsekundenkapazität; forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FVC: forcierte Vitalkapazität; HFT: High-Flow-Therapie; IPF: idiopathische Lungenfibrose; k. A.: keine Angabe; LTOT: (Langzeit-)Sauerstofftherapie; mtr: Meter; m: männlich; mMRC: Modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; PaCO <sub>2</sub> : arterieller Kohlendioxidpartialdruck; PaO <sub>2</sub> : arterieller Sauerstoffpartialdruck; pCO <sub>2</sub> : Kohlendioxidpartialdruck; SaO <sub>2</sub> : arterielle Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung; w: weiblich |              |                                    |

### A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials der verwertbaren Studien ist in der folgenden Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

| Studie<br>Indikation  | Adäquate Erzeugung der<br>Randomisierungssequenz | Verdeckung der<br>Gruppenzuteilung | Verblindung         |                      | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktübergreifendes<br>Verzerrungspotenzial |
|---|--|------------------------------------|---------------------|----------------------|--|--------------------------|--|
|   |  |                                    | Patientin / Patient | Behandelnde Personen |  |                          |  |
| <b>HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz</b>  |  |                                    |                     |                      |  |                          |  |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1</b>   |  |                                    |                     |                      |  |                          |  |
| HFT unter wiederholter Belastung  |  |                                    |                     |                      |  |                          |  |
| Vitacca 2020  | ja   | ja                                 | nein                | nein                 | ja                                       | ja                       | niedrig <sup>a</sup>                           |
| <b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2</b>   |  |                                    |                     |                      |  |                          |  |
| Bräunlich 2019  | ja   | ja                                 | nein                | nein                 | ja                                       | nein <sup>b</sup>        | hoch <sup>c</sup>                              |
| <p>a: Die fehlende Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie der Behandlerinnen und Behandler bedeutet nicht zwangsläufig ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>b: Die Validität des verwendeten statistischen Modells ist unklar und lässt sich aufgrund fehlender Angaben zu Verlaufswerten auch nicht einschätzen. Zudem liegt ein hoher Anteil fehlender Werte vor, die trotz Ersetzung zu verzerrten Ergebnissen führen können.</p> <p>c: wegen sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HFT: High-Flow-Therapie</p> |  |                                    |                     |                      |  |                          |  |

### A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

#### A3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde in Bräunlich 2019 mit hoch bewertet. Daher ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sämtlicher Endpunkte in dieser Studie auch als hoch zu bewerten, da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf Endpunktebene niederschlägt.

Eine endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte nur für die auf Studienebene niedrig verzerrte Studie Vitacca 2020. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte körperliche Belastbarkeit (gemessen mit der Borg-Skala) und Aktivitäten des täglichen Lebens (gemessen mit dem Barthel-Index) wurde wegen fehlender adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips mit hoch bewertet.

### A3.3.2 Dyspnoe

#### Ergebnisse zu Dyspnoe

##### *COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2*

Tabelle 18: Ergebnisse – Atemnot

| Studie  | Zeitpunkt | N  | n              | %                | HFT vs. NIV          |  |
|---|-----------|----|----------------|------------------|----------------------|--|
|   |           |    |                |                  | OR [95 %-KI]; p-Wert |  |
| Intervention<br>Vergleich   |           |    |                |                  |                      |  |
| <b>Bräunlich 2019</b>   |           |    |                |                  |                      |  |
| HFT   | 6 Wochen  | 94 | 0              | 0                | - <sup>c</sup>       |  |
| NIV   |           |    | 4 <sup>a</sup> | 4,3 <sup>b</sup> |                      |  |
| <p>a. eigene Berechnung: 1 Person berichtete von Atemnot, die als SUE klassifiziert wurde, zusätzlich ereigneten sich 3 Fälle (Mehrfachzählung von Personen möglich), die als UE eingestuft wurden.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Da keine Informationen darüber vorliegen, in welcher Sequenz (HFT-NIV oder NIV-HFT) die Ereignisse auftraten, ist eine korrekte Berechnung des OR nicht möglich.</p> <p>HFT: High-Flow-Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Intervention erhielten; NIV: nicht invasive Beatmung; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |           |    |                |                  |                      |  |

### A3.3.3 Körperliche Belastbarkeit

#### Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

##### *COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1*

Tabelle 19: Ergebnisse – körperliche Belastbarkeit (HFT unter wiederholter Belastung)

| Studie   | n  | Werte         |      | Werte nach |      | Änderung      |       | Kurzzeit-HFT vs.        |                               |                    |
|--|----|---------------|------|------------|------|---------------|-------|-------------------------|-------------------------------|--------------------|
|  |    | Studienbeginn |      | 4 Wochen   |      | verglichen zu |       | Kurzzeit-O <sub>2</sub> |                               |                    |
|  |    | MW            | SD   | MW         | SD   | MW            | SD    | MD                      | [95 %-KI]                     | p-Wert             |
| Instrument<br>(Bereich)  |    |               |      |            |      |               |       |                         |                               |                    |
| Intervention<br>Vergleich  |    |               |      |            |      |               |       |                         |                               |                    |
| <b>Vitacca 2020</b>  |    |               |      |            |      |               |       |                         |                               |                    |
| <b>Modifizierte Borg-Skala (Wertebereich 0–10, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)</b>  |    |               |      |            |      |               |       |                         |                               |                    |
| Kurzzeit-HFT   | 71 | 0,82          | 1,62 | 0,53       | 1,08 | k. A.         | k. A. | 0,15 <sup>a</sup>       | [-0,31;<br>0,62] <sup>a</sup> | 0,518 <sup>a</sup> |
| Kurzzeit-O <sub>2</sub>  | 66 | 0,56          | 1,23 | 0,42       | 0,97 | k. A.         | k. A. |                         |                               |                    |
| <p>a. lineares gemischtes Modell mit Kovariablen Behandlungsarm, Zeitpunkt, Zentrum und Patientencharakteristika</p> <p>HFT: High-Flow-Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten, die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren; SD: Standardabweichung</p> |    |               |      |            |      |               |       |                         |                               |                    |

**COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

Tabelle 20: Ergebnisse – körperliche Belastbarkeit

| Studie<br>Instrument<br>(Bereich)  | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn |       | Werte nach<br>6 Wochen |       | Änderung verglichen<br>zu Studienbeginn |              | HFT vs. NIV            |                        |                     |
|--|----------------|-----------------------------|-------|------------------------|-------|---|--------------|------------------------|------------------------|---------------------|
|  |                | MW                          | SD    | MW                     | SD    | MW                                      | [95 %-KI]    | Differenz <sup>b</sup> | [95 %-KI] <sup>b</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
| <b>Intervention<br/>Vergleich</b>  |                |                             |       |                        |       |   |              |                        |                        |                     |
| <b>Bräunlich 2019</b>  |                |                             |       |                        |       |   |              |                        |                        |                     |
| <b>6-Minuten-Gehtest (Distanz)</b>   |                |                             |       |                        |       |   |              |                        |                        |                     |
| HFT  | 94             | 233,0                       | k. A. | k. A.                  | k. A. | 15,2                                    | [-4,8; 35,2] | -10,3                  | [-30,6; 10,0]          | 0,31                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | 25,5                                    | [5,5; 45,5]  |                        |                        |                     |
| <b>Modifizierte Borg-Skala vor 6-Minuten-Gehtest (Wertebereich 0–10, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)</b>  |                |                             |       |                        |       |   |              |                        |                        |                     |
| HFT  | 94             | 4,4                         | k. A. | k. A.                  | k. A. | -0,2                                    | [-0,8; 0,4]  | 0,0                    | [-0,6; 0,6]            | 0,96                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | -0,2                                    | [-0,8; 0,4]  |                        |                        |                     |
| <b>Modifizierte Borg-Skala nach 6-Minuten-Gehtest (Wertebereich 0–10, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)</b>   |                |                             |       |                        |       |   |              |                        |                        |                     |
| HFT  | 94             | 5,9                         | k. A. | k. A.                  | k. A. | -0,3                                    | [-0,9; 0,4]  | 0,1                    | [-0,5; 0,8]            | 0,65                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | -0,4                                    | [-1,0; 0,2]  |                        |                        |                     |
| a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende nach 6 Wochen und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. |                |                             |       |                        |       |   |              |                        |                        |                     |
| b. gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM)   |                |                             |       |                        |       |   |              |                        |                        |                     |
| HFT: High-Flow-Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIV: nicht invasive Beatmung; SD: Standardabweichung   |                |                             |       |                        |       |   |              |                        |                        |                     |

### A3.3.4 Aktivitäten des täglichen Lebens

#### Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

##### *COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1*

Tabelle 21: Ergebnisse – Aktivitäten des täglichen Lebens (HFT unter wiederholter Belastung)

| Studie<br>Instrument<br>(Bereich)<br>Intervention<br>Vergleich   | n  | Werte<br>Studienbeginn |       | Werte nach 4<br>Wochen |       | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Kurzzeit-HFT vs.<br>Kurzzeit-O <sub>2</sub> |                              |                    |
|--|----|------------------------|-------|------------------------|-------|--|-------|---|------------------------------|--------------------|
|  |    | MW                     | SD    | MW                     | SD    | MW   | SD    | MD  | [95 %-KI]                    | p-Wert             |
| <b>Vitacca 2020</b>  |    |                        |       |                        |       |  |       |   |                              |                    |
| <b>Barthel-Index (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)</b>   |    |                        |       |                        |       |  |       |   |                              |                    |
| Kurzzeit-HFT   | 71 | 93,38                  | 9,54  | 93,44                  | 13,11 | k. A.                                      | k. A. | -0,03 <sup>a</sup>                          | [-4,25;<br>4,2] <sup>a</sup> | 0,990 <sup>a</sup> |
| Kurzzeit-O <sub>2</sub>  | 66 | 93,7                   | 10,14 | 93,73                  | 13,85 | k. A.                                      | k. A. |   |                              |                    |
| a. lineares gemischtes Modell mit Kovariablen Behandlungsarm, Zeitpunkt, Zentrum und Patientencharakteristika  |    |                        |       |                        |       |  |       |   |                              |                    |
| HFT: High-Flow-Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten, die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren; SD: Standardabweichung |    |                        |       |                        |       |  |       |   |                              |                    |

### A3.3.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

##### *COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1*

In der Studie Vitacca 2020 finden sich zu diesen Endpunkten keine Angaben.

##### *COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2*

Tabelle 22: Ergebnisse – Gesamtrate SUE

| Studie<br>Intervention<br>Vergleich   | Zeitpunkt | N  | n  | %                 | HFT vs. NIV          |
|---|-----------|----|----|-------------------|----------------------|
|   |           |    |    |                   | OR [95 %-KI]; p-Wert |
| <b>Bräunlich 2019</b>   |           |    |    |                   |                      |
| HFT   | 12 Wochen | 94 | 13 | 13,8 <sup>b</sup> | - <sup>c</sup>       |
| NIV   |           |    | 12 | 12,8 <sup>b</sup> |                      |
| a. Es ereigneten sich bei 21 Patientinnen und Patienten 38 SUEs (ohne Todesfälle). Ausschließlich unter HFT erlitten 9 Personen mindestens 1 SUE, unter NIV waren es 8 Personen. Bei 4 Patientinnen und Patienten trat sowohl unter HFT als auch unter NIV mindestens 1 SUE auf.                  |           |    |    |                   |                      |
| b. eigene Berechnung  |           |    |    |                   |                      |
| c. Da keine Informationen darüber vorliegen, in welcher Sequenz (HFT-NIV oder NIV-HFT) die Ereignisse auftraten, ist eine korrekte Berechnung des OR nicht möglich.   |           |    |    |                   |                      |
| HFT: High-Flow-Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Intervention erhielten; NIV: nicht invasive Beatmung; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |           |    |    |                   |                      |

### A3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

#### *COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2*

Tabelle 23: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität (mehrsseitige Tabelle)

| Studie<br>Instrument,<br>(Bereich)   | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn |       | Werte nach<br>6 Wochen |       | Änderung verglichen<br>zu Studienbeginn |                  | HFT vs. NIV            |                        |                     |
|--|----------------|-----------------------------|-------|------------------------|-------|---|------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
|  |                | MW                          | SD    | MW                     | SD    | MW                                      | [95 %-KI]        | Differenz <sup>b</sup> | [95 %-KI] <sup>b</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
| <b>Bräunlich 2019</b>  |                |                             |       |                        |       |   |                  |                        |                        |                     |
| SGRQ, Subskala Krankheitssymptome (höhere Werte entsprechen geringeren Lebensqualität)     |                |                             |       |                        |       |   |                  |                        |                        |                     |
| HFT  | 80             | 72,7                        | k. A. | k. A.                  | k. A. | -11,9                                   | [-17,2;<br>-6,6] | -0,3                   | [-5,6; 5,0]            | 0,92                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | -11,6                                   | [-16,9;<br>-6,3] |                        |                        |                     |
| SGRQ, Subskala Aktivitäten (höhere Werte entsprechen geringeren Lebensqualität)            |                |                             |       |                        |       |   |                  |                        |                        |                     |
| HFT  | 80             | 84,5                        | k. A. | k. A.                  | k. A. | -4,4                                    | [-7,8; -1,0]     | -0,2                   | [-3,5; 3,2]            | 0,92                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | -4,2                                    | [-7,6; -0,9]     |                        |                        |                     |
| SGRQ, Subskala Belastung (höhere Werte entsprechen geringeren Lebensqualität)              |                |                             |       |                        |       |   |                  |                        |                        |                     |
| HFT  | 80             | 57,3                        | k. A. | k. A.                  | k. A. | -5,8                                    | [-9,7; -2,0]     | 0,7                    | [-3,1; 4,5]            | 0,72                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | -6,5                                    | [-10,3;<br>-2,6] |                        |                        |                     |
| SGRQ, Summenscore (0–100) (höhere Werte entsprechen geringeren Lebensqualität)             |                |                             |       |                        |       |   |                  |                        |                        |                     |
| HFT  | 80             | 68,1                        | k. A. | k. A.                  | k. A. | -6,2                                    | [-8,9; -3,5]     | 0,7                    | [-2,0; 3,4]            | 0,62                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | -6,9                                    | [-9,6; -4,2]     |                        |                        |                     |
| SRI, Subskala Atembeschwerden (höhere Werte entsprechen höheren Lebensqualität)            |                |                             |       |                        |       |   |                  |                        |                        |                     |
| HFT  | 80             | 43,8                        | k. A. | k. A.                  | k. A. | 3,9                                     | [0,7; 7,2]       | 1,1                    | [-2,1; 4,3]            | 0,50                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | 2,8                                     | [-0,4; 6,1]      |                        |                        |                     |
| SRI, Subskala körperliche Rollenfunktion (höhere Werte entsprechen höheren Lebensqualität) |                |                             |       |                        |       |   |                  |                        |                        |                     |
| HFT  | 80             | 32,1                        | k. A. | k. A.                  | k. A. | 5,0                                     | [1,0; 9,0]       | 0,2                    | [-3,8; 4,2]            | 0,92                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | 4,8                                     | [0,8; 8,8]       |                        |                        |                     |
| SRI, Subskala Begleitsymptome und Schlaf (höhere Werte entsprechen höheren Lebensqualität) |                |                             |       |                        |       |   |                  |                        |                        |                     |
| HFT  | 80             | 54,6                        | k. A. | k. A.                  | k. A. | 7,5                                     | [3,1; 11,9]      | 2,4                    | [-2,0; 6,8]            | 0,28                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | 5,1                                     | [0,7; 9,5]       |                        |                        |                     |
| SRI, Subskala soziale Beziehungen (höhere Werte entsprechen höheren Lebensqualität)        |                |                             |       |                        |       |   |                  |                        |                        |                     |
| HFT  | 80             | 67,9                        | k. A. | k. A.                  | k. A. | 1,5                                     | [-2,8; 5,9]      | 1,9                    | [-2,4; 6,3]            | 0,37                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | -0,4                                    | [-4,8; 3,9]      |                        |                        |                     |
| SRI, Subskala krankheitsbezogene Ängste (höhere Werte entsprechen höheren Lebensqualität)  |                |                             |       |                        |       |   |                  |                        |                        |                     |
| HFT  | 80             | 54,4                        | k. A. | k. A.                  | k. A. | 2,7                                     | [-2,0; 7,4]      | -1,3                   | [-6,0; 3,3]            | 0,57                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | 4,0                                     | [-0,7; 8,7]      |                        |                        |                     |

Tabelle 23: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Instrument,<br>(Bereich)   | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn |       | Werte nach<br>6 Wochen |       | Änderung verglichen<br>zu Studienbeginn |             | HFT vs. NIV            |                        |                     |
|--|----------------|-----------------------------|-------|------------------------|-------|---|-------------|------------------------|------------------------|---------------------|
|  |                | MW                          | SD    | MW                     | SD    | MW                                      | [95 %-KI]   | Differenz <sup>b</sup> | [95 %-KI] <sup>b</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
| SRI, Subskala psychische Befindlichkeit (höhere Werte entsprechen höheren Lebensqualität)  |                |                             |       |                        |       |   |             |                        |                        |                     |
| HFT  | 80             | 53,1                        | k. A. | k. A.                  | k. A. | 3,0                                     | [-0,3; 6,3] | -0,8                   | [-4,1; 2,5]            | 0,65                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | 3,7                                     | [0,4; 7,1]  |                        |                        |                     |
| SRI, Subskala soziale Rollenfunktion (höhere Werte entsprechen höheren Lebensqualität)   |                |                             |       |                        |       |   |             |                        |                        |                     |
| HFT  | 80             | 47,6                        | k. A. | k. A.                  | k. A. | 1,3                                     | [-2,2; 4,9] | -0,2                   | [-3,7; 3,4]            | 0,93                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | 1,5                                     | [-2,1; 5,0] |                        |                        |                     |
| SRI, Summenscore (0–100, höhere Werte entsprechen höheren Lebensqualität)  |                |                             |       |                        |       |   |             |                        |                        |                     |
| HFT  | 80             | 50,6                        | k. A. | k. A.                  | k. A. | 3,5                                     | [1,1; 5,8]  | 0,8                    | [-1,5; 3,1]            | 0,50                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | 2,7                                     | [0,3; 5,0]  |                        |                        |                     |
| VAS (0–10, höhere Werte entsprechen höheren Lebensqualität)  |                |                             |       |                        |       |   |             |                        |                        |                     |
| HFT  | 94             | 3,7                         | k. A. | k. A.                  | k. A. | 1,0                                     | [0,2; 1,8]  | 0,1                    | [-0,7; 0,9]            | 0,81                |
| NIV  |                |                             |       |                        |       | 0,9                                     | [0,1; 1,7]  |                        |                        |                     |
| <p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende nach 6 Wochen und Studienbeginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM)</p> <p>HFT: High-Flow-Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIV: nicht invasive Beatmung; SD: Standardabweichung; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; SRI: Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire; VAS: visuelle Analogskala</p> |                |                             |       |                        |       |   |             |                        |                        |                     |

### A3.3.7 Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

### A3.3.8 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

### A3.3.9 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In keiner Studie wurden Ergebnisse zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren berichtet. Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

## A4 Kommentare

### A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden 2 systematische Übersichten [48,49] zur HFT bei COPD identifiziert, deren Fazit grundlegend mit denen des Berichtes übereinstimmt: Beide Übersichtsarbeiten kommen zu dem Schluss, dass die vorliegende Evidenz nicht ausreicht, um die Bedeutung der HFT in der Behandlung der COPD abschließend zu beurteilen. Die im Detail abweichenden Ergebnisse sind vor allem durch einen unterschiedlichen Studieneinschluss und die Betrachtung anderer Endpunkte bedingt.

So wurden in Bonnevie 2019 nicht nur Studien mit einer Langzeitanwendung bzw. wiederholten Anwendung eingeschlossen, sondern auch Studien mit einer einmaligen Kurzzeitanwendung der HFT. Diese Studien betrachteten primär physiologische Parameter wie beispielsweise den Kohlendioxidpartialdruck ( $p\text{CO}_2$ ) oder die arterielle Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ). Zur regelmäßigen Anwendung der HFT wurden in der 2019 publizierten systematischen Übersicht 2 Studien identifiziert (Nagata 2018 und Storgaard 2018). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde Storgaard 2018 ebenso wie Nagata 2018 aufgrund der nicht leitliniengerechten Vergleichstherapie nicht näher betrachtet (siehe Kapitel 5).

In der Übersichtsarbeit von Elshof 2020 wurden 5 Studien (Nagata 2018, Storgaard 2018, Rea 2010, Bräunlich 2015, Bräunlich 2019) zur Langzeitanwendung der HFT bei Patientinnen und Patienten mit stabiler COPD eingeschlossen. Die Studien Storgaard 2018 und Rea 2010 wurden in die vorliegende Nutzenbewertung zwar eingeschlossen, aber nicht näher betrachtet (siehe Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2). Ebenso wurde die Studie Nagata 2018 nicht dargestellt (siehe Kapitel 5). Die Publikation Bräunlich 2015 [33] wurde aufgrund der NCT-Nummer der Studie Bräunlich 2019 zugeordnet. Die Autoren des Reviews kommen zu dem Schluss, dass die HFT in Langzeitanwendung zusätzlich zur LTOT zu einer Reduktion der Exazerbationshäufigkeit bei hypoxämischer COPD führen könne und bei hyperkapnischer COPD zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer Reduktion des  $\text{PaCO}_2$ .

Eine systematische Übersichtsarbeit mit dem Schwerpunkt der chronischen respiratorischen Insuffizienz unabhängig der COPD konnte nicht identifiziert werden.

### A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Eine HFT wird bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz beispielsweise bei COVID-19 empfohlen [50]. Eine Empfehlung zur HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz beziehungsweise COPD gibt es weder in einer europäischen Leitlinie zur Langzeit-NIV bei COPD noch in den deutschen Leitlinien zur Langzeitsauerstofftherapie oder zur nicht invasiven und invasiven Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz [7,21].

### **A4.3 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht**

Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

#### **A4.3.1 Vorgehensweise zur Feststellung eines Potenzials**

In 1 Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass sich die Vorgehensweise zur Feststellung eines Potenzials vom in den Allgemeinen Methoden 6.0 beschriebenen Vorgehen unterscheidet. Es wird auf den Abschnitt 3.8 verwiesen, der sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e Abs. 7 SGB V beziehungsweise eine Bewertung nach § 137h SGB V bezieht. Hierbei handelt es sich jedoch um ein unterschiedliches Verfahren. Im Kontext einer Nutzenbewertung werden die Aussagen zum Potenzial auf Basis der Evidenz getroffen, die im Rahmen der Informationsbeschaffung für die Nutzenbewertung identifiziert wurde, ohne weitere Evidenz heranzuziehen. Jedes davon abweichende Vorgehen würde einen nicht vertretbaren Aufwand bedeuten.

#### **A4.3.2 Anmerkungen zu den Erprobungsstudien**

In 1 Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass eine Erprobungsstudie nur für Indikationen geplant werden sollte, für die ein Potenzial der HFT festgestellt wurde. Tatsächlich wurden nur 2 Erprobungsstudien zu COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 bzw. Typ 2 konzipiert, da für diese Indikationen die vielversprechendsten Daten vorlagen und entsprechend auch ein Potenzial festgestellt wurde. Wie sich aus der Erörterung ergeben hat, ist eine Erprobungsstudie zu Lungenfibrose mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 grundsätzlich ebenfalls denkbar.

Eine Anmerkung aus 1 weiteren Stellungnahme bezieht sich auf die Berechnung der Fallzahl in den Erprobungsstudien. Es wird darauf hingewiesen, dass die hohen Drop-out-Raten, wie sie in den eingeschlossenen Studien zu sehen sind, für die Fallzahlplanung der Erprobungsstudien berücksichtigt werden sollten. Die Gesamtfallzahl wurde daher um eine Drop-out-Rate von 30 % erhöht.

Außerdem wurde vorgeschlagen, die Durchführung der Erprobungsstudie für die COPD-Patientinnen und -Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 um ambulante und stationäre Zentren zu ergänzen. Diesem Vorschlag wurde ebenfalls gefolgt.

Zudem wurde in der Stellungnahme vorgeschlagen, in dieser Erprobungsstudie eine LTOT als Sockeltherapie für die Prüfintervention durchzuführen. Da es sowohl Argumente für einen Vergleich einer alleinigen HFT (mit Sauerstoffzufuhr) mit einer LTOT gibt als auch Argumente für einen Vergleich von HFT + LTOT mit einer LTOT, wurde dieser Aspekt auch in der Erörterung diskutiert. In der Erörterung wurde eine Mindestzahl von 15 Stunden Sauerstoffzufuhr pro Tag genannt, welche auch in der Leitlinie zur LTOT aufgeführt wird [17]. Um diese Stundenanzahl zu erreichen, wurde die LTOT als Sockeltherapie für die Prüfintervention ergänzt.

#### **A4.3.3 Gemeinsame Betrachtung von Studien bei Langzeitanwendung oder unter wiederholter Belastung**

In 1 Stellungnahme wird angemerkt, dass eine differenzierte Betrachtung von Studien nach Art der Anwendung (HFT als Langzeitanwendung oder unter wiederholter Belastung) notwendig sei. Den Stellungnehmenden wird gefolgt. Es erfolgt eine getrennte Darstellung im Bericht.

#### **A4.3.4 Gemeinsame Betrachtung von Studien mit und ohne COPD-Patientinnen und -Patienten**

1 Stellungnehmender merkt an, dass eine Übertragung eines Potenzials aus einer Studie mit ausschließlich COPD-Patientinnen und -Patienten auf eine Studie mit einem Patientenkollektiv mit anderen Erkrankungen, die zu einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 führen, nicht nachvollziehbar sei. Dies wurde in der Erörterung bestätigt. Demnach wurde im Abschlussbericht der Nutzen getrennt für die 4 Indikationen

- HFT bei COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1,
- HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 und einer anderen Erkrankung als der COPD,
- HFT bei COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2 und
- HFT bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz untersucht.

Studien ohne separate Auswertungen für die jeweiligen Erkrankungsbilder, wie z. B. Chihara 2020, sind für indikationsspezifische Nutzensaussagen nicht geeignet. Daher bleibt die Studie zwar formal in den Bericht eingeschlossen, jedoch wird auf eine weitergehende Darstellung von Studiencharakteristika und -ergebnissen verzichtet.

#### **A4.3.5 Autorenanfragen zur Storgaard-2018-Studie**

2 Stellungnehmende weisen darauf hin, Rückmeldung der Studienautorinnen und Studienautoren zu einer Anfrage erhalten zu haben. Dem IQWiG wurden das Studienprotokoll sowie Antworten zum Allocation Concealment und zur Erfassung von SUEs übermittelt. Beide Aspekte scheinen adäquat für die Studie (siehe Abschnitt A3.1.2.2.5); es kann von einer verdeckten Gruppenzuteilung und einer systematisch durchgeführten Erfassung von SUEs ausgegangen werden. Aufgrund neuer Erkenntnisse zur Population (siehe Abschnitt 4.2.1)

ergab sich jedoch, dass die Ergebnisse von Storgaard 2018 – im Unterschied zum Vorbericht – nicht mehr für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten. Daher wurden die zur Verfügung gestellten Informationen im Bericht nicht verwendet.

#### **A4.3.6 Berücksichtigung von Publikationen (Bonnevie 2019, Storgaard 2020)**

In 1 Stellungnahme werden 2 Publikationen genannt, die aus Sicht der Stellungnehmenden für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten.

Bei der ersten Publikation handelt es sich um die systematische Übersicht (SÜ) Bonnevie 2019. Diese wurde im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung identifiziert und die Referenzliste wurde hinsichtlich zusätzlich relevanter Studien / Dokumente gesichtet. Die SÜ wird in den Abschnitten A4.1 und A6.1 aufgeführt.

Als zweite zu berücksichtigende Publikation wird in der Stellungnahme Storgaard 2020 [12] genannt. Da die Patientinnen und Patienten in Storgaard 2020 jedoch nicht die angemessene Vergleichstherapie erhielten, kann die Post-hoc-Analyse zur in Storgaard 2018 publizierten Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe auch Kapitel 5).

Aus der Publikation ergaben sich im Weiteren auch Konsequenzen für die Berücksichtigung der in Storgaard 2018 berichteten Studienergebnisse. Der Umgang hierzu wird in Abschnitt 4.2.1 und in Kapitel 5 adressiert.

#### **A4.3.7 Einbezug der Studienergebnisse von Bräunlich 2019**

In 1 Stellungnahme wird die Darstellung der Studienergebnisse von Bräunlich 2019 gefordert. Es gebe keinen Hinweis auf einen Unterschied der Drop-out-Raten zwischen den Sequenzen und die aus der Studie ausgeschiedenen Patientinnen und Patienten seien durch Imputation in der Analyse berücksichtigt worden. Den Ausführungen der Stellungnehmenden wird gefolgt und die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Kritische Aspekte zur Studie werden zudem in Kapitel 5 diskutiert.

## A5 Literatur

1. Stepphuhn H, Buda S, Wienecke A et al. Zeitliche Trends in der Inzidenz und Sterblichkeit respiratorischer Krankheiten von hoher Public-Health-Relevanz in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017; 2(3): 3-35.
2. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364(9434): 613-620. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16855-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16855-4).
3. Savran O, Ulrik CS. Early life insults as determinants of chronic obstructive pulmonary disease in adult life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 683-693. <https://dx.doi.org/10.2147/copd.S153555>.
4. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18(114): 213-221. <https://dx.doi.org/10.1183/09059180.00003609>.
5. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2020 report [online]. 2020 [Zugriff: 15.06.2020]. URL: <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
6. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Atemwegsliga, Österreichische Gesellschaft für Pneumologie. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) [online]. 2018 [Zugriff: 15.06.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-0061\\_S2k\\_COPD\\_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung\\_2018-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0061_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf).
7. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz: S2k-Leitlinie [online]. 2017 [Zugriff: 15.06.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-0081\\_S2k\\_NIV\\_Nichtinvasive\\_invasive\\_Beatmung\\_Insuffizienz\\_2017-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0081_S2k_NIV_Nichtinvasive_invasive_Beatmung_Insuffizienz_2017-10.pdf).
8. Hyzy R. Heated and humidified high-flow nasal oxygen in adults: practical considerations and potential applications [online]. 2020 [Zugriff: 15.06.2020]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/heated-and-humidified-high-flow-nasal-oxygen-in-adults-practical-considerations-and-potential-applications>.
9. Bräunlich J, Nilius G. Nasaler Highflow (NHF): eine neue Therapiealternative zur Behandlung der respiratorischen Insuffizienz. *Pneumologie* 2016; 70(1): 49-54. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0041-110286>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).

11. Storgaard LH, Hockey HU, Laursen BS et al. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 1195-1205.  
<https://dx.doi.org/10.2147/COPD.S159666>.
12. Storgaard LH, Hockey HU, Weinreich UM. Development in PaCO<sub>2</sub> over 12 months in patients with COPD with persistent hypercapnic respiratory failure treated with high-flow nasal cannula-post-hoc analysis from a randomised controlled trial. *BMJ Open Respir Res* 2020; 7(1). <https://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000712>.
13. Vitacca M, Paneroni M, Zampogna E et al. High-flow oxygen therapy during exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypoxemia: a multicenter randomized controlled trial. *Phys Ther* 2020; 24: 24.  
<https://dx.doi.org/10.1093/ptj/pzaa076>.
14. Chihara Y. Effectiveness of High-Flow Nasal Cannula on Pulmonary Rehabilitation in Subjects With Chronic Respiratory Failure [online]. 2020 [Zugriff: 30.08.2020]. URL: <https://www.researchsquare.com/article/rs-55544/v1>.
15. Bräunlich J, Dellweg D, Bastian A et al. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1411-1421. <https://dx.doi.org/10.2147/COPD.S206111>.
16. Rea H, McAuley S, Jayaram L et al. The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease. *Respir Med* 2010; 104(4): 525-533.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.12.016>.
17. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Leitlinie zur Langzeit-Sauerstofftherapie; AWMF-Registernummer 020-002 [online]. 2020 [Zugriff: 04.01.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-0021\\_S2k\\_Langzeit\\_Sauerstofftherapie\\_2020-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0021_S2k_Langzeit_Sauerstofftherapie_2020-08.pdf).
18. Windisch W, Freidel K, Schucher B et al. The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire: a specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(8): 752-759.  
[https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(03\)00088-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(03)00088-x).
19. Windisch W, Budweiser S, Heinemann F et al. The Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire was valid for COPD patients with severe chronic respiratory failure. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(8): 848-853. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.09.009>.
20. Nagata K, Kikuchi T, Horie T et al. Domiciliary high-flow nasal cannula oxygen therapy for patients with stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter randomized crossover trial. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(4): 432-439.  
<https://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201706-425OC>.

21. Ergon B, Oczkowski S, Rochweg B et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J* 2019; 54(3): 1901003. <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.01003-2019>.
22. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2(9): 698-705. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70153-5](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70153-5).
23. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 25.11.2020]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
24. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
25. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
26. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
27. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events-add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.
28. University of Leipzig. Effectiveness of TNI vs. BiPAP in chronic global insufficiency in COPD patients [online]. 2018 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007772>.
29. National Hospital Organization Minami Kyoto Hospital. The efficacy of nasal high flow oxygen therapy with rehabilitation in the patients with chronic respiratory failure [online]. 2018 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804243>.
30. Fisher and Paykel Healthcare. Does home based humidification treatment reduce exacerbation frequency for people with COPD and bronchiectasis? [online]. 2015 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12605000623695.aspx>.
31. Aalborg University Hospital. The effect of oxygen therapy with airvo high-flow heated humidification (HHCOPD) [online]. 2018 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731872>.
32. Istituti Clinici Scientifici Maugeri SpA. Effect of exercise training under HFO device on endurance tolerance in patients with COPD and CRF: a randomized controlled study (HFO) [online]. 2019 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322787>.

33. Bräunlich J, Seyfarth HJ, Wirtz H. Nasal high-flow versus non-invasive ventilation in stable hypercapnic COPD: a preliminary report. *Multidiscip Respir Med* 2015; 10(1): 27. <https://dx.doi.org/10.1186/s40248-015-0019-y>.
34. Aalborg University Hospital. The effect of oxygen therapy with Airvo high-flow heated humidification for respiratory insufficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease [unveröffentlicht]. 2011.
35. Storgaard LH, Weinreich UM, Laursen BS. COPD patients' experience of long-term domestic oxygen-enriched nasal high flow treatment: a qualitative study. *COPD* 2020; 17(2): 175-183. <https://dx.doi.org/10.1080/15412555.2020.1736998>.
36. Weinreich UM. Domiciliary high-flow treatment in patients with COPD and chronic hypoxic failure: In whom can we reduce exacerbations and hospitalizations? *PLoS One* 2019; 14(12): e0227221. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0227221>.
37. Vitacca M, Pietta I, Lazzeri M et al. Effect of high-flow nasal therapy during exercise training in COPD patients with chronic respiratory failure: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2019; 20(1): 336. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-019-3440-2>.
38. Spyridon Fortis. HHHFA in COPD patients, with chronic bronchitis: study details [online]. 2019 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959982>.
39. University Hospital Grenoble. High-flow in hypercapnic stable COPD patients (high-flow) [online]. 2020 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04281316>.
40. Ciro Horn. Pulmonary rehabilitation with nasal-high-flow-support in COPD and effectiveness: the PRINCE study [online]. 2018 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://trialregister.nl/trial/7280>.
41. ADIR Association. Nasal high flow to maintain the benefits of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients (PPR-NHF) [online]. 2020 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03882372>.
42. Translational Research Center for Medical Innovation Kobe Hyogo Japan. Study of long-term HFNC for COPD patients with HOT (FLOCOP) [online]. 2020 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03282019>.
43. Kobe City Medical Center General Hospital. Efficacy and safety of long-term high-flow nasal cannula oxygen therapy in stable COPD patients with home oxygen therapy (HOT): a multicenter, prospective, randomized controlled study [online]. 2020 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000032707](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000032707).
44. Shanghai 10th People's Hospital. High flow nasal cannulae oxygen therapy in respiratory insufficiency patients [online]. 2016 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972021>.

45. Shanghai Tenth People's Hospital. The research of high flow nasal cannulae oxygen therapy in patients with respiratory insufficiency [online]. 2017 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=16076>.
46. Hospital Italiano de Buenos Aires. High flow nasal cannula and aerobic capacity training [online]. 2017 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973945>.
47. Windisch W, Walterspacher S, Siemon K et al. Guidelines for non-invasive and invasive mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure. Published by the German Society for Pneumology (DGP). *Pneumologie* 2010; 64(10): 640-652. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1255558>.
48. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C et al. Nasal high flow for stable patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD* 2019; 16(5-6): 368-377. <https://dx.doi.org/10.1080/15412555.2019.1672637>.
49. Elshof J, Duiverman ML. Clinical Evidence of Nasal High-Flow Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Respiration* 2020; 99(2): 140-153. <https://dx.doi.org/10.1159/000505583>.
50. Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin, Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S2k-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 [online]. 2020 [Zugriff: 14.12.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-0011\\_S2k\\_Empfehlungen\\_stationäre\\_Therapie\\_Patienten\\_COVID-19\\_2020-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-0011_S2k_Empfehlungen_stationäre_Therapie_Patienten_COVID-19_2020-11.pdf).
51. Collin C, Wade DT, Davies S et al. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud* 1988; 10(2): 61-63. <https://dx.doi.org/10.3109/09638288809164103>.
52. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the barthel index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.
53. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 111-117. <https://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.
54. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14(5): 377-381.
55. Vidotto G, Carone M, Jones PW et al. Mageri Respiratory Failure questionnaire reduced form: a method for improving the questionnaire using the Rasch model. *Disabil Rehabil* 2007; 29(13): 991-998. <https://dx.doi.org/10.1080/09638280600926678>.
56. Carone M, Bertolotti G, Anchisi F et al. Analysis of factors that characterize health impairment in patients with chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1999; 13(6): 1293-1300. <https://dx.doi.org/10.1183/09031936.99.13613019>.

57. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(6): 1321-1327. <https://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/145.6.1321>.
58. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
59. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; version 6; technical supplement to chapter 4: searching for and selecting studies [online]. 2019 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.
60. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 29.05.2020 [Epub ahead of print]. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C et al. Nasal high flow for stable patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD* 2019; 16(5-6): 368-377. <https://dx.doi.org/10.1080/15412555.2019.1672637>.
2. Elshof J, Duiverman ML. Clinical Evidence of Nasal High-Flow Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Respiration* 2020; 99(2): 140-153. <https://dx.doi.org/10.1159/000505583>.

### A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

#### Nicht E1

1. Ansari BM, Hogan MP, Collier TJ et al. A randomized controlled trial of high-flow nasal oxygen (optiflow) as part of an enhanced recovery program after lung resection surgery. *Ann Thorac Surg* 2016; 101(2): 459-464. <https://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.025>.
2. Babl FE, Franklin D, Schlapbach LJ et al. Enteral hydration in high-flow therapy for infants with bronchiolitis: secondary analysis of a randomised trial. *J Paediatr Child Health* 2020; 56(6): 950-955. <https://dx.doi.org/10.1111/jpc.14799>.
3. Baudin F, Buisson A, Vanel B et al. Nasal high flow in management of children with status asthmaticus: a retrospective observational study. *Ann Intensive Care* 2017; 7(1): 55. <https://dx.doi.org/10.1186/s13613-017-0278-1>.
4. Beggs S, Wong ZH, Kaul S et al. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1): CD009609. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009609.pub2>.
5. Chen DY, Zee ED, Gildengorin G et al. A pilot study of heated and humidified low flow oxygen therapy: an assessment in infants with mild and moderate bronchiolitis (HHOT AIR study). *Pediatr Pulmonol* 2019; 54(5): 620-627. <https://dx.doi.org/10.1002/ppul.24267>.
6. Chisti MJ, Salam MA, Smith JH et al. Bubble continuous positive airway pressure for children with severe pneumonia and hypoxaemia in Bangladesh: an open, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9998): 1057-1065. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60249-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60249-5).
7. Cortegiani A, Crimi C, Noto A et al. Effect of high-flow nasal therapy on dyspnea, comfort, and respiratory rate. *Crit Care* 2019; 23(1): 201. <https://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2473-y>.
8. Criswell MA, Sinha CK. Hyperthermic, supersaturated humidification in the treatment of xerostomia. *Laryngoscope* 2001; 111(6): 992-996.

9. Davison M, Watson M, Wockner L et al. Paediatric high-flow nasal cannula therapy in children with bronchiolitis: a retrospective safety and efficacy study in a non-tertiary environment. *Emerg Med Australas* 2017; 29(2): 198-203. <https://dx.doi.org/10.1111/1742-6723.12741>.
10. Ding L, Wang L, Ma W et al. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care* 2020; 24(1): 28. <https://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2738-5>.
11. Dobler CC, Morrow AS, Farah MH et al. Nonpharmacologic therapies in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(6): 1169-1183. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.01.018>.
12. Durand P, Guiddir T, Kyheng C et al. A randomised trial of high-flow nasal cannula in infants with moderate bronchiolitis. *Eur Respir J* 2020; 07: 07. <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.01926-2019>.
13. Fang TP, Chen YH, Hsiao HF et al. Effect of high flow nasal cannula on peripheral muscle oxygenation and hemodynamic during paddling exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Ann Transl Med* 2020; 8(6): 280. <https://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.03.87>.
14. Franklin D, Babl FE, Gibbons K et al. Nasal high flow in room air for hypoxemic bronchiolitis infants. *Front Pediatr* 2019; 7: 426. <https://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00426>.
15. Geng W, Batu W, You S et al. High-flow nasal cannula: a promising oxygen therapy for patients with severe bronchial asthma complicated with respiratory failure. *Can Respir J* 2020; 2020: 2301712. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/2301712>.
16. 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(3): 217-225. <https://dx.doi.org/10.1002/nur.21942>.
17. Kelly M, Gillies D, Todd DA et al. Heated humidification versus heat and moisture exchangers for ventilated adults and children. *Anesth Analg* 2010; 111(4): 1072. <https://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181efb538>.
18. Kooiman LMP. High flow oxygen in children with bronchiolitis: randomized, controlled research on oxygen application. *Ned Tijdschr Geneesk* 2017; 161(24): 1474-1502.
19. Korppi M. Therapeutic strategies for pediatric bronchiolitis. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13(1): 95-103. <https://dx.doi.org/10.1080/17476348.2019.1554439>.
20. Lin J, Zhang Y, Xiong L et al. High-flow nasal cannula therapy for children with bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2019; 104(6): 564-576. <https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2018-315846>.

21. Liu Q, Zhu C, Lan C et al. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in patients with dyspnea and hypoxemia before hospitalization. *Expert Rev Respir Med* 2020; 14(4): 425-433. <https://dx.doi.org/10.1080/17476348.2020.1722642>.
22. Mayfield S, Jauncey-Cooke J, Hough JL et al. High-flow nasal cannula therapy for respiratory support in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3): CD009850. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009850.pub2>.
23. Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G et al. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2017; 66: 64-74. <https://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.031>.
24. Messika J, Goutorbe P, Hajage D et al. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med* 2017; 24(3): 230-232. <https://dx.doi.org/10.1097/mej.0000000000000420>.
25. Milani GP, Plebani AM, Arturi E et al. Using a high-flow nasal cannula provided superior results to low-flow oxygen delivery in moderate to severe bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2016; 105(8): e368-372. <https://dx.doi.org/10.1111/apa.13444>.
26. Moreel L, Proesmans M. High flow nasal cannula as respiratory support in treating infant bronchiolitis: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020; 179(5): 711-718. <https://dx.doi.org/10.1007/s00431-020-03637-0>.
27. Morton RP, Thomson VC, Macann A et al. Home-based humidification for mucositis in patients undergoing radical radiotherapy: preliminary report. *J Otolaryngol* 2008; 37(2): 203-207.
28. Parmekar S, Hagan J. How does high-flow nasal cannulae compare to nasal CPAP for treatment of early respiratory distress? *J Perinatol* 2018; 38(1): 23-25. <https://dx.doi.org/10.1038/jp.2017.163>.
29. Pedersen MB, Vahlkvist S. Comparison of CPAP and HFNC in management of bronchiolitis in infants and young children. *Children* 2017; 4(4): 20. <https://dx.doi.org/10.3390/children4040028>.
30. Reminiac F, Vecellio L, Bodet-Contentin L et al. Nasal high-flow bronchodilator nebulization: a randomized cross-over study. *Ann Intensive Care* 2018; 8(1): 128. <https://dx.doi.org/10.1186/s13613-018-0473-8>.
31. Sklar MC, Dres M, Rittayamai N et al. High-flow nasal oxygen versus noninvasive ventilation in adult patients with cystic fibrosis: a randomized crossover physiological study. *Ann Intensive Care* 2018; 8(1): 85. <https://dx.doi.org/10.1186/s13613-018-0432-4>.
32. Spence KL, Murphy D, Kilian C et al. High-flow nasal cannula as a device to provide continuous positive airway pressure in infants. *J Perinatol* 2007; 27(12): 772-775. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211828>.

33. Vahlkvist S, Jurgensen 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(3): 513-518. <https://dx.doi.org/10.1007/s00431-019-03533-2>.
34. Valencia-Ramos J, Miras A, Cilla A et al. Incorporating a nebulizer system into high-flow nasal cannula improves comfort in infants with bronchiolitis. *Respir Care* 2018; 63(7): 886-893. <https://dx.doi.org/10.4187/respcare.05880>.
35. Yang M, Song Y, Pan L et al. Evaluation of the effect of two active warming and humidifying high-flow oxygen therapy systems in patients with tracheotomy. *Biomed Rep* 2019; 11(1): 31-37. <https://dx.doi.org/10.3892/br.2019.1219>.

## **Nicht E2**

1. Ambrosino N, Callegari G, Galloni C et al. Clinical evaluation of oscillating positive expiratory pressure for enhancing expectoration in diseases other than cystic fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50(4): 269-275.
2. Atwood C W Jr, Camhi S, Little KC et al. Impact of heated humidified high flow air via nasal cannula on respiratory effort in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2017; 4(4): 279-286. <https://dx.doi.org/10.15326/jcopdf.4.4.2016.0169>.
3. Brack T, Senn O, Russi EW et al. Transtracheal high-flow insufflation supports spontaneous respiration in chronic respiratory failure. *Chest* 2005; 127(1): 98-104. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.127.1.98>.
4. Bräunlich J, Köhler M, Wirtz H. Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1077-1085. <https://dx.doi.org/10.2147/copd.S104616>.
5. Bräunlich J, Mauersberger F, Wirtz H. Effectiveness of nasal highflow in hypercapnic COPD patients is flow and leakage dependent. *BMC Pulm Med* 2018; 18(1): 14. <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-018-0576-x>.
6. Cirio S, Piran M, Vitacca M et al. Effects of heated and humidified high flow gases during high-intensity constant-load exercise on severe COPD patients with ventilatory limitation. *Respir Med* 2016; 118: 128-132. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.08.004>.
7. Conway JH, Fleming JS, Perring S et al. Humidification as an adjunct to chest physiotherapy in aiding tracheo-bronchial clearance in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 1992; 86(2): 109-114.
8. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR et al. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016; 71(8): 759-761. <https://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207962>.

9. Fricke K, Schneider H, Biselli P et al. Nasal high flow, but not supplemental O<sub>2</sub>, reduces peripheral vascular sympathetic activity during sleep in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 3635-3643. <https://dx.doi.org/10.2147/COPD.S166093>.
10. 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(4): 463-473. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.10.284>.
11. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO et al. Children's Oxygen Administration Strategies Trial (COAST): a randomised controlled trial of high flow versus oxygen versus control in African children with severe pneumonia. *Wellcome Open Res* 2017; 2: 100. <https://dx.doi.org/10.12688/wellcomeopenres.12747.2>.
12. Mandal S, Ramsay M, Suh ES et al. External heated humidification during non-invasive ventilation set up: results from a pilot cross-over clinical trial. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 1901126. <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.01126-2019>.
13. McKinstry S, Pilcher J, Bardsley G et al. Nasal high flow therapy and PtCO<sub>2</sub> in stable COPD: a randomized controlled cross-over trial. *Respirology* 2018; 23(4): 378-384. <https://dx.doi.org/10.1111/resp.13185>.
14. McKinstry S, Singer J, Baarsma JP et al. Nasal high-flow therapy compared with non-invasive ventilation in COPD patients with chronic respiratory failure: a randomized controlled cross-over trial. *Respirology* 2019; 24(11): 1081-1087. <https://dx.doi.org/10.1111/resp.13575>.
15. Neunhauserer D, Steidle Kloc E, Weiss G et al. Supplemental oxygen during high-intensity exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2016; 129(11): 1185-1193. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.023>.
16. Prieur G, Medrinal C, Combret Y et al. Effect of high-flow nasal therapy during acute aerobic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease after exacerbation: protocol for a randomised, controlled, cross-over trial. *BMJ Open Respir Res* 2017; 4(1): e000191. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000191>.
17. Rittayamai N, Phuangchoei P, Tscheikuna J et al. Effects of high-flow nasal cannula and non-invasive ventilation on inspiratory effort in hypercapnic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary study. *Ann Intensive Care* 2019; 9(1): 122. <https://dx.doi.org/10.1186/s13613-019-0597-5>.
18. Vogelsinger H, Halank M, Braun S et al. Efficacy and safety of nasal high-flow oxygen in COPD patients. *BMC Pulm Med* 2017; 17(1): 143. <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-017-0486-3>.
19. Yadav AK, Gupta G. Evaluation of the effect of warm and humidified oxygen as compared to the humidified oxygen alone in neonates and children with respiratory distress. *Journal of Neonatology* 2018; 32(1): 22-26. <https://dx.doi.org/10.1177/0973217918786328>.

**Nicht E3**

1. Bräunlich J, Wirtz H. Oral versus nasal high-flow bronchodilator inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018; 31(4): 248-254. <https://dx.doi.org/10.1089/jamp.2017.1432>.
2. Dolidon S, Dupuis J, Molano Valencia LC et al. Characteristics and outcome of patients set up on high-flow oxygen therapy at home. *Ther Adv Respir Dis* 2019; 13: 1753466619879794. <https://dx.doi.org/10.1177/1753466619879794>.
3. Nagata K, Kikuchi T, Horie T et al. Domiciliary high-flow nasal cannula oxygen therapy for patients with stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter randomized crossover trial. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(4): 432-439. <https://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201706-425OC>.

**Nicht E5**

1. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C et al. Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Copd: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2019; 16(5-6): 368-377. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1080/15412555.2019.1672637>.
2. Bruni A, Garofalo E, Cammarota G et al. High flow through nasal cannula in stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Rev Recent Clin Trials* 2019; 14(4): 247-260. <https://dx.doi.org/10.2174/1574887114666190710180540>.
3. Christopher KL, VanHooser DT, Jorgenson SJ et al. Preliminary observations of transtracheal augmented ventilation for chronic severe respiratory disease. *Respir Care* 2001; 46(1): 15-25.
4. Esendagli D, Sarinc Ulasli S, Esquinas A. Humidification therapy; long-term effects in COPD and OSAS patients. *Tuberkuloz ve Toraks* 2018; 66(1): 57-63. <https://dx.doi.org/10.5578/tt.66532>.
5. Holley HS. Humidification and mist therapy in chronic obstructive lung disease. *Int Anesthesiol Clin* 1970; 8(3): 617-635.
6. Lee M Jr, Nagler J. High-flow nasal cannula therapy beyond the perinatal period. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29(3): 291-296. <https://dx.doi.org/10.1097/MOP.0000000000000494>.
7. Pisani L, Fasano L, Corcione N et al. Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. *Thorax* 2017; 72(4): 373-375. <https://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209673>.
8. Putnam JS, Beechler CR. Comprehensive care in chronic obstructive pulmonary disease. *Prim Care* 1976; 3(4): 593-608.
9. Seyfi S, Amri P, Mouodi S. New modalities for non-invasive positive pressure ventilation: a review article. *Caspian J Intern Med* 2019; 10(1): 1-6. <https://dx.doi.org/10.22088/cjim.10.1.1>.

**Nicht E7**

1. Diab S, Dunster K, Spooner A et al. Nasal high flow oxygen therapy reduced respiratory rate, tissue CO<sub>2</sub> and increased tidal volumes in COPD patients. *Aust Crit Care* 2015; 28(1): 41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.aucc.2014.10.012>.
2. Kepreotes E, Whitehead B, Attia J et al. A randomized controlled trial examining high-flow oxygen in the management of infants with moderate bronchiolitis. *Eur Respir J* 2016; 48(Suppl 60): Oa4983.
3. Kepreotes E, Whitehead B, Lee M et al. High-flow oxygen compared to standard nasal cannula oxygen does not reduce the median time on oxygen for infants with moderate bronchiolitis. *Respirology* 2016; 21(Suppl 2): 52.
4. Lellouche F, Pignataro C, Maggiore SM et al. Influence of the humidification device during non invasive ventilation (NIV). *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A384.
5. Macann A, Porceddu S, Milross C et al. Domiciliary humidification reduces symptom burden and hospital admissions associated with mucositis during radiation therapy for head-and-neck cancer: trans-tasman radiation oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88(2): 465-466.
6. Macann A, Porceddu S, Milross C et al. Managing mucositis with humidification during radiotherapy for head and neck cancer: TROG 07.03 RadioHUM results. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013; 57: 68.
7. Mistri AK, Syed N, Panerai RB et al. High-flow oxygen reduces cerebral blood flow. *Stroke* 2013; 44(Suppl 1): Abstract TP63.
8. Mozun R, Pedersen ESL, Ardura Garcia C. Does high-flow oxygen reduce escalation of care in infants with hypoxaemic bronchiolitis? *Breathe* 2019; 15(3): 247-249. <https://dx.doi.org/10.1183/20734735.0192-2019>.
9. Oomagari M, Fujishima I, Katagiri N et al. Swallowing function during high-flow nasal cannula therapy. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl 59): Pa4199.
10. Shetty S, Rafferty G, Greenough A. Humidified high flow nasal cannula (HFFNC) and continuous positive airways pressure (CPAP) in infants with evolving bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl 59): Pa1869.
11. Spoletini G, Mega C, Khoja A et al. Better comfort and dyspnea scores with high-flow nasal cannula (HFNC) vs standard oxygen (SO) during breaks off noninvasive ventilation (NIV). *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl 59): Oa505.
12. Storgaard L, Frystyk M, Hockey H et al. Number of exacerbations in COPD patients treated with nasal high flow heated and humidified oxygen. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): P4730.

### **A6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen**

#### **Nicht E1**

1. McGinley BM, Patil SP, Kirkness JP et al. A nasal cannula can be used to treat obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(2): 194-200.

<https://dx.doi.org/10.1164/rccm.200609-1336OC>.

#### **Nicht E2**

1. Tissot A, Jaffre S, Gagnadoux F et al. Home non-invasive ventilation fails to improve quality of life in the elderly: results from a multicenter cohort study. *PLoS One* 2015; 10(10): e0141156. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0141156>.

2. Wells JM, Estepar RS, McDonald MN et al. Clinical, physiologic, and radiographic factors contributing to development of hypoxemia in moderate to severe COPD: a cohort study. *BMC Pulm Med* 2016; 16(1): 169. <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-016-0331-0>.

3. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52(1): 43-47.

#### **Nicht E5**

1. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120(9): 760-770. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-120-9-199405010-00008>.

2. Vapotherm. Mask-free NI for spontaneously breathing patients: vapotherm guidelines and best practices. Exeter: Vapotherm; 2019.

#### **Nicht E7**

1. Haywood ST, Whittle JS, Bublewicz M, Kearney J, Ashe T, Miller TL et al. High velocity nasal insufflation vs noninvasive positive pressure ventilation in heart failure. *Acad Emerg Med* 2018; 25(S1): S181.

2. Meyer AC, Spiesshoefer J, Siebers NC, Heidbreder A, Thiedemann C, Schneider H et al. Effects of nasal high flow on nocturnal hypercapnia, sleep, and sympathovagal balance in patients with neuromuscular disorders. 2020.

## A7 Beschreibung der verwendeten Messinstrumente

| <b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>   | <b>Beschreibung</b>  |
|---|--|
| Instrument  |  |
| <b>Aktivitäten des täglichen Lebens</b>   |  |
| Barthel index of activities of daily living   | Anhand des Disability-Barthel-Index wird die Selbstständigkeit des Patienten bzw. der Patientin bei der Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens beurteilt. Es existieren verschiedene Versionen des Barthel-Index. In der Studie Vitacca 2020 scheint die Version angewendet worden zu sein, die 10 Items umfasst. Diese sind mittels 2 bis 4 Antwortoptionen zu beantworten. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 100. Höhere Werte stehen für eine größere Patientenselbstständigkeit. [51,52] |
| <b>Körperliche Belastbarkeit</b>  |  |
| 6MWT  | Der 6-Minuten-Gehtest ist ein Belastungstest. In diesem wird die Strecke gemessen, die die Patientin bzw. der Patient innerhalb von 6 Minuten zügig gehen kann. [53]   |
| modifizierte Borg-Skala   | Die modifizierte Borg-Skala ist eine 1-Item-Skala zur Bewertung des Anstrengungsempfindens unter Belastung. Der Score reicht von 0 bis 10. Höhere Werte stehen für größere Belastung. [54]   |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |  |
| SGRQ  | Der SGRQ ist ein Selbsterhebungsinstrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Atemwegserkrankungen. Der Fragebogen besteht aus 50 Items, der errechnete Gesamtscore liegt zwischen 0 und 100. Höhere Werte stehen für eine größere Beeinträchtigung. [57]   |
| SRI   | Der SRI misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei schwerer respiratorischer Insuffizienz. Der Fragebogen besteht aus 49 Items, die zu einem Gesamtscore zusammengefasst werden können. Dieser reicht von 0 bis 100. Höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität. [19]   |
| 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; SRI: Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire |  |

## A8 Suchstrategien

### A8.1 Bibliografische Datenbanken

#### Suche nach systematischen Übersichten

##### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 09, 2020

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [58] – High specificity strategy

| #  | Searches  |
|----|---|
| 1  | (high flow* adj2 (nasal* or oxygen* or humidified*)).ti,ab. |
| 2  | humidification*.ti,ab.                                      |
| 3  | high flow.kf.   |
| 4  | or/1-3  |
| 5  | cochrane database of systematic reviews.jn.                 |
| 6  | (search or MEDLINE or systematic review).tw.                |
| 7  | meta analysis.pt.   |
| 8  | or/5-7  |
| 9  | 8 not (exp animals/ not humans.sh.)                         |
| 10 | and/4,9   |
| 11 | 10 and (english or german).lg.                              |

##### 2. HTA Database

*Suchoberfläche: INAHTA*

| # | Searches                         |
|---|----------------------------------|
| 1 | high flow*                       |
| 2 | nasal* OR oxygen* OR humidified* |
| 3 | #2 AND #1                        |
| 4 | humidification*                  |
| 5 | #4 OR #3                         |

#### Suche nach Primärstudien

##### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to June Week 3, 2020
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 29, 2020

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [59] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

| #  | Searches  |
|----|---|
| 1  | (high flow* adj3 (nasal* or oxygen* or humidified*)).ti,ab. |
| 2  | humidification*.ti,ab.                                      |
| 3  | high flow.kf.   |
| 4  | or/1-3  |
| 5  | randomized controlled trial.pt.                             |
| 6  | controlled clinical trial.pt.                               |
| 7  | (randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.  |
| 8  | drug therapy.fs.  |
| 9  | or/5-8  |
| 10 | exp animals/ not humans.sh.                                 |
| 11 | 9 not 10  |
| 12 | 4 and 11  |
| 13 | 12 not (comment or editorial).pt.                           |
| 14 | 13 and (english or german).lg.                              |
| 15 | remove duplicates from 14                                   |

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to June 29, 2020
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print June 29, 2020

| #  | Searches  |
|----|---|
| 1  | (high flow* adj3 (nasal* or oxygen* or humidified*)).ti,ab. |
| 2  | humidification*.ti,ab.                                      |
| 3  | high flow.kf.   |
| 4  | or/1-3  |
| 5  | (clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.              |
| 6  | trial.ti.   |
| 7  | or/5-6  |
| 8  | 4 and 7   |
| 9  | 8 not (comment or editorial).pt.                            |
| 10 | 9 and (english or german).lg.                               |

## 2. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL < 1946 to August 13, 2020>

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Non-RCT: Search filter with best sensitivity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed) [60]

| #  | Searches   |
|----|--|
| 1  | (high flow* adj3 (nasal* or oxygen* or humidified*)).ti,ab.  |
| 2  | humidification*.ti,ab.   |
| 3  | high flow.kf.  |
| 4  | or/1-3   |
| 5  | exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/                   |
| 6  | ((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp. |
| 7  | or/5-6   |
| 8  | (animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/  |
| 9  | hi.fs. or case report.mp.  |
| 10 | or/8-9   |
| 11 | 7 not 10   |
| 12 | 4 and 11   |
| 13 | 12 and (english or german).lg.   |

## 3. Embase

*Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2020 June 29

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [58] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| #  | Searches   |
|----|--|
| 1  | (high flow* adj3 (nasal* or oxygen* or humidified*)):ti,ab.                        |
| 2  | humidification*.ti,ab.   |
| 3  | high flow.kw.  |
| 4  | or/1-3   |
| 5  | (random* or double-blind*).tw.   |
| 6  | placebo*.mp.   |
| 7  | or/5-6 [Wong – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity] |
| 8  | 4 and 7  |
| 9  | 8 not medline.cr.  |
| 10 | 9 not (exp animal/ not exp human/)   |
| 11 | 10 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.                 |

#### 4. The Cochrane Library

*Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 6 of 12, June 2020

| #  | Searches   |
|----|--|
| #1 | (high flow* near/3 (nasal* or oxygen* or humidified*)):ti,ab |
| #2 | humidification*.ti,ab  |
| #3 | ("high flow"):kw   |
| #4 | #1 OR #2 OR #3 in Trials                                     |

## A8.2 Studienregister

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

|  |
|--|
| <b>Suchstrategie</b>   |
| AREA[InterventionSearch] ( high flow AND ( nasal OR oxygen OR humidified ) OR humidification OR humidifier ) |

### 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

|   |
|---|
| <b>Suchstrategie</b>  |
| high flow AND nasal OR high flow AND oxygen OR humidified OR humidification OR humidifier |

## A9 Offenlegung von Beziehungen des Betroffenen

Im Folgenden sind die Beziehungen des eingebundenen Betroffenen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Betroffenen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

### Offenlegung von Beziehungen der eingebundenen Betroffenen

| Name; Institution | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Anonym            | nein    |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

**A10 Offenlegung von Beziehungen des externen Sachverständigen**

Im Folgenden sind die Beziehungen des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

**Externe Sachverständige**

| Name              | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Windisch, Wolfram | ja      | ja      | ja      | ja      | nein    | nein    | ja      |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?