



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

**Dokumentation der Anhörung zum
Vorbericht**

Auftrag: N20-02
Version: 1.0
Stand: 31.05.2021

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

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	2
2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung.....	2
2.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung.....	2
2.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	2
2.3.1 Begrüßung und Einleitung.....	3
2.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Umgang mit der Aalborg-Studie (Storgaard 2018 / Storgaard 2020)	3
2.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Design möglicher Erprobungsstudien.....	3
2.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Verschiedenes	14
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
HFNC	Nasale High-Flow-Therapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NIV	nicht invasive Beatmung
NSIP	nicht spezifische interstitielle Pneumonie
UIP	gewöhnliche

1 Dokumentation der Anhörung

Am 09.02.2021 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 02.02.2021 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 09.03.2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 08.04.2021 im IQWiG (Telefonkonferenz) diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Eikermann, Michaela	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS)
Felsch, Moritz	IQWiG
Herrmann-Frank, Annegret	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS)
Mertsch, Sabine	ResMed Germany Inc.
Patt, Mattea	IQWiG
Pfeifer, Michael	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Rodenhäuser, Lina	IQWiG
Rörtgen, Thilo	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Sauerland, Stefan	IQWiG
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)
Windisch, Wolfram	Lungenklinik Köln-Merheim

2.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Umgang mit der Aalborg-Studie (Storgaard 2018 / Storgaard 2020)
TOP 2	Design möglicher Erprobungsstudien - Erprobungsstudie für die Indikation COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1: Prüfintervention - Erprobungsstudien für die Indikation chronische respiratorische Insuffizienz Typ 1 vor dem Hintergrund anderer Grunderkrankungen - Erprobungsstudie für die Indikation COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2: Endpunkte
TOP 3	Verschiedenes

2.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 08.04.2021, 13:00 bis 14:30 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln (Telefonkonferenz)

Moderation: Jürgen Windeler

Infolge einer technischen Störung ist das Wortprotokoll der Erörterung unvollständig und beginnt erst in der Diskussion zu Tagesordnungspunkt 2. Dem Wortprotokoll wird daher ein zusammenfassendes Gedächtnisprotokoll vorangestellt.

2.3.1 Begrüßung und Einleitung

Die Begrüßung und Einleitung erfolgte durch Jürgen Windeler, der die Erörterung im Folgenden moderierte. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Erörterung aufgezeichnet wird und eigene Tonaufnahmen nicht gestattet sind.

2.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Umgang mit der Aalborg-Studie (Storgaard 2018 / Storgaard 2020)

Lina Rodenhäuser erläuterte, welche Änderungen sich für den Umgang mit der Aalborg-Studie ergeben haben: Aus der Publikation Storgaard 2020 ergab sich, dass über die Hälfte des Kollektivs aus Storgaard 2018 eine COPD mit chronischer Hyperkapnie aufwies. Nach aktuellem Behandlungsstandard erhalten diese Patientinnen und Patienten eine nicht invasive Beatmung (NIV) und keine Langzeitsauerstofftherapie wie in der Studie.

Entsprechend kann weder das Gesamtkollektiv noch das hyperkapnische Kollektiv zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Daraufhin wurden erneut die Autoren kontaktiert und Daten der rein hypoxämischen Patientinnen und Patienten angefragt. Die Stellungnehmenden stimmten dem Vorgehen zu.

2.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Design möglicher Erprobungsstudien

Erprobungsstudie für die Indikation COPD mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1: Prüfintervention

Lina Rodenhäuser bat die Stellungnehmenden um ihre Einschätzung zu der Frage, inwieweit bei der Indikation COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 zusätzlich zur HFT eine Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) als Sockeltherapie erfolgen sollte.

Die Stellungnehmenden erläuterten, welche Studien für die LTOT bei COPD und bei chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 vorliegen und dass die LTOT als Sockeltherapie neben der HFT angewendet werden soll.

Das Wortprotokoll der Erörterung beginnt ab hier.

Michael Pfeifer: ... Das können wir nur machen, wenn wir die auch tagsüber mit mobilem Sauerstoff versorgen. Damit ist im Grunde aus klinischer Sicht, aus meiner Sicht schon geklärt, dass, wenn wir ... Ich sehe schon pathophysiologisch große Vorteile in dieser meist nächtlichen High-Flow-Therapie, aber wenn wir das nutzen wollen und tatsächlich nachweisen wollen, dass wir hiermit das, was wir zwar nicht verwerten können, aber uns die dänische Studie zumindest zeigt, dass Exazerbationsraten und Krankenhauseinweisungen reduziert werden können – die dürfen wir evidenzmäßig nicht verwerten; da sind wir uns ja einig -, aber wenn selbst die

Hinweise dafür da sind, dann könnte das eine Ergänzung sein, aber es kann nur in der Kombination zur normalen Sauerstoffversorgung mit einer Langzeitsauerstofftherapie untersucht werden.

Lina Rodenhäuser: Eine Rückfrage direkt dazu: Das heißt, dieser Hypoxämie unter Belastung könnte man nicht durch eine längere High-Flow-Therapie über den Rest des Tages entgegenwirken?

Michael Pfeifer: Das ist eine gute Frage. Die stellen uns auch immer die Patienten. Die sagen auch immer: Ich nehme jetzt zwei Stunden Sauerstoff, dann bin ich doch erst mal versorgt. – Sauerstoff geht rein, oder er geht raus. In dem Moment, wo Sie vom Sauerstoff weg sind, ist der weg. Pathophysiologische Auswirkungen einer Hypoxämie kann ich möglicherweise damit abschwächen, aber so weit sind wir noch nicht, dass wir das sagen können. Es gibt keine Depotwirkung des Sauerstoffs. Das wäre schön.

Lina Rodenhäuser: Dann stellen sich ja diverse nächste Fragen im Anschluss daran, nämlich in welcher Verteilung diese Langzeitsauerstofftherapie und die High-Flow-Therapie gegeben werden können und sollten, wenn wir uns an der Leitlinie orientieren, die eine Sauerstoffzufuhr von mindestens 15 Stunden adressiert. Man könnte ja diese 15 Stunden Langzeitsauerstofftherapie nehmen und dann noch mal die sechs bis acht Stunden High-Flow on top. Dann bleibt dem Patienten – ich bin wieder in der Patientensicht – relativ wenig Zeit gerätelos. Man könnte die High-Flow in diese 15 Stunden Langzeitsauerstoff integrieren. Also, die Frage der Verteilung bliebe dann noch zu klären.

Michael Pfeifer: Ich muss ein bisschen ausholen. Mit diesen 15 Stunden, das ist eine Empfehlung. Die basiert auf Studien aus, ich glaube, Anfang der 80er-Jahre, die NIH-Studie und die englische Studie, die wir heute nach ihren Qualitätsansprüchen überhaupt nicht mehr werten würden. Das müssen wir dazu sagen. Das waren Studien, die zwar jetzt überall anerkannt werden und übernommen werden. Von daher sind diese 15 Stunden für uns nur ein Anhalt, mindestens 15 Stunden, weil wir damals aus diesen Studien ein Signal hatten, wenn wir drunter liegen, dass man dann diesen Vorteil einer Mortalitätssenkung nicht mehr findet. Inzwischen ist es sehr in Diskussionen, ob wir das überhaupt aufrechterhalten können. Ich glaube, wenn wir eine Studie konzipieren tatsächlich mit High-Flow, die möglicherweise zeigt, dass es keinen Vorteil bringt, dann würde man aber fordern, wenn man einen Effekt hat ... Wolfram, da bist du ja noch mehr drin. Wenn wir jetzt die NIV-Daten nehmen, dann gehen wir immer davon aus, dass mindestens vier bis fünf Stunden eine Anwendung erfolgen sollte, damit wir ein Signal bekommen. In dem Bereich würde ich mich dann auch mit der High-Flow bewegen, also zwischen fünf und sechs Stunden Anwendung.

Optimal wäre das in der Nacht. Warum? Dazu müssten wir uns auch überlegen, was High-Flow überhaupt macht. Warum kann das ein Vorteil haben? Es geht ja gar nicht um den Sauerstoff alleine, sondern es geht tatsächlich um eine mögliche Entlastung der Atempumpe, die wir damit erreichen können, dadurch dass wir den Totraum auswaschen, und somit eine Entlastung der

Atembelastung und der Atemmuskulatur erreichen, was dann tatsächlich zu diesen weniger Exazerbationsraten etc. führen können. Aber da bewegen wir uns immer noch in einem reinen Hypothesenmodell. Das können wir noch gar nicht so richtig sagen. Insofern wäre für mich die Anwendung in der Nacht und mindestens sechs Stunden sinnvoll in so einem Studienprotokoll, um eine Aussage treffen zu können.

Ich habe das auch in den Arbeiten gelesen, dass teilweise die Patienten das tagsüber gemacht haben. Auch das lassen wir bei unseren NIV-Patienten zu. Es gibt Patienten, die können damit ganz schlecht schlafen. Die gehen dann halt tagsüber dran. Das hat auch den Effekt; das wissen wir. Aber grundsätzlich würde man ein Protokoll eher bevorzugen, wo man sagt: eine fünf- bis sechsstündige oder sechsstündige Anwendung der HFNC neben den normalen Anwendungen während des Tages.

Was ich Ihnen auch sagen kann: Wir wissen ja aus amerikanischen Daten, dass bei Patienten, die an der Grenze der Hypoxämie sind, also Typ 1, die Langzeitsauerstofftherapie gar keinen Nutzen bringt, also, wenn die so um 88, 89 % Sättigung haben. Die Studie hat einige Schwächen; da sind wir uns auch klar. Aber der Patient, der wirklich einen Nutzen hat, nimmt den Sauerstoff. Insofern dürfen Sie, Frau Rodenhäuser, diese 24-Stunden mit Gerät als nicht so schlimm empfinden. Für manche Patienten ist es klar: Ohne das geht es gar nicht mehr. Ich brauche das. – Deswegen wird das auch nicht als belastend empfunden. Also, wir sind als Menschen sehr adaptierbar. Das können wir uns als Gesunde nicht ganz vorstellen, aber wenn das notwendig ist, machen wir das schon.

Moderator Jürgen Windeler: In anderen Zusammenhängen kann man das ja auch durchaus als halbwegs Gesunder nachvollziehen, vielleicht nicht unmittelbar in der Thematik, aber wir versuchen ja schon seit einem Jahr, uns an eine Pandemie zu adaptieren, und bekommen das mehr oder weniger gut hin. Wir wünschen uns das sicherlich nicht auf Dauer.

Frau Rodenhäuser, wie ist der Klärungszustand?

Lina Rodenhäuser: Klar.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. Das betrifft den ersten Punkt von TOP 2, wenn ich das richtig sehe. Den zweiten Punkt wohl noch nicht.

Stefan Sauerland: Richtig. Den würde ich übernehmen.

Moderator Jürgen Windeler: Dann machen wir mit dem zweiten Punkt weiter.

Erprobungsstudien für die Indikation chronisch respiratorische Insuffizienz Typ 1 vor dem Hintergrund anderer Grunderkrankungen

Stefan Sauerland: Wir haben jetzt relativ viel über die Interventionen gesprochen. Uns würde es im Kontext einer möglichen Erprobungsstudie darum gehen, welche Patientengruppen denn da infrage kommen. Speziell bei der chronisch respiratorischen Insuffizienz vom Typ 1

kommen ja mehrere Grunderkrankungen infrage. Wir hatten im Vorbericht eine Erprobungsstudie zur COPD konzipiert und sind da ein wenig am überlegen, inwieweit denn tatsächlich eine solche Studie für andere Patientengruppen eine Aussagekraft hat oder ob es sinnvoll wäre, eine solche Studie bei hypoxischen Patienten weiter zu öffnen. Da wäre unsere Frage, ob Sie da bestimmte Grunderkrankungen sehen, die auf jeden Fall separat betrachtet werden müssten oder die man in so eine Studie nicht einschließen sollte. Da geht es weniger um irgendwelche ganz seltenen Erkrankungen, sondern eher um Dinge, wie sie eben auch schon angesprochen wurden. Da kam ja auch mal die Idee auf, dass Patienten mit einem Emphysem eventuell Schwierigkeiten haben oder anders zu betrachten sind. In diesen Kategorien denke ich.

Moderator Jürgen Windeler: Wer möchte? – Herr Pfeifer.

Michael Pfeifer: Wir beide haben gerade die Stirn gerunzelt. COPD und Emphysem gehören für uns zusammen. Das ist eine Gruppe. Wolfram, ich will nicht nur sprechen. Vielleicht ...

Moderator Jürgen Windeler: Wenn Herr Windisch sprechen möchte, will ich ihn ...

Wolfram Windisch: Ich kann natürlich etwas dazu sagen.

Vielleicht als Vorbemerkung: Die Leitlinien zur Sauerstofflangzeittherapie empfehlen ja die Therapie bei unterschiedlichen Erkrankungen, basieren aber primär natürlich auf Studien bei der COPD, insbesondere was die Mortalität betrifft, gleichwohl diese Studien, die Anfang der 80er-Jahre publiziert sind, natürlich nicht mehr den heutigen Standards entsprechen. Das hat Herr Pfeifer gesagt. Das ist auch klar reflektiert. Viele der Empfehlungen, die wir bei restriktiven Erkrankungen haben, basieren auf den Erfahrungen und Studien bei COPD, weil es letztendlich keine Studien dazu gibt.

Jetzt bin ich hier an der Klinik, und wir machen viele Studien. Jetzt bin ich sozusagen mal derjenige, der sozusagen Wünsche formulieren darf. Ich möchte gerne eine Studie zu allen einzelnen Patientengruppen. Das sind dann insgesamt 12 oder 15 Stück. Das wäre natürlich das allerbeste. Das ist natürlich nicht realisierbar. Aber ich würde sehr davon abraten, eine Studie mit einem gemischten Patientenkollektiv zu machen, weil diese Kollektive unterscheiden sich erheblich in Lebensqualität, in Prognose, in Komorbiditäten, im Alter, auch in der Frage, welche Bedingungen dann noch mit Exazerbationen oder akuten Verschlechterungen einhergehen. Sie wissen, dass wir zum Beispiel bei Fibrose auch Exazerbationen haben, aber das ist etwas ganz anderes als bei der COPD. Das sind zwei verschiedene Entitäten, sowohl die Erkrankungen als auch die akute Verschlechterung. Das kann man nicht in einen Topf werfen. Ich denke, dass wir eine Studie für COPD-Patienten brauchen. Und wenn man dann in einem Wunschportfolio möglichst viele andere Gruppen noch zusammenfügen möchte, würde ich zumindest eine weitere Idee dann für die Gruppe der restriktiven und vor allen Dingen interstitiellen Lungenerkrankungen ...

Sicherlich kann man da die NSIP-UIP, wenn man jetzt von der Pathologie ausgeht oder auch von den rheumatisch assoziierten oder auch idiopathischen Erkrankungen ... Da kann man sicherlich auch einige Gruppen zusammentun, weil die auch gar nicht immer so scharf zu trennen sind. Das ist ja manchmal mitunter dann extrem schwierig und bleibt dann im Verlauf auch noch mal zu verifizieren. Aber eine Parenchymerkrankung der Lunge mit Verkleinerung, also Restriktionen und schwer gestörtem Gasaustausch, ist eine völlig andere Erkrankung als eine COPD und darf in keinem Fall in einer Studie gemixt werden. Das haben uns auch die Journals um die Ohren. Das wird man in keinem guten Journal publizieren können, wenn man gemischte Kollektive in dieser Weise hat. Das haben wir mit Sauerstoff und Beatmung anhand vieler Studien in den letzten Jahren gelernt.

Moderator Jürgen Windeler: Ich kann das alles gut nachvollziehen, habe nur die Frage: Sie haben, glaube ich, am Anfang Ihrer Wortmeldung gesagt, dass Sie natürlich auch wegen der teilweise absehbar fehlenden Studien bei der anderen Vielfalt der insbesondere restriktiven Erkrankungen Daten und Erkenntnisse aus den COPD-Studien, aus der COPD-Behandlung verwenden. So habe ich Sie jedenfalls verstanden.

Wolfram Windisch: Ja.

Moderator Jürgen Windeler: Ich kann gut verstehen, dass Sie die nicht in einen Topf geschmissen, in eine große Trommel geschmissen haben wollen, aber es scheint ja so zu sein, dass Sie dann auch - wenn man jetzt mal sagt, wir können jetzt nur eine Studie und nur eine Indikation machen - mit der COPD-Indikation für die anderen Gruppen etwas anfangen können, will ich jetzt mal vorsichtig sagen.

Wolfram Windisch: Ja, das ist richtig, aber das ist natürlich auf der anderen Seite schwieriger, weil ganz so schwarz-weiß ist es nicht. Es ist jetzt nicht so, dass wir bei der konventionellen Sauerstofftherapie nur Studien bei COPD haben und noch nie was von Fibrose gehört haben und jetzt sagen: Ah, das wirkt bei COPD, also muss es auch bei Fibrose funktionieren. – So nicht. Vielmehr haben wir bei interstitiellen Erkrankungen auch ... Sind häufig kleiner, die schauen mehr nach Lebensqualität oder im Reha-Setting nach Belastbarkeit, nicht aber nach Langzeitüberleben oder Exazerbationen. Sie sind also von dem Outcome einfach in einer anderen Sparte. Weil wir dann bei den interstitiellen Erkrankungen oder auch bei anderen restriktiven Erkrankungen auch positive Daten in kleineren Studien mit anderen Outcomes haben, schließen wir aber auf die großen Ergebnisse bei der COPD zurück, dass wir bei der Fibrose auf dem Boden, dass wir auch etwas Positives sehen, eher davon ausgehen müssen, dass wir hier auch positive Effekte hinsichtlich der harten Outcomes haben. Das heißt, so ganz zu trennen ist es nicht.

Das darf ich natürlich nicht so sagen, dass wir keine Studien bei Fibrosen und bei den anderen Patienten haben, gar nicht. Aber natürlich ist mir auch klar, dass wir jetzt hier nicht gleich drei Studien designen können. Ich würde das auch nicht machen. Ich würde auch mit einer Studie anfangen und das vorzugsweise bei der COPD, wobei auch die Fibrosen eine gute Gruppe sind.

Die haben schon heute auch noch eine zunehmende Aufmerksamkeit, anders, als das vor 10, 20 Jahren gewesen ist. Weil wir hier viel mehr differenzieren und auch anderen Therapeutika zur Verfügung haben, kann man sich überlegen, es auch bei denen zu machen. Aber es ist so: Man würde mit einer Studie anfangen und dann würde ja eine etablierte oder zunehmend zu etablierende Therapie im Sinne von Investigator Initiated Trials auch an anderen Stellen wissenschaftlich evaluiert werden. Es ist ja nicht so, dass man mit einer Studie das Rad sozusagen neu erfunden hat.

Stefan Sauerland: Danke. Aus meiner Sicht ist die Frage sehr gut beantwortet. Ich habe mitgenommen: Schön wären zwei Studien, ganz schön wären 15 Studien, aber es reicht auch erst mal eine Studie. - Das ist beruhigend.

Ich würde gerne die Frage auch an die Kolleginnen vom MDS richten, weil dort auch der Punkt der Übertragbarkeit zwischen den verschiedenen Entitäten in der Stellungnahme angesprochen wurde, ob es hierzu noch Anmerkungen gibt.

Annegret Herrmann-Frank: Ich denke nicht. Die Frage nach der Übertragbarkeit war eigentlich mehr eine Frage, die wir an das IQWiG bzw. an den Bericht gerichtet haben, weil eben zum Beispiel im Kontext mit der Storgaard-Studie die Potentialaussage eben auch auf ein Patientenkollektiv übertragen wurde, was nicht direkt in der Storgaard-Studie abgebildet wurde. Wir haben uns schlichtweg selbst die Frage gestellt, ob die Ergebnisse ohne Weiteres übertragbar sind.

Michaela Eikermann: Genau. Um das zu ergänzen: Uns ging es schon auch ein bisschen um Transparenz. Uns ging es um die Frage, ob das übertragbar ist, und – wenn ja – darum, dass es dann transparent dargestellt ist. Das ist der Punkt. Ansonsten ist das natürlich, was die Übertragbarkeit angeht, glaube ich, klinisch ausreichend gerade erörtert.

Was die Anzahl der Erprobungsstudien und den Fokus der Erprobungsstudien angeht, hat man ja durch den Rahmen, den der G-BA-Auftrag gesetzt hat, und den grundsätzlichen gesetzgebenden Rahmen, was die Erprobungsstudien angeht, eine gewisse Limitation. Insofern wird es auch da schwierig, in diesem Rahmen 15 Studien unterzubringen. Für Sie ist das ja ein bisschen formaler. Es wird schon, glaube ich, schwierig, auf Grundlage des bestehenden Auftrags alle erdenklichen Entitäten irgendwie abzugreifen.

Moderator Jürgen Windeler: Das würde ich unterschreiben. Andererseits hindert uns, glaube ich, niemand daran, mehr als eine Studie vorzuschlagen. Wir könnten also ohne Weiteres dem G-BA sagen, die ein oder zwei, meinetwegen zwei Entitäten wären pars pro toto zu klären, und da fangt ihr mal mit COPD an und macht mit einer anderen Gruppe weiter. - Ich glaube, das ist eine Option, die uns offensteht. Dann kann der G-BA entscheiden, was er da für realisierbar hält und was nicht.

Michaela Eikermann: Das sehe ich auch so. Das stimmt.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen, weiteren Klärungsbedarf zu diesem Punkt? – Herr Pfeifer.

Michael Pfeifer: Nur noch eine Ergänzung. Herr Windisch hat es schon schön gesagt. Ich nehme noch mal die Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen. Ich würde die nicht reinmischen, ich würde auch hier erst mal den Boden ... Wir machen das ja schon. Wir versuchen, HFNC bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen zu etablieren, aber rein häufig aus palliativen Gesichtspunkten.

Nur mal zu Ihrem Hintergrund: Das sind ja Patienten, die haben primär durch die Veränderung der Lunge eine extreme Gasaustauschstörung. Die haben dann Sauerstoffwerte, die teilweise so schlecht sind, dass die 10 bis 15 Liter pro Minute Sauerstoff brauchen. Wenn Sie 10 bis 15 Liter Sauerstoff über eine normale Sonde applizieren, trocknet Ihnen das die Schleimhäute so aus, dass wir ganz viele Folgeprobleme haben. Da bietet sich die HFNC als Methode natürlich an, weil sie die Möglichkeit hat, anzuwärmen und zusätzlich anzufeuchten, was dann auch von dem Patienten als sehr angenehm empfunden wird. Gerade in fortgeschrittenen Stadien versuchen wir, das Gerät - MDS ist ja dabei – argumentativ vorzubringen. Ich sehe im Moment noch nicht die Situation wie bei der COPD, dass man darauf schon eine große Versorgungsstudie machen kann, sondern das müsste man wirklich noch mal ganz gezielt anschauen, welche zusätzlichen Effekte diese Therapie, wenn wir sie früher einsetzen, bei diesen Patienten haben.

Nur mal so als Beispiel: Wenn es Winter ist, geht ein Fibrose-Patient nicht raus, weil der Sauerstofffluss so kalt wird, dass er mit 6, 7 Liter es nicht aushält. Das zerreißt ihm die Nase. Wir kennen ja alle im Moment die Nase mit den Abstrichen beim COVID-Test. Da haben wir eine Ahnung, was es bedeutet, wenn wir dort die Schmerzen entwickeln. Das nur mal als Ergänzung. Ich fände es extrem spannend, weil wir hier sehr viele dieser Patienten haben, aber ich würde es in dem jetzigen Stadium genauso sehen wie Herr Windisch, aber vorschlagen könnte man eine solche Studie.

Moderator Jürgen Windeler: Könnten Sie mir als jemand, der in dieser Materie nicht tief drinsteckt, kurz was zu der Prognose von COPD-Patienten in dieser Situation und von den gerade von Ihnen beschriebenen Fibrose-Patienten in so einer hypoxämischen oder hypoxischen Situation ... Ich stelle mir die Frage nach dem, was Sie gerade ... Sie haben ja gerade den Begriff „palliativ“ benutzt. Ich stelle mir vor, dass die Prognose dieser Patienten schlecht ist. Ich kann jetzt aber zu der COPD nichts sagen. Vielleicht können Sie mich da aufklären. Auch aus diesem Grunde würde es natürlich dann unter Umständen sehr viel Sinn machen, diese beiden Therapiesituationen völlig unabhängig von der Genese ziemlich deutlich zu trennen. Oder bin ich, was mein Eindruck von der Prognose ist, irgendwie auf einem falschen Trip?

Michael Pfeifer: Ich glaube schon, dass wir hier trennen. Diese hohen O₂-Flüsse brauchen wir bei der COPD in der Regel nicht. Dort haben wir diese 10, 15 Liter. Das ist eher, wenn noch

andere ... Es gibt zum Beispiel auch COPD-Patienten, die zusätzlich eine Fibrose haben, also diese kombinierte Erkrankung. Es ist schon manchmal komplex.

Wenn Sie mich direkt nach der Prognose fragen: Ein Patient mit einer Fibrose, der mehr als 8 bis 10 Liter braucht auch unter Belastung, hat eine Prognose, die Monate bis maximal ein bis zwei Jahre im Durchschnitt beträgt. COPD-Patienten, über die wir jetzt auch in diesen Studien reden, haben deutlich längere Prognosen.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, dann ist mein Eindruck nicht so ganz falsch. – Herr Windisch. Es sah so aus, dass Sie ganz tief Luft holten.

Wolfram Windisch: Ich möchte noch mal das, was Herr Pfeifer sagt, unterstreichen: Auch bei der Fibrose gibt es natürlich extrem unterschiedliche Leute. Es gibt wirklich die Patienten, da stellen Sie die Diagnose und die Patienten sind nach sechs bis neun Monaten nach der Diagnosestellung gestorben, rapide verlaufen. Dann gibt es andere interstitielle Lungenerkrankungen, die sind zum Diagnosezeitpunkt schon sehr schlecht, brauchen Sauerstoff, sind aber einer Therapie zugänglich, zum Beispiel Cortison, und können, zwei, drei, vier Jahre damit leben, manchmal fünf oder sechs. Das heißt, da gibt es eine große Bandbreite.

Vielleicht kann man zusammenfassend sagen, dass die Biologie der Erkrankung, der Sauerstoffbedarf, die Komorbiditäten und die Pathophysiologie bei COPD und interstitiellen Lungenerkrankungen jeweils so unterschiedlich und so komplex sind, dass auf ganz verschiedenen Ebenen eine gemeinsame Erfassung in einer Studie überhaupt keinen Sinn macht.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Sehr klare Aussage. Danke.

Gibt es unsererseits noch Klärungsbedarf? – Stefan Sauerland schüttelt den Kopf.

Dann kommen wir zum dritten Unterpunkt von TOP 2.

Erprobungsstudie für die Indikation COPD mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2: Endpunkte

Stefan Sauerland: Wir bleiben beim Thema „Erprobung“ und bei möglichen Studien. Wir haben für die Patienten mit Hyperkapnie die Studie Bräunlich nicht herangezogen. Da gab es Kritik, dass es statistisch doch machbar ist, diese Daten zu verwenden, auch wenn da viele Daten fehlen, aber sie sind ersetzt worden. Wir haben das geprüft. Ich bin recht zuversichtlich – ich will jetzt noch keine definitive Entscheidung geben –, dass wir diese Daten doch heranziehen können. Das Problem, das erwartbar ist – Sie kennen die Publikation von der Gruppe Bräunlich –, ist, dass dort beschrieben wird, dass die High-Flow-Therapie der Standardtherapie ähnlich ist. Es ist aber nicht wirklich eine Äquivalenz oder Nichtunterlegenheit nachweisbar, so, wie Sie das auch schon vor einigen Minuten mal angedeutet haben, dass es notwendig wäre.

Für uns ist jetzt ein bisschen die Frage: Was fehlt jetzt noch? Wie müsste man eine Studie konzipieren? Welche Endpunkte und auch welche Grenzen müsste man ansetzen, um hier eine Nichtunterlegenheit nachzuweisen? Da geht es ja bei solchen Nichtunterlegenheitsstudien darum, dass man auf der einen Seite einen gewissen Vorteil hat. Die Gruppe Bräunlich und auch Sie beschreiben ja, dass es da verschiedene Komfortelemente der High-Flow-Therapie gibt, die einfach positiv sind. Auf der anderen Seite will man aber auch bei medizinisch härteren Endpunkten, vielleicht bei Komplikationsraten, keinen Nachteil akzeptieren. In der Bräunlich-Arbeit wird beschrieben, dass es eben auch keinen richtigen Konsens dazu gibt, wo man denn hier eine Äquivalenzschwelle oder eine Nichtunterlegenheitsschwelle ansetzen sollte. Jetzt will ich hier den Versuch starten, vielleicht doch einen gewissen Anhaltspunkt dafür zu bekommen, wo und vor allen Dingen bei welchem Parameter denn so eine Grenze liegen könnte.

Noch mal zusammengefasst: Wo sind die Vorteile, und wieviel Nachteil ist vertretbar angesichts dieser Vorteile, in welchem Parameter, um wirklich von einer Nichtunterlegenheit der High-Flow-Therapie ausgehen zu können? Ich weiß, dass das eine schwierige Frage ist.

Michael Pfeifer: Es ist schwer, das spontan zu beantworten.

Wolfram Windisch: Das ist schwierig.

Stefan Sauerland: Deswegen steht die Frage auch am Ende. Es ist eine Sache, wo man vor allen Dingen eine Patientenperspektive einnehmen muss und wo bestimmte Präferenzen und Werturteile eine Rolle spielen. Welches Risiko ist ein Patient bereit zu akzeptieren für die eher weichen Vorteile, die eine High-Flow-Therapie bietet, bezogen auf die Patienten mit einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 2?

Wolfram Windisch: Die Nebenwirkungen sind ja überschaubar. Es gibt ja keine gravierenden Nebenwirkungen. Bei der Beatmung hört man das Wort „Pneumothorax“. Ich habe auch sehr viele Patienten beatmet. Ich sehe das eigentlich nicht und wenn, dann nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit der Beatmung. Also, es gibt einzelne Fälle, aber das ist nicht etwas, was man in einer Studie als Nebenwirkung abbilden könnte. Klar, Druckstellen im Gesicht und auch der Bauch, der aufgepustet wird. Also, wenn, dann ist das Nebenwirkungspotential bei der NIV größer, gerade wenn man effektiv beatmen möchte. Klar muss man Studien anschauen, aber das ist das, was am wahrscheinlichsten ist.

Es gibt ja – das habe ich schon vorhin gesagt – dieses europäische Konsenspapier nach der Taskforce, die NIV günstig bewertet haben. Da gibt es verschiedene Outcomes. Die haben das nach dem GRADE-System gemacht und haben sich das alles sehr akribisch angeschaut, unter anderem auch Mortalität und vor allen Dingen auch patientenrelevante Outcomes. Die Entscheidung, sich positiv für die NIV zu stellen, waren eigentlich primär die patientenrelevanten Outcomes. Und an erster Stelle steht eigentlich die Lebensqualität. Ich denke auch, dass das vor diesem Hintergrund der wichtigste Endpunkt ist. Wir haben Fragebögen, die das in Studien abbilden können, und wir haben jetzt auch gerade zum Beispiel

für den SRI diese Minimal-Clinically-Important-Difference-Studien etabliert. In diesem Parameter der Lebensqualität als multimodales Konzept, welches ja ganz viele Bereiche integriert, physische Aspekte, psychische, soziale, funktionelle Aspekte - das ist ja ein psychologisches Konstrukt, das mehrdimensional ist, mit entsprechender Responsivität, was mit Studien alles gut ausgearbeitet ist und genau für diese Patientengruppe evaluiert ist -, glaube ich, kann man im Sinne eines Outcomes das sehr gut abbilden.

Klar, eine andere Möglichkeit ist, auf Mortalität zu gehen. Allerdings ist das nachher von der Fallzahlkalkulation sehr, sehr schwierig und von der Patientengröße und von dem Beobachtungszeitraum. Puh, ich weiß nicht, ob das jetzt so eine erste Studie sein sollte. Fände ich auch gut. Also, ein Bergsteiger, der sagt, Mont Blanc ist auch schon gut, muss ja nicht gleich der Mount Everest sein ... Aber, ich glaube, dass in diesen patientenrelevanten Dingen eigentlich das allerwichtigste steckt, auch das, wie das jetzt im europäischen Konsens betrachtet worden ist, und etwas, was gut in Studien evaluierbar ist, weil es dazu gute Materialien und gute Vorschläge gibt.

Michael Pfeifer: Dem würde ich nur zustimmen. Das hat mir auch an Ihrem Konzept gefallen. Da haben Sie das ja auch als primären Endpunkt schon definiert, Lebensqualität, also in diesen Skizzen.

Was sicherlich noch dazugehört und was ein Teil der Lebensqualität ist, der aber nur bedingt in den Fragebögen abgebildet ist, ist die Exazerbationsrate und die Hospitalisierung. Das spielt im Grunde eine große Rolle, was Lebensqualität angeht, aber der Lebensqualitätsfragebogen, den wir den Patienten geben, bezieht sich immer sehr stark auf momentan und den Alltag. Also, das wäre eben die Lebensqualität und als zweiten wesentlichen Punkt die Exazerbationsrate und Hospitalisierungen. Also, wir beobachten schon jetzt rein klinisch, dass unter NIV, wenn die Patienten eingestellt sind, die Krankenhauseinweisungen für den einzelnen Patienten deutlich zurückgehen. Die gehen dann häufig nur noch zur Kontrolle, aber nicht mehr in regelmäßigen Abständen in der Exazerbation. Das wäre also in so einer Studie, wenn Sie das wirklich machen ...

Ich bin auch froh, dass Sie jetzt keine Überlegenheit wollen, sondern eine Nichtunterlegenheit. Ich glaube, das ist auch der richtige Weg, um diese Therapie wirklich zu evaluieren.

Wolfram Windisch: Wenn ich vielleicht noch eine Ergänzung machen darf: Es ist ja so, dass wir bei der Langzeit-NIV zwei unterschiedliche Indikationsgruppen haben. Wir haben ja die stabilen Patienten, die chronisch hyperkapnisch sind und subjektiv schwer eingeschränkt sind. Das sind Patienten, die mitunter gar nicht so exazerbieren. Also, für die ist dieser Exazerbationsendpunkt vielleicht nicht so relevant. Da gibt es eine andere Gruppe, die bekommen die Maske, nachdem die akut in der Klinik auf der Intensivstation beatmungspflichtig gewesen sind. Für die ist natürlich die Vermeidung einer neuerlichen Situation mit Exazerbation und Hospitalisation das alles Entscheidende. Für die ändert sich ja

das Leben danach. Bei denen kursiert alles um die Frage: Oh Gott, muss ich noch mal in diese schlimme Klinik, wo ich auf der Intensivstation mit Schläuchen lag?

Das heißt, man muss für so eine Studie auch überlegen, welche Indikationsgruppe man sich anschaut. Ich bin Mitautor bei einer portugiesischen Studie, weil ich dort eine Kollegin aus Porto im Rahmen eines PhD-Programms betreue. Die haben in ganz Portugal 600 Patienten angeschaut und gesehen, dass ziemlich genau 300, also die Hälfte der Patienten, nach Exazerbationen kommen, also aus einem akuten Setting heraus, und 300 sind chronisch stabil. Das sind auch unsere Daten, die wir haben, an kleineren Kollektiven. Das ist ziemlich genau 50/50. Man kann jetzt hingehen und das auf einen Indikationsbereich reduzieren, oder man kann bei einer Randomisierung auch stratifizieren. Auch das wäre möglich. Das muss sozusagen dann im Detail für so ein Studiendesign, glaube ich, gut geplant sein und eben dann auch von Leuten, die diese Unterscheidung machen und eben auch diese Frage mit erörtern. Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt, wenn es um die Endpunkte geht.

Moderator Jürgen Windeler: Stratifizierung, klar. Das wäre eine Möglichkeit, diese sehr unterschiedlichen Teilindikationen zu betrachten. Sie haben aber eben gerade für mich sehr plausibel deutlich gemacht, eigentlich haben diese Teilindikationen, diese 50/50, unterschiedliche Zielsetzungen, also eigentlich unterschiedliche relevante Endpunkte. Da hilft natürlich die Stratifizierung nicht. Wir müssten quasi zwei Studien machen, eine Studie mit der Zielsetzung Exazerbationen - ich kann das klinisch total nachvollziehen - und eine Studie mit einer anderen Zielsetzung. Die Frage, die Stefan Sauerland am Anfang gestellt hat, nämlich die Frage, an welchen Endpunkten wir gucken müssen, um etwas über die Nichtunterlegenheit zu sagen, wäre eben genau bei diesen beiden Kollektiven unterschiedlich.

Wolfram Windisch: Ja, das stimmt. Da gebe ich Ihnen total recht. Es ist nur so, dass natürlich beide Kollektive am Ende auch eine Besserung ihrer Lebensqualität haben.

Moderator Jürgen Windeler: Okay.

Wolfram Windisch: Deswegen bin ich ja der Meinung, dass das der relevante Endpunkt ist. Wenn man aber, wie Michael Pfeifer zu Recht sagt, diesen anderen Punkt mit integrieren wollte als Outcome, als sekundären Outcome beispielsweise, dann darf ich nicht in einer Gruppe mehr haben, die sozusagen aus der akuten Schicht kommen. Dann muss ich eigentlich stratifiziert haben.

Natürlich fragen Sie mich ja jetzt, was ist mein ... Ich bin ja sozusagen ... Weihnachten, ich darf mir ja was wünschen.

Moderator Jürgen Windeler: Man bekommt aber nicht alles erfüllt. Das ist auch Weihnachten so.

Wolfram Windisch: Da würde ich allerdings sagen: Wir brauchen zwei Studien mit - da haben Sie recht - unterschiedlichen Outcomes. Bei dem einen würde man nämlich Langzeit-Outcomes

haben, sprich Überleben und Lebensqualität, und beim anderen würde man Hospitalisierungen und Exazerbationen anschauen. Absolut.

Nebenbei: Es gibt noch eine dritte Gruppe. Das sind die, die in der Gruppe sozusagen 3B1 und 3B2, wenn ich das so kompliziert sagen darf, nach prolongiertem Weaning, die auf der Intensivstation von der Kanüle befreit werden, aber dann nur mit einer Maske nach Hause gehen können. Diese Patienten sind in Deutschland auch ein relevanter Teil. In unserem Kollektiv sind es 10 %, weil wir sehr viel über die Maske entwöhnen. Aber das ist vielleicht in anderen Kliniken anders. Das muss man dann im Studiendesign gucken, ob man diese Patienten auch integriert und ob man die auch stratifizieren würde. Die sind mitunter von der Prognose natürlich eingeschränkter. Das weiß ich aber nicht, und ich glaube auch nicht, dass es so viele Studien dazu gibt. Das ist aber schwierig, weil wir hier sozusagen eigentlich unterschiedliche Kollektive haben. In der Summe geht es aber immer darum, dass die Patienten besser leben und dass auch für die unterschiedlichen Kollektive in allen Gruppen die Verbesserung der Lebensqualität gezeigt ist. Ich glaube, dass eine Nichtunterlegenheit anhand hochspezifischer Fragebögen letztendlich evaluiert werden muss.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Gut.

Gibt es noch eine Frage von unseren Mitarbeitenden, Beschäftigten, Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern? - Bitte, Stefan.

Stefan Sauerland: Der Punkt ist aus meiner Sicht hinreichend beantwortet. Es ist verstanden, dass es dort hoffentlich mit einer Studie diesmal gelingt, einen vergleichbaren Nutzen nachzuweisen.

Moderator Jürgen Windeler: Okay.

Andere Wortmeldungen zu dem Punkt? - Sehe ich jetzt nicht. Sonst möge man mir heftig widersprechen.

Dann bleibt der

2.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Verschiedenes

Moderator Jürgen Windeler: Wer möchte sich noch zu Dingen zu Wort melden, die noch nicht zur Sprache gekommen sind?

Michael Pfeifer: Über COVID haben wir noch gar nicht gesprochen.

Moderator Jürgen Windeler: Wie erholsam. Man freut sich doch über jede Gelegenheit, wo man über etwas anderes reden kann. Also, wer hat großes Interesse, sich noch mal über Corona auszutauschen? - Anscheinend eher nein. Trotzdem danke für den Hinweis.

Gibt es andere Themen?

Der weitere Fortgang der Arbeiten bei uns ist, dass wir jetzt auf der Basis des Vorberichts, auf der Basis der Stellungnahmen, auf der Basis dieser heutigen Erörterung einen Abschlussbericht erstellen, den dem G-BA zur Verfügung stellen, dann der G-BA in die Beratungen über die High-Flow-Therapie einsteigen wird, sich eine Meinung auf der Basis unseres Abschlussberichts bilden und eine Entscheidung treffen wird, wie er jetzt den Nutzen bewertet, wie er die Erprobungsmöglichkeiten bewertet, wie weit er, vermutlich dass er eine Erprobung auf den Weg bringt. Aber das sind alles Diskussionen, die im G-BA stattfinden werden.

Wenn es sonst keine Wortmeldungen gibt - ich gucke mal in die Wohn- und Arbeitszimmer; das scheint nicht der Fall zu sein -, dann bedanke ich mich ganz herzlich. Wir haben jetzt keine drei Stunden gebraucht; das habe ich auch nicht erwartet. Wir haben das sehr konstruktiv und sehr zielgerichtet erörtert und diskutiert. Das finde ich sehr gut. Vielen Dank dafür. Vielen Dank für Ihren Input. Ich glaube, dass wir sowohl für unseren Bericht, aber vor allen Dingen auch für die betroffenen Patientinnen und Patienten noch mal einen kleinen Schritt weitergekommen sind und hoffentlich dazu beitragen, mehr Evidenz zu schaffen - wir können sie nicht schaffen - und die Situation weiter zu verbessern.

So viel als Schlusswort. Ich danke Ihnen allen, wünsche Ihnen eine gute Zeit und möglichst wenig Corona.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – ResMed Germany Inc.	A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.....	A 7
A.1.3 – Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS).....	A 14

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – ResMed Germany Inc.

Autorinnen und Autoren

- Mertsch, Sabine

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N20-02

Titel: High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Sabine Mertsch, Managerin Market Access
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: ResMed Germany Inc.
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Uns ist bekannt, dass es eine Studie in Planung gibt, die das Thema High Flow Therapie zur Selbstanwendung im häuslichen Umfeld adressieren wird. Besteht die Möglichkeit, diese Information nachzureichen, sobald dieser Studienhinweis publiziert wurde?

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Kap. 4.7.1. Eckpunkte s. 17, Studienhypothese	<u>Anmerkung:</u> Ist die Gesamtfallzahl von 172 (je 86 pro Arm) stark genug, um die Robustheit der Studienergebnisse zu gewährleisten? Wir möchten dabei auf die ca. 30% drop-out bei Storgaard und die sehr heterogene Studienpopulation mit COPD GOLD Graden 1-4 und Symptomatik/Exazerbationsrisiko entsprechend GOLD A-D hinweisen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
Kap. 4.7.1., S. 18	Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden. Der Studieneinschluss sollte idealerweise durch Zentren oder lokal kooperierende Kliniken erfolgen, die beide Behandlungsmethoden anbieten. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Studie sollte multizentrisch in Kooperation mit ambulanten und stationären Zentren erfolgen. Ambulante Zentren können in diesem Fall auch spezialisierte Pneumologen sein.
Kap. 5, S. 21 / Kap. A.3.1.2.2.5	Zu den Hinweisen: „Eine Autorenanfrage dazu blieb unbeantwortet. Es kann daher nicht von einer systematischen Erfassung der

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Autorenanfragen, S. 39	(S)UEs ausgegangen und der Schadensaspekt nicht bewertet werden“. Nach Rücksprache bei Ulla Möller Weinreich / Line Hust Storgaard hat sie diese Anfrage nie erreicht. Sie stehen sehr gerne sowohl per Email () als auch telefonisch unter +45 97 66 47 35 - https://vbn.aau.dk/en/persons/127462 für An- und Rückfragen zur Verfügung.
Kap. A2.2.2, S. 28/29 (Herstellieranfragen)	Neben den in der Auflistung aufgeführten Herstellern hat auch der Hersteller ResMed Pty Ltd. ein High Flow-Therapiegerät im Programm (Lumis HFT). Bitte deshalb die Liste entsprechend ergänzen. Dieses Gerät wurde in verschiedenen außereuropäischen und europäischen Märkten bereits eingeführt, jedoch in Deutschland noch nicht. (Lit. Verzeichnis 1), sowie beigefügte PDF des „clinical guide Lumis HFT“ (.Lit.Verzeichnis 2)
Kap. 4.7.1 Eckpunkte einer Erprobungsstudie bei COPD mit chronischer Hypoxämie, S. 17	Als Intervention erfolgt eine HFT in Selbstanwendung. Die Vergleichsbehandlung besteht in einer LTOT gemäß Leitlinienempfehlung. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Als Intervention erfolgt eine HFOT (High Flow Oxygen Therapy alternative Begrifflichkeit HFT+LTOT) in Selbstanwendung. Die Vergleichsbehandlung besteht in einer LTOT gemäß Leitlinienempfehlung. <i>Begründung: durch die Begriffsschärfung HFOT wird sichergestellt, dass die High-Flow-Therapie nicht alleine steht, sondern die LTOT tatsächlich beinhaltet.</i> <i>Wir weisen darauf hin, dass in den eingeschlossenen Studien die High-Flow-Therapie üblicherweise über 6 – 8 Stunden angewendet wurde. Darüber hinaus wurde zusätzlich LTOT alleine verabreicht, um die von Leitlinien empfohlene tägliche Therapiedauer von mindestens 15 Stunden sicherzustellen.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte
Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien
(Volltexte) bei.*

1. [https://www.manualslib.de/manual/684095/Resmed-Lumis-Hft.html?page=1#manual,](https://www.manualslib.de/manual/684095/Resmed-Lumis-Hft.html?page=1#manual)
2. 288283.pdf Lumis HFT Clinical Guide ROW Ger_A4812539 (als PDF beigefügt)

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

Autorinnen und Autoren

- Pfeifer, Michael

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N20-02

Titel: High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Prof. Dr. Michael Pfeifer
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Als Verzerrungspotential zur Bewertung der Endpunkte wird die Verblindung angegeben. Da eine Verblindung bei der zu bewertenden Device nahezu unmöglich ist, erscheint dieser Punkt für die Bewertung schwierig.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
z. B. 1. (S.2)	<u>Anmerkung:</u> In der Charakterisierung der NHF Therapie fehlt ein Argument, welches gerade für die Sauerstoffapplikation entscheidend ist. Wagstaff & Soni wiesen 2007 nach, dass die Oxygenierung gerade bei hohen Atemfrequenzen stabil bleibt (im Vergleich zu low-flow Sauerstoffsystemen). Daher ist die Rolle des NHF in der außerklinischen Anwendung bei Patienten mit hohen Atemfrequenzen besonders effektiv. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufnahme dieses Aspektes in die Charakterisierung der NHF-Wirkungen.
1. S. 2	<u>Anmerkung:</u> Die CO ₂ -Auswaschung wurde nicht berücksichtigt, stellt allerdings einen wichtigen Wirkmechanismus dar. Diese Absenkung des CO ₂ macht als Unterstützung der Atemmuskelpumpe den NHF vergleichbar zu anderen Atemunterstützungssystemen (NIV). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufnahme dieses Charakteristikums
4.2.1. S. 9	<u>Siehe Anhang</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Berücksichtigung der Studie
	<u>Anmerkungen:</u> Die folgenden Studie wurde nicht berücksichtigt: <u>Development in PaCO₂ 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.</u> Storgaard LH, Hockey HU, Weinreich UM. BMJ Open Respir Res. 2020 Nov;7(1):e000712. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000712

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.</u> Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, Medrinal C, Combret Y, Patout M, Muir JF, Cuvelier A, Gravier FE, Prieur G. COPD. 2019 Dec;16(5-6):368-377. doi: 10.1080/15412555.2019.1672637. Epub 2019 Oct 27
Tabelle 7	<u>Die Rückfragen der Arbeitsgruppe Storgaard wurden weitergeleitet und beantwortet (siehe Anhang). Das Studienprotokoll wurde übersandt und liegt bei.</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Anlage Stellungnahme 4.2.1. Seite 9

Die HFT wird mittels eines kompakten Schlauchsystems so angelegt, dass die Luftzufuhr mittels spezialisierter Prongs über beide Nasenlöcher des Patienten erfolgt. Dabei der Raumluft Sauerstoff nach Bedarf zugemischt werden. Die Höhe des Flusses richtet sich nach Indikation und Ziel der Therapie.

Die Grundlage der Toleranz des hohen Luftflusses bei der HFT ist die nahezu (aber nicht vollends) mit Wasser gesättigte und angewärmte Luft, die auch bis zur nasalen Abgabe auf der gewählten Temperatur gehalten wird. Zunächst wurde der HFT als simple Oxygenierungsmethode angesehen. Physiologische Studien wiesen jedoch Effekte nach, welcher eher an eine Atemunterstützung als an ein reines Oxygenierungssystem erinnern:

CO₂-Auswaschung

Am Ende einer Expiration sind der Nasen-Rachen-Mundraum, die Trachea und die großen Bronchien mit Ausatemluft mit ca. 4 % CO₂ angefüllt, - bei der nachfolgenden Einatmung wird das darin enthaltene Gas (also Expirationsluft) als erstes inspiriert und tief in die Lunge eingeatmet. Die HFT-Anwendung spült nach dem Ende der Expiration das in den oberen Atemwegen befindliche Gas aus. Die Auswaschung betrifft möglicherweise nicht nur den Mund-Nasen-Rachenraum, es gibt erste Hinweise auf eine Wirkung auch in der Trachea bis in die großen Bronchien. Somit erhöht sich der Frischgasanteil in der eingeatmeten Luft und es erhöht sich deutlich die Elimination von CO₂ durch fehlende Wiedereinatmung großer Anteile der Ausatemluft (ca. 4 ml reines CO₂ vermehrt eliminiert/ Atemzug). Diese Auswaschung schlägt sich innerhalb von ca. 1 h in einem Absinken des paCO₂ im Blut nieder.

Geringe Erhöhung des Atemwegdruckes

Grundsätzlich ist die HFT eine offene Methode. Dies heißt, der Atemweg muss nicht wie bei einer NIV abgedichtet werden. Daher wird trotz des hohen Flusses bis 50 l/min nur ein im Vergleich zur NIV geringer positiver Druck in den Atemwegen generiert. Jedoch reicht dieser Druck aus, um das expiratorische Lungenvolumen zu erhöhen, was Ausdruck einer Rekrutierung ist und somit zur Entlastung der Atmung und verbesserten Oxygenierung beiträgt.

Stabilisierung der Oxygenierung bei hohen Atemfrequenzen

Während der Inspiration mit relativ hohen inspiratorischen Flüssen (bis 150 l/min) kommt es bei konventioneller Sauerstofftherapie (mit beispielsweise 3 l/min O₂) zur zusätzlichen Einatmung von Raumluft. Dies führt zu einem Absinken des Sauerstoffgehaltes (intrabronchialer FIO₂). Durch die großen Flussmengen bei Verwendung der HFT wird ein Teil dieser hohen Flussmenge dem Patienten appliziert. Demzufolge ist die Zumischung (nicht zusätzlich oxygenierter) Raumluft geringer und der FIO₂ ist bei hohen Atemfrequenzen stabil.

Reduktion der Totraumventilation

Erschöpft die Atemmuskulatur, kommt es zu einer verminderten alveolären Ventilation mit Zunahme der Totraumventilation. Dies bedeutet, dass ein Großteil der Atemkraft nur noch für die Überwindung der nicht am Gasaustausch beteiligten Teile der Lunge aufgewandt wird. Der HFT senkt die Totraumventilation und erleichtert über diesen Weg die Atemarbeit.

Reduktion der Atemarbeit

Unter HFT steigt bei der COPD das Tidalvolumen an und nahezu regelhaft sinkt die Atemfrequenz ab. Dies führt zu einem Absinken des Atemminutenvolumens. Dennoch wird der paCO₂ bei Hyperkapnie reduziert bzw. steigt nicht an. Hierdurch und durch die geschilderten Mechanismen kommt es zu einer messbaren Reduktion der Atemarbeit.

Die Effekte der HFT sind durch die Höhe der Flussrate und die Leackage der Prongs modifizierbar. Beispielsweise lassen sich durch die Steigerung der Flussrate eine höhere CO₂-Auswaschung als auch eine stärkere Verminderung der Atmungsarbeit erzielen. Die Veränderung der Leckage (z.B. durch Nutzung nur eines Prongs führt zu einer im Blut messbaren vermehrten CO₂-Elimination).

Auch eine längere Nutzungszeit verbessert die Wirkung der HFT. Somit kann auch bei einer niedrigeren Flussrate (wie es zu Beginn der technischen Entwicklungen der HFT noch der Fall war) und längerer Nutzungsdauer eine ähnliche Absenkung des pCO₂ erreicht werden, wie dies durch eine NIV gelingt.

Die Dauer der möglichen HFT-Anwendung ist zunächst unbegrenzt. Insbesondere treten typische Probleme der NIV (Druckstellen, Bindehautentzündungen, Beengtheitsgefühle) unter HFT nicht auf. Spezifische Beschwerden unter einer HFT können die Wärme der zugeführten Luft (im Sommer) sein, und wundete Stellen am Naseneingang.

Die HFT ist bei der fortgeschrittenen COPD in der Lage bei Vorliegen einer Hyperkapnie den paCO₂ zu senken und die Atempumpe zu entlasten, dabei gleichzeitig den paO₂ auf ein gewünschtes Niveau zu bringen oder dort zu halten. Dies wurde zunächst in physiologisch intendierten Studien mehrfach dokumentiert.

Über viele Jahre war das Ziel der Hyperkapnieverminderung auch eines der Hauptkriterien, nach welchen die NIV bewertet wurde und eine Indikation zur NIV in der Selbstanwendung gesehen wurde. Im Laufe der Zeit hat sich die NIV zur Standardtherapie bei stabil hyperkapnischen COPD-Patienten entwickelt. Allerdings gelingt es in einem signifikanten Teil der Fälle nicht, den Patienten mit einer NIV zu behandeln. Gründe hierfür können vielfältig sein. Ein wesentlicher Punkt ist jedoch das Tragen der Device selbst, welches von Patienten nicht toleriert wird. Hier sind z.B. Intoleranzraten bei älteren Patienten von bis zu 34% beschrieben. Leider existierte bisher für diese Patienten keine Alternative, so dass die Prognose dieser, in den Studien als Kontrollgruppe verwandte Teil der COPD-Kranken, keine Unterstützung der Atmung angeboten werden konnte.

Dies änderte sich mit der Etablierung der HFT. Im Laufe der Jahre wurde eine ganze Reihe von Studien durchgeführt, welche immer wieder die Effektivität der Therapie dokumentierte. So erschien erst kürzlich von der Gruppe von Cortegiani et al. eine Arbeit (RCT), welche die Nichtunterlegenheit der HFT im Vergleich zu NIV hinsichtlich der Hyperkapnieverbesserung dokumentierte. Die weit früher durchgeführten Pilotstudien bei stabil hyperkapnischen COPD-Patienten bildeten die Grundlage für diese Entwicklung.

Unter diesem Aspekt wurde die TIBICO-Studie 2011 initiiert. Diese untersuchte in einem randomisiert, kontrollierten cross-over design die Fragestellung der Nichtunterlegenheit der HFT im Vergleich zur NIV. Hierfür wurde der nach 6 Wochen dokumentierbare pCO₂ als primärer Outcomeparameter gewählt. Weitere erhobene Parameter waren funktioneller Natur und insbesondere die Verbesserung der Lebensqualität. Auf Grund des Abstandes von 6 Wochen nach einer Exazerbation zur Vermeidung der erwartbaren Reversibilität und des Ausschlusses von Patienten mit hohem BMI gelang dabei eine gute Patientencharakterisierung. Insgesamt wurden 102 Patienten in 13 Zentren über 5 Jahre rekrutiert.

Das Besondere an der Studie ist die Tatsache, dass der HFT mit nur 20l/min verwandt wurde, während man bei der NIV mit anderen Studien vergleichbare Drücke erreichte. Dies war der fehlenden Verfügbarkeit von Geräten mit höherem Fluss zu Beginn der Studie geschuldet. Trotzdem konnte in der Studie ein vergleichbarer Effekt hinsichtlich des primären Endpunktes - Verminderung der Hyperkapnie - gefunden werden. Dies wurde unterstrichen durch die Absenkung der „Langzeitparameter der Hyperkapnie“ HCO₃ und des BE. Zusätzlich war eine vergleichbare Verbesserung der Lebensqualität – ein bei der nicht-invasiven Atemunterstützung außerordentlich wichtiger Parameter – zu dokumentieren. Damit ist die TIBICO-Studie die erste und größte Studie, welche den Benefit der HFT bei hyperkapnischen Patienten klar darlegt.

Trotzdem ist die multizentrische randomisierte Cross-over-Studie (TIBICO) in dem Vorbericht des IQWiG ausgeschlossen worden. Als Argument hierfür wird angeführt: „der Unterschied im Anteil der Personen mit vollständigen Daten zwischen den beiden Studiensequenzen beträgt 23 % und liegt damit über dem akzeptablen Wert von 15 %“ (Zitat).

Dieser Schritt ist für uns nicht nachvollziehbar und wurde statistisch nochmal hinterfragt. Hinsichtlich des der dargestellten Gründe für den Ausschluss möchten wir folgendes zu Bedenken geben:

Es gab in der TIBICO Studie keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Sequenzen („There was no indication that the order of devices was relevant ($P=0.59$).“). Am Ende wurde 73 Datensätze nach 6-Wochen NHF-Therapie erhoben (32 zu T1, 41 zu T2) und genauso viele nach 6-Wochen NIV-Therapie (47 zu T1, 26 zu T2). Alle 94 Patienten wurden durch Imputation in der primären Analyse berücksichtigt und verschiedene Sensitivitätsanalysen haben gezeigt, dass das Ergebnis robust ist.

Es gab ebenso keinen Unterschied in Todeszahlen unter dem einen oder anderen Gerät ($n=2$ jeweils) und der Hauptgrund für den erwähnten differentiellen Unterschied war der Patientenwunsch die Studie zu verlassen ($n=11$ unter NHF vs $n=5$ unter NIV). Dies kann nicht klar für oder gegen die Behandlung gedeutet werden.

Damit hat das geäußerte Argument, welches zum Ausschluss der Studie in der Betrachtung führte auf das Ergebnis und die abgeleiteten Schlüsse keinen Einfluss.

Zusammenfassend sind die Gründe für die Nichtberücksichtigung der Studie aus unserer inhaltlichen und aus statistischer Sicht nicht nachvollziehbar. Wir empfehlen daher die erneute Evaluation und Einbeziehung der Studie in Ihre Bewertung.

A.1.3 – Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS)

Autorinnen und Autoren

- Eikermann, Michaela
- Herrmann-Frank, Annegret

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N20-02

Titel: High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
PD Dr. Annegret Herrmann-Frank
Dr. Michaela Eikermann
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: MDS, Theodor-Althoffstr. 47, 45133 Essen
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Keine

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
3 (S. 6); A1.2 (S.24)	<u>Anmerkung:</u> Im Vergleich zum Berichtsplan wurde im Vorbericht ergänzt, dass eine Aussage zum Potenzial getroffen werden sollte – für den Fall, dass kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vorlag. Diese Vorgehensweise weicht von der Vorgehensweise zur Feststellung eines Potenzials gemäß der aktuellen Methoden 6.0 des IQWiG (Abschnitt 3.8) ab, die auf Basis vorgelegter Unterlagen durchgeführt werden soll. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die abweichende methodische Vorgehensweise sollte im Bericht beschrieben werden. Insbesondere sollte die Vorgehensweise dargelegt werden, wenn die Ergebnisse von Studien auf dem Evidenzniveau, das für die Nutzenbewertung berücksichtigt wird, keine Aussage zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zulassen. Aus dem Vorbericht ist nicht erkenntlich, dass ggf. eine erweiterte Literaturrecherche durchgeführt wurde.
4.5 (S. 12); ergänzend A.3.3.3/A3.3.4 (S. 49 ff)	<u>Anmerkung:</u> In den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zur HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 wird die HFT entweder als Langzeitanwendung (Storgaard 2018) oder unter wiederholter Belastung (Chihara 2020/Vitacca 2020) durchgeführt. Nur aus der Storgaard-Studie ergaben sich signifikante Vorteile für die HFT für die Endpunkte „Akute Exazerbationen“ und „Dyspnoe“ (und Ergebnisse zu diesen Endpunkten wurden auch nur in dieser Studie berichtet). Daraus wurde ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der HFT gegenüber der LTOT allgemein für Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 abgeleitet (ohne Differenzierung, wie die HFT durchgeführt wurde). Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass in dieser Studie (Storgaard 2018) nur <u>COPD</u> Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ1 eingeschlossen wurden. Wie auch im Vorbericht dargestellt sind die Werte für PaO₂ zu Beginn der Therapie für das Krankheitsbild relativ hoch war. Dagegen deuten die hohen Werte für PaCO₂ schon auf eine geringe Hyperkapnie hin. Es stellt sich daher die Frage, ob sich die Ergebnisse der Storgaard-Studie hinsichtlich Anwendungsart der HFT

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	und hinsichtlich des Patientenkollektiv allgemein auf Patienten mit einer chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 übertragen lassen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es sollte im Bericht dargelegt werden, warum die signifikanten Vorteile der Storgaard-Studie hinsichtlich der Endpunkte „Akute Exazerbationen“ und „Dyspnoe“ 1. auf eine andere Durchführung der HFT (hier: unter Belastung) und 2. über das in Storgaard eingeschlossene Patientenkollektiv allgemein auf Patienten mit einer chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 übertragen und daraus ein Anhaltspunkt für einen Nutzen für dieses Patientenkollektiv abgeleitet werden kann.
4.6 (S. 16)	<u>Anmerkung:</u> Die Schlussfolgerung, dass auf Basis der Ergebnisse aus den berücksichtigten Studien zur HFT bei chronischer respiratorischen Insuffizienz Typ 1 keine belastbare Nutzen-Schaden-Abwägung erfolgen kann, ist nachvollziehbar. Ebenso ist inhaltlich nachvollziehbar, dass für dieses Patientenkollektiv – ggf. eingeschränkt auf COPD-Patienten mit chronischer respiratorischen Insuffizienz Typ1 (siehe Studie Storgaard 2018 und o.g. Anmerkungen) – das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die HFT gegenüber der LTOT abgeleitet werden kann. Erklärungsbedürftig ist dagegen die Aussage, dass das festgestellte Potential der HFT auf Patienten mit COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2 sowie ohne respiratorische Insuffizienz übertragbar ist. Gemäß Vorbericht lagen für diese Patienten keine verwertbaren Daten vor. Es ist auch nicht ersichtlich, ob eine ergänzende Literaturrecherche für Studien unter dem eingeschlossenen Evidenzniveau durchgeführt wurde, deren Ergebnisse ggf. die Aussage unterstützen könnten. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Übertragung des Potentials der HFT als erforderliche Behandlungsalternative auf Indikationen, zu denen keine verwertbaren Daten vorlagen, ist entweder klinisch zu erklären oder durch zusätzliche Ergebnisse aus klinischen Studien unterhalb des eingeschlossenen Evidenzniveaus zu unterstützen
4.7 (S. 17 ff)	<u>Anmerkung/Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Erprobungsstudie sollte nur für die Indikationen geplant werden, für die letztendlich das Potential der HFT als erforderliche Behandlungsalternative festgestellt wurde.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Keine zusätzlichen Zitate in dieser Stellungnahme