



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

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: N20-02
Version: 1.0
Stand: 02.02.2021

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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung eines externen Sachverständigen erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – 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 von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

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 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 insgesamt 3 Studien zur Anwendung der High-Flow-Therapie bei einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 konnten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für den Bericht verwendet werden. Für die Endpunkte akute Exazerbationen und Dyspnoe zeigte sich in einer Studie ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der HFT und LTOT im Vergleich zu einer alleinigen LTOT. Aufgrund der nicht systematischen Erfassung von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen in der zugrunde liegenden Studie kann ein möglicher Schaden durch die Intervention nicht abschließend bewertet werden. Daher wurde endpunktübergreifend kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden abgeleitet.

Die Ergebnisse der Studien deuten jedoch nicht auf einen Schaden der High-Flow-Therapie hin. Somit spricht die zugrunde liegende Evidenz für ein Potenzial der High-Flow-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Hypoxämie.

Für die Anwendung der High-Flow-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit COPD und einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 2 sowie bei Patientinnen und Patienten mit COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz lagen in den eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Daten vor. Das Potenzial der Methode bei Patientinnen und Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 ist jedoch möglicherweise übertragbar, sodass ein Potenzial der Methode für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 beziehungsweise ohne chronisch respiratorische Insuffizienz möglich erscheint.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Methoden	5
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	7
4.2.1 HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz.....	7
4.2.2 HFT bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz.....	9
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	10
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	11
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	12
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 wegen unerwünschter Ereignisse.....	14
4.5.9 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	14
4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	15
4.7 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	17
4.7.1 Eckpunkte einer Erprobungsstudie bei COPD mit chronischer Hypoxämie.....	17
4.7.2 Eckpunkte einer Erprobungsstudie bei COPD mit chronischer Hyperkapnie...	18
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	21
6 Fazit	23

Details des Berichts	24
A1 Projektverlauf	24
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	24
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....	24
A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....	25
A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	25
A2.1.1 Population.....	25
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	25
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	25
A2.1.4 Studientypen	26
A2.1.5 Studiendauer	26
A2.1.6 Publikationssprache	26
A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	26
A2.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	27
A2.2 Informationsbeschaffung.....	27
A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	27
A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Primärstudien.....	28
A2.2.3 Selektion relevanter Studien.....	29
A2.3 Informationsbewertung und Synthese	30
A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	30
A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	31
A2.3.3 Metaanalysen	31
A2.3.4 Sensitivitätsanalysen.....	32
A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	32
A2.3.6 Aussagen zur Beleglage.....	33
A3 Details der Ergebnisse	34
A3.1 Informationsbeschaffung.....	34
A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	34
A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung	34
A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen	34
A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken	34
A3.1.2.1.2 Studienregister.....	36
A3.1.2.1.3 Herstelleranfragen	36
A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	36
A3.1.2.2.1 Zulassungsbehörden	36
A3.1.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente	36
A3.1.2.2.3 Anwendung weiterer Suchtechniken.....	37

A3.1.2.2.4	Anhörung.....	37
A3.1.2.2.5	Autorenanfragen.....	37
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	39
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	40
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	41
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	41
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	47
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	48
A3.3.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	48
A3.3.2	Gesamtmortalität.....	49
A3.3.3	Akute Exazerbationen.....	49
A3.3.4	Dyspnoe.....	50
A3.3.5	Körperliche Belastbarkeit.....	51
A3.3.6	Aktivitäten des täglichen Lebens.....	53
A3.3.7	Krankenhausaufenthalte.....	53
A3.3.8	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse.....	53
A3.3.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	54
A3.3.10	Metaanalysen.....	54
A3.3.11	Sensitivitätsanalysen.....	54
A3.3.12	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	55
A4	Kommentare.....	56
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....	56
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	56
A4.3	Würdigung der Anhörung.....	57
A4.3.1	Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan.....	57
A5	Literatur.....	58
A6	Studienlisten.....	64
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	64
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen.....	64
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....	71
A7	Beschreibung der verwendeten Messinstrumente.....	72
A8	Suchstrategien.....	73
A8.1	Bibliografische Datenbanken.....	73
A8.2	Studienregister.....	77
A9	Offenlegung von Beziehungen des Betroffenen.....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	11
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	15
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	27
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	33
Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	36
Tabelle 6: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	37
Tabelle 7: Übersicht über Autorenanfragen	38
Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung.....	40
Tabelle 9: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	41
Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	42
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	43
Tabelle 12: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten.....	44
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen	45
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	48
Tabelle 15: Ergebnisse – Mortalität (HFT in Langzeitanwendung)	49
Tabelle 16: Ergebnisse – akute Exazerbationen (HFT in Langzeitanwendung)	49
Tabelle 17: Ergebnisse – Dyspnoe (HFT in Langzeitanwendung)	50
Tabelle 18: Ergebnisse – körperliche Belastbarkeit (HFT in Langzeitanwendung)	51
Tabelle 19: Ergebnisse – körperliche Belastbarkeit (HFT unter wiederholter Belastung)	52
Tabelle 20: Ergebnisse – Aktivitäten des täglichen Lebens (HFT unter wiederholter Belastung).....	53
Tabelle 21: Ergebnisse – Hospitalisierung (HFT in Langzeitanwendung)	53
Tabelle 22: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität (HFT in Langzeitanwendung).....	54

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion..... 35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minutes-Walking-Test (6-Minuten-Gehtest)
AECOPD	akute Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CAT	COPD Assessment Test
CWRET	Constant Work Rate Exercise Test
FEV ₁	Einsekundenkapazität: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FiO ₂	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)
MRF-28	Maugeri Foundation Respiratory Failure Questionnaire
NIV	nicht invasive Beatmung
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PaCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SpO ₂	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire
SRI	Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire
SUE	schwerwiegendes 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 GOLD-Richtlinie (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease) 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; FEV₁), 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 PEP (positiver expiratorischer Druck)-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 chronisch 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 (O₂) 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 (CO₂) (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 CO₂-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 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.

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 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 Prüfintervention bildete HFT in Selbstanwendung über einen längeren Zeitraum. Als Vergleichsintervention galt 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 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 3 geplante sowie 2 laufende Studien identifiziert. Des Weiteren wurden 2 Studien mit unklarem Status 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

Chronische Hypoxämie im Rahmen einer chronischen respiratorischen 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 FEV₁-Werte zu Studienbeginn und die Tatsache, dass Patienten und Patientinnen eingeschlossen wurden, die seit mindestens 3 Monaten eine LTOT erhielten, lassen jedoch annehmen, dass eine schwere bzw. sehr schwere COPD vorlag. Die angegebenen Werte zum Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) sind für das Krankheitsbild relativ hoch und deuten entsprechend darauf hin, dass die Messung der Blutgasanalyse unter Sauerstoffbehandlung erfolgte. 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 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 Patienten und Patientinnen die gewohnte ärztliche Versorgung. Über eine Studiendauer von 12 Monaten wurden die Endpunkte Gesamtmortalität, akute Exazerbationen, Dyspnoe, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, Krankenhausaufenthalte erhoben. Von einer systematischen Erfassung der (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse ([SJUEs]) kann nicht ausgegangen werden (s. Abschnitt 4.5.8 und Kapitel 5).

HFT unter wiederholter körperlicher Belastung

Für die Anwendung der HFT unter wiederholter Belastung bei chronischer Hypoxämie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 konnten 2 Studien identifiziert werden. In beiden Studien wurde die HFT während körperlicher Belastung (Trainingseinheiten auf dem Fahrradergometer) untersucht. In den Interventionsgruppen dieser Studien erhielten die Patienten und Patientinnen Sauerstoff im Rahmen der HFT. In den Vergleichsgruppen wurde der Sauerstoff während des Trainings nicht mittels einer HFT, sondern mit niedrigen Flussraten über eine Nasenkanüle bzw. Venturi-Maske gegeben.

Im Preprint zur RCT **Chihara 2020** [12] 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 6-Minuten-Gehtests (6MWT).

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 6MWT sowie Aktivitäten des täglichen Lebens erhoben.

COPD mit chronischer Hyperkapnie im Rahmen einer chronischen respiratorischen 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** [14] wurde zwischen 2011 und 2016 in Deutschland durchgeführt. Es wurden 102 Patientinnen und Patienten mit COPD und chronischer Hyperkapnie (pCO₂-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 (FEV₁ 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 oder umgekehrt (erst eine NIV und dann die 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 Kohlendioxidpartialdrucks (pCO₂). 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 % und liegt damit über dem akzeptablen Wert von 15 % (adaptiert nach [10]). Die vorliegenden Daten waren somit nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. Die Ergebnisse der Studie werden daher im Folgenden nicht weiter dargestellt.

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** [15] 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 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 3 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In 1 Studie (Storgaard 2018) ist davon auszugehen, dass die Erfassung der SUEs nicht systematisch erfolgte (siehe Abschnitt 4.5.8 und Kapitel 5).

Aus 2 Studien (Bräunlich 2019 und Rea 2018) konnten keine Ergebnisse verwertet werden (s. 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
HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz										
Chronische Hypoxämie										
HFT als Langzeitanwendung										
Storgaard 2018	●	●	● ^a	–	● ^{b, c}	–	●	○ ^d	–	● ^e
HFT unter wiederholter Belastung										
Chihara 2020	–	–	–	–	● ^{b, c}	–	–	●	●	–
Vitacca 2020	–	–	○	○	○ ^{b, f} / ● ^c	● ^g	–	–	–	○
COPD mit chronischer Hyperkapnie										
Bräunlich 2019	○	○	○	–	○ ^{b, c}	–	–	○	–	○ ^{e, h}
HFT bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz										
Rea 2020	–	○	○ ^a	–	○ ^b	–	○	○	–	○ ^e
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben. a. erhoben mit mMRC b. erhoben mit 6MWT (Distanz) c. erhoben mit (modified) Borg Scale d. Es wird davon ausgegangen, dass keine vollständige Berichterstattung erfolgte bzw. nicht alle aufgetretenen SUEs berichtet werden. e. erhoben mit SGRQ f. erhoben mit CWRET g. erhoben mit Barthel Index h. erhoben mit SRI und VAS</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HFT: High-Flow-Therapie; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; mMRC: Modified Medical Research Council; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 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

Die Studien Storgaard 2018 und Chihara 2020 wurden endpunktübergreifend mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Dies lag an einer unklaren Erzeugung und Verdeckung der Randomisierungssequenz sowie fehlender Verblindung sowohl von Patientinnen und Patienten als auch der Behandlerinnen und Behandler in beiden Studien. Für diese Studien, die bereits

ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial aufwiesen, erfolgte keine weitergehende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene.

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 ITT-Prinzips erfolgte.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.5.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Mortalität lagen verwertbare Daten aus 1 Studie (Storgaard 2018) vor. Sowohl in der Interventions- als auch in der Vergleichsgruppe traten Todesfälle auf (15% bzw. 12%), der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant ($p = 0,636$).

Damit ergibt sich für den Endpunkt Mortalität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden der HFT und LTOT im Vergleich zu einer alleinigen LTOT bei chronischer Hypoxämie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1.

4.5.2 Ergebnisse zu akuten Exazerbationen

Für den Endpunkt akute Exazerbationen lagen verwertbare Daten aus 1 Studie (Storgaard 2018) vor. Akute Exazerbationen wurden darin definiert als COPD-Symptomverschlechterung und nachfolgende Verordnung neuer Antibiotika- / Glukokortikoid-Therapien.

In der Studie zeigte sich während der 12-monatigen Studiendauer ein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten der akuten Exazerbationen zugunsten der zusätzlichen HFT: eine Rate von 3,12 Exazerbationen pro Patientin oder Patient und Jahr für die LTOT und HFT im Vergleich zu einer Rate von 4,95 für die alleinige LTOT ($p < 0,001$).

Damit ergibt sich für den Endpunkt akute Exazerbation ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der HFT und LTOT im Vergleich zu einer alleinigen LTOT bei chronischer Hypoxämie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1.

4.5.3 Ergebnisse zur Dyspnoe

Verwertbare Ergebnisse zur Dyspnoe wurden nur in der Studie Storgaard 2018 berichtet. Es wurden die mittels der Modified-Medical-Research-Council(mMRC)-Skala gemessenen Ergebnisse zu den Zeitpunkten 1, 6 und 12 Monaten für die Bewertung herangezogen. Für alle Zeiträume zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der zusätzlichen HFT (1 Monat: Mittelwertdifferenz (MD): $-0,3$; 95 %-Konfidenzintervall (KI): $[-0,5; -0,1]$; $p = 0,001$; 6 Monate: MD: $-0,5$; 95 %-KI: $[-0,8; -0,2]$; $p < 0,001$; 12 Monate: MD: $-0,8$; 95 %-KI: $[-1,3; -0,3]$). Allerdings überdeckt das Konfidenzintervall für den standardisierten Effekt (Hedges' g) für den Zeitpunkt nach 1 Monat die Schwelle von $< -0,2$ (Hedges' $g = -0,48$; 95 %-KI: $[-0,76; -0,19]$), sodass die Effektstärke nicht von einem sicher irrelevanten

Bereich abgegrenzt werden kann. Für den Zeitpunkt nach 6 bzw. 12 Monaten zeigte sich ein Effekt zugunsten der zusätzlichen HFT mit LTOT gegenüber einer alleinigen LTOT (6 Monate: Hedges' g: $-0,52$; 95 %-KI: $[-0,84; -0,21]$; 12 Monate: Hedges' g: $-0,57$; 95 %-KI: $[-0,91; -0,23]$), da das 95 %-KI für Hedges' g vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle ($-0,2$) liegt.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Dyspnoe ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der HFT und LTOT im Vergleich zu einer alleinigen LTOT bei chronischer Hypoxämie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1.

4.5.4 Ergebnisse zur COPD-Symptomatik

Es lagen keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt vor.

4.5.5 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit werden in 3 Studien erhoben: 1 Studie zur HFT in Langzeitanwendung (Storgaard 2018) sowie 2 Studien bei wiederholter Anwendung der HFT unter körperlicher Belastung (Chihara 2020, Vitacca 2020).

Storgaard 2018 berichtet Langzeit-Ergebnisse zum 6MWT. Zwar zeigte sich hier ein statistisch signifikanter Unterschied in der zurückgelegten Wegstrecke zugunsten der HFT (MD: 31,3; 95 %-KI: $[9,4; 53,2]$; $p = 0,005$), allerdings überdeckt das Konfidenzintervall für den standardisierten Effekt (Hedges' g) die Schwelle von $< -0,2$ (Hedges' g = $0,48$; 95 %-KI: $[0,14; 0,82]$), sodass die Effektstärke nicht von einem sicher irrelevanten Bereich abgegrenzt werden kann. In den Ergebnissen zum Belastungsempfinden, das in Storgaard 2018 mittels Borg-Skala nach 6MWT erhoben wurde, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

In den Studien zur HFT unter wiederholter Belastung im Rahmen eines Ausdauertrainings zeigte sich weder für den 6MWT (Chihara 2020) noch für die modifizierte Borg-Skala (Chihara 2020, Vitacca 2020) ein 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 höheren Nutzen oder höheren Schaden der HFT und LTOT im Vergleich zu einer alleinigen LTOT bzw. der HFT im Vergleich zu einer reinen Sauerstoffgabe unter Belastung bei chronischer Hypoxämie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1.

4.5.6 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens werden nur 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 höheren Nutzen oder höheren Schaden der HFT im Vergleich zu einer reinen Sauerstoffgabe unter Belastung bei chronischer Hypoxämie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1.

4.5.7 Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten

Für den Endpunkt Krankenhausaufenthalte werden Ergebnisse in 1 Studie (Storgaard 2018) berichtet. Die Rate der Hospitalisierungen unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Krankenhausaufenthalte kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden der HFT und LTOT im Vergleich zu einer alleinigen LTOT bei chronischer Hypoxämie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1.

4.5.8 Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In Storgaard 2018 traten laut den Studienautorinnen und Studienautoren keine UEs und SUEs auf. Es wurden aber Todesfälle und Abbrüche wegen ernsthafter Erkrankungen, die zu einer Behandlungsunterbrechung (außer Exazerbationen) führten, berichtet. Daher ist davon auszugehen, dass auch SUEs in der Studie aufgetreten sind, diese in der Studie jedoch nicht systematisch erhoben wurden. Daher ist eine abschließende Aussage zu (S)UEs nicht möglich. In der Studie Chihara 2020 wurde berichtet, dass während des Studienverlaufs in Interventions- und Vergleichsgruppen keine unerwünschten Ereignisse auftraten. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass während der 4-wöchigen Intervention kein Abbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses auftrat. Keine weitere Studie berichtete verwertbare Ergebnisse zu diesem Endpunkt. Ein möglicher Schaden durch die Intervention bei einer chronisch respiratorischen Insuffizienz Typ 1 kann daher nicht abschließend bewertet werden.

4.5.9 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In 1 Studie (Storgaard 2018) werden verwertbare Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet. Zwar zeigte sich hier sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten ein signifikanter Unterschied zugunsten der HFT hinsichtlich der mittels SGRQ erhobenen Lebensqualität (6 Monate: MD: -5,3; 95 %-KI: [-8,6; -2,0]; $p = 0,002$; 12 Monate: MD: -4,4; 95 %-KI: [-8,4; -0,4]; $p = 0,033$), allerdings überdeckt das Konfidenzintervall für den standardisierten Effekt (Hedges' g) die Schwelle von $< -0,2$ (6 Monate: Hedges' $g = -0,49$; 95 %-KI: [-0,80; -0,18]; 12 Monate: Hedges' $g = -0,36$; 95 %-KI: [-0,70; -0,03]). Daher kann die Effektstärke nicht von einem sicher irrelevanten Bereich abgegrenzt werden

Daher ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden der HFT bei chronischer Hypoxämie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1.

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

	Mortalität	Morbidität								Lebensqualität
	Gesamtmortalität	Exazerbationen	Dyspnoe	COPD-Symptomatik	Körperliche Belastbarkeit	Aktivitäten des täglichen Lebens	Krankenhausaufenthalte	SUE	Abbruch wegen UE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz										
Chronische Hypoxämie^a	↔	↗	↗	–	↔	↔	↔	– ^b	– ^b	↔
COPD mit chronischer Hyperkapnie	<i>entfällt, da keine verwertbare Studie</i>									
HFT bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz	<i>entfällt, da keine verwertbare Studie</i>									
↗: Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen der HFT ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis a. HFT sowohl unter wiederholter Belastung als auch als Langzeitanwendung von mehreren Stunden täglich b. Daten werden in Chihara 2020 berichtet. Aufgrund der nicht systematischen Erfassung und der deutlich längeren Studiendauer bei Storgaard 2018 erfolgt keine abschließende Bewertung für diesen Endpunkt. –: keine Daten berichtet bzw. verwertbar 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(s. Tabelle 9). 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 chronischer Hypoxämie

Für die Endpunkte akute Exazerbation und Dyspnoe ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen der HFT bei chronischer Hypoxämie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1.

Schadensdaten im Sinne von (S)UEs werden nur in den Studien Storgaard 2018 (für die Anwendung über 12 Monate) und Chihara 2020 (für die wiederholte Anwendung unter Belastung über 4 Wochen) erhoben. In der Studie Chihara 2020 findet sich lediglich die Angabe, dass keine unerwünschten Ereignisse auftraten. Ob in der Studie (S)UEs systematisch erfasst werden sollten, ist unklar. In der Studie Storgaard 2018 kann nicht von einer systematischen Erfassung der (S)UEs ausgegangen werden. Wegen der Dauer der Anwendung und der Studiengröße macht Storgaard 2018 aber sowohl bei der Bewertung des Nutzens als auch in der Bewertung des Schadens einen bedeutenderen Anteil aus. Auf Basis der vorliegenden Studien kann also nicht beurteilt werden, ob möglicherweise durch die HFT auch Schäden auftreten.

Wenngleich sich für 2 Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen zeigt, kann wegen der unmöglichen Schadensbeurteilung keine Nutzen-Schaden-Abwägung erfolgen, sodass endpunktübergreifend kein höherer Nutzen der HFT bei chronischer Hypoxämie im Rahmen der chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 abgeleitet wird.

HFT bei COPD mit chronischer Hyperkapnie

Für die Anwendung der HFT bei COPD mit Hyperkapnie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 2 lagen in den eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Daten vor.

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.

Einschätzung des Potenzials für eine erforderliche Behandlungsalternative

Die zugrunde liegende Evidenz spricht für ein Potenzial der High-Flow-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1. Es liegen keine verwertbaren Daten für die Anwendung der High-Flow-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit einer COPD und einer chronisch respiratorischen Insuffizienz Typ 2 sowie bei COPD ohne chronisch respiratorische Insuffizienz vor. Das Potenzial der Methode bei Patientinnen und Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 ist jedoch

möglicherweise übertragbar, sodass ein Potenzial der Methode für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 beziehungsweise ohne chronisch respiratorische Insuffizienz möglich erscheint.

4.7 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.7.1 Eckpunkte einer Erprobungsstudie bei COPD mit chronischer Hypoxämie

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: $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg, $\text{PaCO}_2 \leq 50$ mmHg bzw. bei chronischer Hypoxämie und Cor pulmonale mit/ohne Rechtsherzinsuffizienz und / oder sekundärer Polyglobulie PaO_2 55–60 mmHg; vgl. [16] mit stabiler Krankheit. 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 in Selbstanwendung. Die Vergleichsbehandlung besteht in einer LTOT gemäß Leitlinienempfehlung.

Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabeschätzung

Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass bei Patientinnen und Patienten mit COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 eine HFT im Vergleich zu einer LTOT hinsichtlich des primären Endpunkts überlegen ist. Der primäre Endpunkt ist dabei die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels eines validierten Instruments (beispielsweise des Severe Respiratory Insufficiency questionnaire (SRI) [17,18]).

Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen: die Gesamtmortalität, akute Exazerbationen, die Schwere der Dyspnoe (gemessen mittels eines validierten Instruments, beispielsweise des mMRC), die Krankenhausverweildauer und unerwünschte Ereignisse (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 Gesamtfallzahl von 172, d. h. 86 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm.

Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden. Der Studieneinschluss sollte idealerweise durch 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 1,7 bis 2,1 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 Hyperkapnie

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]) mit stabiler Krankheitsstabilität. 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 im Vergleich zu einer NIV gemäß Leitlinienempfehlung.

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 unerwünschte Ereignisse (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 Gesamtfallzahl von 172, d. h. 86 Patientinnen und Patienten 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 1,7 bis 2,1 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. In beiden Erprobungsstudien sollte die Anwendung der HFT als Alternative zur LTOT bzw. NIV erfolgen.

Für die Anwendung der HFT bei chronischer Hypoxämie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 liefern 3 Studien verwertbare Daten. Mit Storgaard 2018 konnte 1 Studie zur Langzeitanwendung der HFT identifiziert werden, in die Patientinnen und Patienten mit COPD und Hypoxämie eingeschlossen wurden. In dieser Studie wurde die HFT in Verbindung mit einer LTOT angewendet. Ob die Anwendungsdauer der LTOT entsprechend zur zusätzlichen Anwendungsdauer der HFT reduziert wurde, wird in der Publikation nicht dargestellt. Aus den in der Studie berichteten Daten ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der HFT für die Endpunkte akute Exazerbationen und Dyspnoe. Die 2 Studien zur Kurzzeitanwendung der HFT unter Belastung bei chronischer Hypoxämie stehen hierzu nicht im Widerspruch. Kritisch hervorzuheben ist jedoch, dass in der Publikation Storgaard 2018 angegeben wird, es seien keine SUEs oder UEs aufgetreten. Dies steht jedoch im Widerspruch zu der Angabe, dass 16 Patientinnen und Patienten (7 aus der HFT-Gruppe, 9 aus der LTOT-Gruppe) die Studie aufgrund einer ernsthaften Erkrankung (ausgenommen Exazerbation) nicht beendeten. 2 weitere Patienten, bei denen ein SUE auftrat, brachen die Behandlung mit HFT ab, verblieben jedoch in der Studie. Zudem verstarben 27 der 200 Patientinnen und Patienten. Eine Autorenanfrage dazu blieb unbeantwortet. Es kann daher nicht von einer systematischen Erfassung der (S)UEs ausgegangen und der Schadensaspekt nicht bewertet werden. Aufgrund dessen kann trotz endpunktspezifischer Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen in der Gesamtschau kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden der HFT bei chronischer Hypoxämie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 festgestellt werden.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten 2 Studien zur HFT bei COPD und Hyperkapnie im Rahmen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 2 identifiziert werden. Die Studie Bräunlich 2019 ist im Studienpool zu finden, da die Einschlusskriterien erfüllt sind. In der Studie wurde die HFT im Vergleich zu einer NIV angewendet. Die Daten aus dieser Studie konnten jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da sich die Ausfallraten zwischen den Behandlungssequenzen bedeutend (um 23 %) unterschieden.

Die zweite Studie zur Anwendung der HFT bei COPD-Patientinnen und -Patienten mit Hyperkapnie (Nagata 2018 [19]) wurde ausgeschlossen und konnte somit ebenfalls nicht für

die Nutzenbewertung herangezogen werden. Diese Studie wurde ausgeschlossen, da die Patientinnen und Patienten in dieser Studie mit LTOT nicht die angemessene Vergleichstherapie erhalten haben. Mit PaCO₂-Werten von ≥ 50 mmHg hätten sie eine Versorgung mit NIV erhalten müssen, eine Versorgung mit LTOT ist basierend auf Werten von über 85 mmHg nicht indiziert. In Nagata 2018 wiesen die Patientinnen und Patienten im Mittel einen PaCO₂ von 51,5 mmHg (HFT + LTOT-Gruppe) bzw. 52,3 mmHg (LTOT-Gruppe) auf und einen PaO₂ 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 [7,16,20] empfehlen eine Langzeit-NIV bei einem Tages-PaCO₂ von ≥ 50 mmHg. Eine LTOT wird empfohlen bei einem wiederholten Auftreten eines PaO₂ ≤ 55 mmHg oder bei gleichzeitigem Vorliegen einer sekundären Polyglobulie oder Anzeichen einer Schwächung der rechten Herzkammer auch bei einem PaO₂ ≤ 60 mmHg. Ergebnisse einer Studie aus dem deutschen Versorgungskontext [21] 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 = 0,0004).

6 Fazit

Aus insgesamt 3 Studien zur Anwendung der High-Flow-Therapie bei einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 konnten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für den Bericht verwendet werden. Für die Endpunkte akute Exazerbationen und Dyspnoe zeigte sich in einer Studie ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der HFT und LTOT im Vergleich zu einer alleinigen LTOT. Aufgrund der nicht systematischen Erfassung von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen in der zugrunde liegenden Studie kann ein möglicher Schaden durch die Intervention nicht abschließend bewertet werden. Daher wurde endpunktübergreifend kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden abgeleitet.

Die Ergebnisse der Studien deuten jedoch nicht auf einen Schaden der High-Flow-Therapie hin. Somit spricht die zugrunde liegende Evidenz für ein Potenzial der High-Flow-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Hypoxämie.

Für die Anwendung der High-Flow-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit COPD und einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 2 sowie bei Patientinnen und Patienten mit COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz lagen in den eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Daten vor. Das Potenzial der Methode bei Patientinnen und Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 ist jedoch möglicherweise übertragbar, sodass ein Potenzial der Methode für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 beziehungsweise ohne chronisch respiratorische Insuffizienz möglich erscheint.

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung ist auf der Website des IQWiG unter „Projekte & Ergebnisse“ dargelegt.

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 (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.

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 Prüfindervention 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 3: 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 ^a
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^b
<p>a. Änderung nach Berichtsplan, vgl. Abschnitt A1.2</p> <p>b. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [22] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [23] 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 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 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 Dokumentes 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 [24] 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 [25]. 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 [26] 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 4 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 4: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- 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.

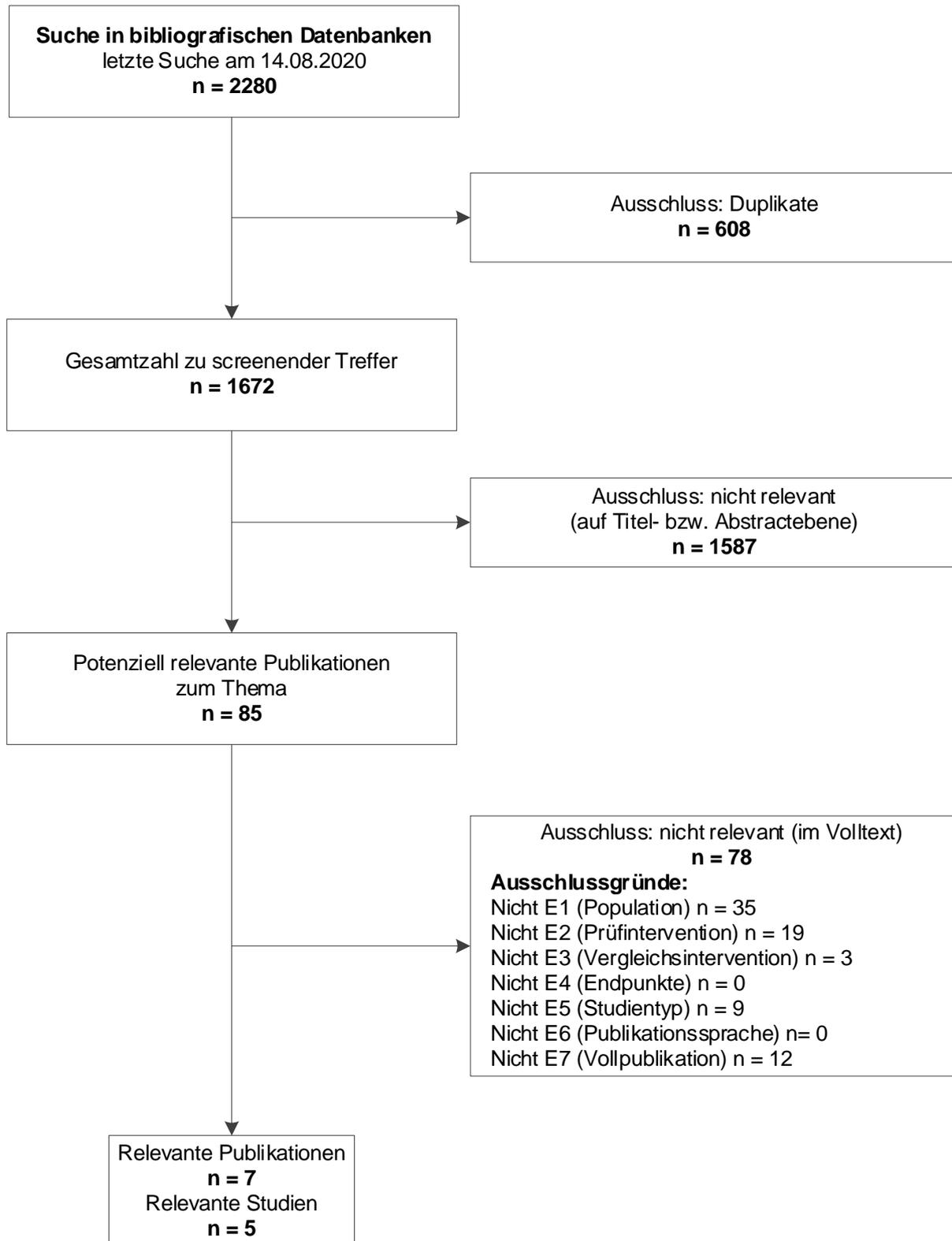


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 5):

Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Bräunlich 2019 ^a	Nct02007772	ClinicalTrials.gov [27]	nein
Chihara	Nct02804243	ClinicalTrials.gov [28]	nein
Rea 2010 ^a	Actrn12605000623695	anzctr.org.au [29]	nein
Storgaard 2018	Nct02731872	ClinicalTrials.gov [30]	nein
Vitacca 2020	Nct03322787	ClinicalTrials.gov [31]	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 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 6):

Tabelle 6: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Bräunlich 2019	Bräunlich 2015 [32]

A3.1.2.2.4 Anhörung

Eine Anhörung zum Berichtsplan fand nicht statt.

A3.1.2.2.5 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 7). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 7: Übersicht über Autorenanfragen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
NCT02083120	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gibt es eine Publikation zu der abgeschlossenen Studie? 	Ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es gibt noch keine Publikation.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Detaillierte Beschreibung der Patientencharakteristika und der Studieninterventionen 	Ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einschluss von Patienten im Rahmen des Krankenhausaufenthalts bei Exazerbation einer COPD mit persistierender Hyperkapnie. Einleitung der NHF-Therapie. <ul style="list-style-type: none"> ▫ Messung der Atemmuster im Wachzustand (randomisiert unter NHF-Flussraten 20 und 35L/min). ▫ nächtliche polysomnografische Untersuchung mit transkutaner PCO₂-Kontrolle (randomisiert unter 20 und 35L/min NHF) ▫ bei Entlassung je 4 Wochen Heimtherapie NHF (35L/min) vs. LTOT (Cross-over randomisiert).
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erhielten die Patienten zunächst ausschließlich die HFT oder erfolgt diese zusätzlich zur NIV oder LTOT? ▪ 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? 	Ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.
NCT02972021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wurde die Studie beendet? ▪ Gibt es Publikationen oder weitere Informationen, die zur Verfügung gestellt werden können? 	nein	<i>keine</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wurde die Studie gestartet? ▪ Falls die Studie gestoppt wurde, wie viele Patienten wurden rekrutiert? 		
NCT02973945	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wurde die Studie gestartet? ▪ Falls die Studie gestoppt wurde, wie viele Patienten wurden rekrutiert? ▪ Wurde die Studie beendet? 	nein	<i>keine</i>

Tabelle 7: Übersicht über Autorenanfragen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Storgaard 2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zu Allocation Concealment: Waren die Umschläge blickdicht und durchnummeriert? ▪ Zu (S)UE: Wurden bei jedem Patientenkontakt schwere und schwerwiegende UEs erfasst? ▪ Gibt es ein Studienprotokoll? ▪ Können folgende Informationen übermittelt werden: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Welche und wie viele (S)UEs sind in welcher Gruppe aufgetreten? ▫ Studienprotokoll 	nein	<i>keine</i>
<p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; L/min: Liter pro Minute; LTOT: (Langzeit-)Sauerstoff-Therapie; NHF: Nasale High-Flow-Therapie; NIV: nicht invasive Beatmung; PCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; (S)UE: schwere unerwünschte Ereignisse</p>			

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 5 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 8).

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz			
Chronische Hypoxämie			
HFT als Langzeitanwendung			
Storgaard 2018	ja [11,33,34]	ja [30] / nein	nein
HFT unter wiederholter Belastung			
Chihara 2020	ja ^a [12]	ja [28] / nein	nein
Vitacca 2020	ja [13,35]	ja [31] / nein	nein
COPD mit chronischer Hyperkapnie			
Bräunlich 2019 ^b	ja [14,32]	ja [27] / nein	nein
HFT bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz			
Rea 2010 ^b	ja [15]	ja [29] / nein	nein
a. 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. b. für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HFT: High-Flow-Therapie			

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 9 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 oder 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.

Tabelle 9: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
NCT03959982	Studienregistereintrag [36]	RCT	30	geplant (12/2021)
NCT04281316	Studienregistereintrag [37]	RCT	36	geplant (06/2021)
NTR7513	Studienregistereintrag [38]	RCT	80	geplant (12/2020)
NCT03882372	Studienregistereintrag [39]	RCT	46	laufend (04/2022)
NCT03282019	Studienregistereintrag [40,41]	RCT	120	laufend (09/2020)
NCT02972021 ^a	Studienregistereintrag [42,43]	RCT	300	unklar (12/2018)
NCT02973945 ^a	Studienregistereintrag [44]	RCT	60	unklar (05/2019)
a. Für den Eintrag wurde eine Autorenanfrage durchgeführt. RCT: Randomisierte klinische Studie				

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In der folgenden Tabelle 10 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 11), eine Beschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten (Tabelle 12) sowie eine Charakterisierung der in den Studien untersuchten Populationen (Tabelle 13). Studien, deren Daten nicht verwertbar waren und die infolgedessen nicht zur Nutzenableitung herangezogen werden konnten, werden nicht dargestellt.

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien- dauer	Relevante Endpunkte ^a
HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz					
Chronische Hypoxämie					
HFT als Langzeitanwendung					
Storgaard 2018	RCT	200	4 Kliniken in Nordjütland, Dänemark von 12/2013–07/2015	12 Monate	primär: AECOPD-Rate sekundär: Krankenhausaufenthalte, Dyspnoe (mMRC), Lebensqualität (SGRQ), Gesamtmortalität, körperliche Belastbarkeit (6MWT)
HFT unter wiederholter Belastung					
Chihara 2020	RCT	32	Japan von 06/2016– 05/2018	20 Trainings- einheiten (4 Wochen)	primär: körperliche Belastbarkeit (6MWT, modifizierte Borg- Skala)
Vitacca 2020	RCT	171	8 Kliniken in Italien, von 11/2017– 12/2018 ^b	20 Trainings- einheiten (4 Wochen)	primär: Ausdauer (Zeit bis zur Erschöpfung beim CWRET) ^c sekundär: körperliche Belastbarkeit (Borg-Skala), Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel Index)
<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>AECOPD: akute Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung; CWRET: Constant Work Rate Exercise Test; HFT: High-Flow-Therapie; mMRC: Modified Medical Research Council; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; mMRC: Modified Medical Research Council; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz			
Chronische Hypoxämie			
HFT als Langzeitanwendung			
Storgaard 2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTOT in Verbindung mit HFT ▪ empfohlene Flussrate 20 l/min ▪ empfohlene Dauer der Anwendung 8 h/d^a ▪ empfohlener Zeitpunkt der Anwendung über Nacht 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTOT 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inhalative medikamentöse Therapie nach GOLD-Richtlinie
HFT unter wiederholter Belastung			
Chihara 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inkrementeller Belastungstest zu Studienbeginn ▪ Training auf dem Fahrradergometer (5 Einheiten/Woche) über 4 Wochen ▪ Beendigung der Übungseinheit nach 30 Minuten, SpO₂ ≤ 85 %, Herzfrequenz ≥ 135 Schläge/min oder Dyspnoe ≥ 5^b ▪ HFT mit Flussrate bis zu 50 l/min 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inkrementeller Belastungstest zu Studienbeginn ▪ Training auf dem Fahrradergometer (5 Einheiten/Woche) über 4 Wochen ▪ Beendigung der Übungseinheit nach 30 Minuten, SpO₂ ≤ 85 %, Herzfrequenz ≥ 135 Schläge/min oder Dyspnoe ≥ 5^b ▪ Sauerstoffzufuhr während Übungseinheit durch Nasenkanüle mit Flussrate 6 l/min 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortsetzung der LTOT außerhalb der Trainingseinheiten
Vitacca 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 Minuten Training auf dem Fahrradergometer für 20 Übungseinheiten (5 Einheiten/Woche) ▪ Ermittlung der inspiratorischen Sauerstoffzufuhr (FiO₂) während Run-in-Phase mit Venturi-Maske (FiO₂ 0,21-1) ▪ Sauerstoffzufuhr während Übungseinheit durch HF-Nasenkanüle; HFT mit Flussrate bis zu 60 l/min^c 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 Minuten Training auf dem Fahrradergometer für 20 Übungseinheiten (5 Einheiten/Woche) ▪ Ermittlung der FiO₂ während Run-in-Phase mit Venturi-Maske ▪ Sauerstoffzufuhr während Übungseinheit durch Venturi-Maske 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortsetzung der bereits bestehenden medikamentösen Therapie und LTOT
<p>a. keine Einschränkung bez. der täglichen Anwendungsdauer</p> <p>b. gemessen auf der Modified-Borg-Dyspnoe-Skala</p> <p>c. Reduktion der Flussrate, wenn diese vom Patienten/von der Patientin nicht toleriert wurde</p> <p>d. auch eine Anwendung am Tag möglich</p> <p>FiO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; HFT: High-Flow-Therapie; LTOT: Langzeitsauerstofftherapie; SpO₂: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung</p>			

Tabelle 12: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz		
Chronische Hypoxämie		
HFT als Langzeitanwendung		
Storgaard 2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ COPD mit chronisch hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz^a ▪ LTOT \geq 3 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ maligne Erkrankung ▪ unheilbare nicht maligne Erkrankung ▪ nicht stabile psychiatrische Erkrankung ▪ Heimbehandlung mit NIV ▪ Wechsel der Rauchgewohnheiten während Studienteilnahme
HFT unter wiederholter Belastung		
Chihara 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz ▪ keine Exazerbation seit 3 Monaten ▪ LTOT für \geq 3 Monate ▪ Teilnahme an einem stationären Rehabilitationsprogramm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kardiovaskuläre Erkrankungen ▪ insulinpflichtiger Diabetes mellitus ▪ neurologische Erkrankungen ▪ Nierenfunktionsstörungen
Vitacca 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter zwischen 40 und 85 Jahren ▪ Diagnose einer COPD mit $FEV_1 < 0,7$ ▪ LTOT seit \geq 3 Monaten ▪ stabile COPD ohne Exazerbation in den letzten 30 Tagen oder Wechsel in der Medikation in den letzten 7 Tagen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Heimbehandlung mit NIV ▪ MMSE < 22 ▪ Asthma und / oder Ansprechen auf Bronchodilatoren ▪ Krankheitsgeschichte mit kardiovaskulären Erkrankungen, Herzinsuffizienz, begleitender Lungenfibrose ▪ Überschneidung zu Symptomen einer OSA oder Lungenkreberkrankung ▪ Teilnahme an einem Lungenrehabilitationsprogramm vor < 6 Monaten
a. Hypoxämie in 3 artiiellen Blutgasanalysen unter stabilen Bedingungen		
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1 : forciertes Ein-Sekunden-Volumen; LTOT: Langzeit-Sauerstofftherapie; MMSE: Mini-Mental-Status-Test; NIV: nicht invasive Beatmung; OSA: obstruktive Schlafapnoe		

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Charakteristika		
Kategorie		
HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz		
Chronische Hypoxämie		
HFT als Langzeitanwendung		
Storgaard 2018		
N	100	100
Alter [Jahre], MW (SD)	71,0 (8,2)	70,4 (9,0)
Geschlecht [w / m], %	56 / 44 ^a	63 / 37 ^a
Blutgasanalysen ^b		
pH, MW (SD)	7,41 (0,04)	7,41 (0,02)
PaCO ₂ [kPa], MW (SD)	6,5 (1,3)	6,4 (1,0)
PaO ₂ [kPa], MW (SD)	9,9 (1,8)	9,9 (1,7)
SaO ₂ , MW (SD)	95 (3,1)	95 (2,7)
vorangegangene LTOT-Behandlung [Monate], MW (SD)	28,9	33,5
BMI [kg/m ²], MW (SD)	25,0	25,4
Rauchverhalten, n		
Nichtraucher	1	0
Raucher	14	26
ehemalige Raucher	85	74
Packungsjahre, MW (SD)	41,7 (17,8)	40,5 (19,6)
Lungenfunktionswerte		
FEV ₁ %, MW (SD)	29,8 (12,6)	31,8 (12,9)
FVC %, MW (SD)	64,1 (18,2)	63,9 (19,0)
FEV ₁ /FVC	37,5 (11,1)	40,2 (10,3)
6MWT [Meter], MW (SD)	254,6 (89,2) ^c	245,2 (85,0) ^d
Borg-Skala, MW (SD)	6,3 (2,3)	6,2 (2,3)
mMRC Score, MW (SD)	3,3 (0,9)	2,9 (0,9)
CAT Score, MW (SD)	k. A.	k. A.
Exazerbationen im vorangegangenen Jahr, MW (SD)	3,23 (3,1)	2,9 (2,8)
Studien- / Therapieabbrecher, n (%) ^e	18 (18)	17 (17)
HFT unter wiederholter Belastung		
Chihara 2020		
N	16 ^f	16 ^g
Alter [Jahre], MW (SD)	76,6 (5,7)	76,0 (6,3)
Geschlecht [w / m], %	18,7 ^a / 81,3	26,4 ^a / 73,6
Blutgasanalysen		
pH, MW (SD)	7,40 (0,03)	7,41 (0,03)
PaCO ₂ (Torr), MW (SD)	43,7 (5,2)	41,7 (7,1)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Charakteristika		
Kategorie		
PaO ₂ (Torr), MW (SD)	89,6 (22,0)	82,7 (23,5)
SaO ₂ , MW (SD)	k. A.	k. A.
vorangegangene LTOT-Behandlung [Monate], MW (SD)	k. A.	k. A.
BMI [kg/m ²], MW (SD)	21,9 (3,3)	22,0 (3,7)
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 ₁ %, MW (SD)	k. A.	k. A.
FVC %, MW (SD)	k. A.	k. A.
FEV ₁ /FVC	66,7 (27,2)	61,6 (23,2)
6MWT [Meter], MW (SD)	224,1 (109,4)	210,1 (93,0)
Borg-Skala ^h , MW (SD)	3,6 (2,5)	3,6 (2,1)
mMRC Score, MW (SD)	k. A.	k. A.
CAT Score, MW (SD)	k. A.	k. A.
Exazerbationen im vorangegangenen Jahr, MW (SD)	k. A.	k. A.
Studien- / Therapieabbrecher, n (%)	0	0
Vitacca 2020		
N	84	87
Alter [Jahre], MW (SD)	71,1 (7,8)	71,8 (8,4)
Geschlecht [w / m], %	26,2 ^a / 73,8	31,1 ^a / 68,9
Blutgasanalysen		
pH, MW (SD)	7,43 (0,03)	7,42 (0,03)
PaCO ₂ [mmHg], MW (SD)	44,6 (7,6)	43,6 (9,3)
PaO ₂ [mmHg], MW (SD)	58,4 (9,5)	60,5 (8,6)
SaO ₂ , MW (SD)	k. A.	k. A.
vorangegangene LTOT-Behandlung [Monate], MW (SD)	k. A. ⁱ	k. A. ⁱ
BMI [kg/m ²], 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 ₁ %, MW (SD)	41,0 (15,6)	42,6 (16,8)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Charakteristika		
Kategorie		
FVC %, MW (SD)	65,9 (17,5)	68,4 (19,2)
FEV ₁ /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. ^j	k. A. ^j
Studien- / Therapieabbrecher, n (%)	13 (15 ^a)	21 (24)
<p>a. eigene Berechnung b. Eine Messung unter Sauerstoffgabe ist anzunehmen. c. Angaben beziehen sich auf 91 von 100. d. Angaben beziehen sich auf 96 von 100. e. Studienabbruch wegen Non-Compliance der HFT / Änderung des Rauchverhaltens, ernsthafte Erkrankung (außer AECOPD) und anderen Gründen f. Bei 6 Patienten lag eine COPD, bei 9 eine IPF und bei einem Patienten eine Bronchiektasie vor. g. Bei 7 Patienten lag eine COPD, bei 6 eine IPF und bei 3 eine Bronchiektasie vor. h. unter 6MWT i. Eingeschlossen werden sollten Patienten, die mindestens 3 Monate LTOT erhielten. j. Eingeschlossen werden sollten Patienten, die in den letzten 30 Tagen keine Exazerbationen erlitten.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; AECOPD: akute Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung; BMI: Body-Mass-Index; CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: forciertes Ein-Sekunden-Volumen; FVC: Vitalkapazität der Lunge; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; HFT: High-Flow-Therapie; IPF: idiopathische Lungenfibrose; k. A.: keine Angabe; LTOT: Langzeit-Sauerstofftherapie; mtr: Meter; m: männlich; (m)MRC: (Modified) Medical Research Council; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; PaCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck; PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; SaO₂: Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials der verwertbaren Studien ist in der folgenden Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz							
Chronische Hypoxämie							
HFT in Langzeitanwendung							
Storgaard 2018	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
HFT unter wiederholter Belastung							
Chihara 2020	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
Vitacca 2020	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig ^a
a. Die fehlende Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie der Behandlerinnen und Behandler bedeutet nicht zwangsläufig ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial.							
HFT: High-Flow-Therapie							

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde in 2 Studien (Storgaard 2018, Chihara 2020) mit hoch bewertet. Daher ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sämtlicher Endpunkte in den beiden Studien 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 Gesamtmortalität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 15: Ergebnisse – Mortalität (HFT in Langzeitanwendung)

Studie	Zeitpunkt	LTOT und HFT			LTOT			LTOT und HFT vs. LTOT OR [95 %-KI]; p-Wert
		N	n	%	N	n	%	
Storgaard 2018	12 Monate	100	15	15	100	12	12	1,29 [0,57;2,93]; 0,561 ^a
a. eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [45])								
HFT: High-Flow-Therapie; KI: Konfidenzintervall; LTOT: (Langzeit-)Sauerstofftherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio								

A3.3.3 Akute Exazerbationen

Ergebnisse zu akuten Exazerbationen

Tabelle 16: Ergebnisse – akute Exazerbationen (HFT in Langzeitanwendung)

Studie	Zeitpunkt	LTOT und HFT	LTOT	LTOT und HFT vs. LTOT
		Rate (Anzahl / Person / Jahr) (N)	Rate (Anzahl / Person / Jahr) (N)	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Storgaard 2018	12 Monate	3,12 (100)	4,95 (100)	k. A. [k. A.]; < 0,001 ^a
a. generalisiertes lineares gemischtes Modell mit Kovariablen Behandlungsarm, Alter und Geschlecht				
HFT: High-Flow-Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LTOT: (Langzeit-)Sauerstofftherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten				

A3.3.4 Dyspnoe

Ergebnisse zu Dyspnoe

Tabelle 17: Ergebnisse – Dyspnoe (HFT in Langzeitanwendung)

Studie	n	Werte Studienbeginn		Werte Auswertungszeitpunkt		Änderung verglichen zu Studienbeginn		LTOT und HFT vs. LTOT		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Storgaard 2018										
mMRC ((anzunehmender) Wertebereich 0–4, höhere Werte entsprechen höherem Schweregrad)										
1 Monat										
LTOT und HFT	97	3,3	0,9	2,9 ^a	k. A.	k. A.	k. A.	-0,3 ^{b, c, d}	[-0,5; -0,1] ^c	0,001 ^d
LTOT	99	2,9	0,9	3,2 ^a	k. A.	k. A.	k. A.			
6 Monate										
LTOT und HFT	83	3,3	0,9	3,0 ^a	k. A.	k. A.	k. A.	-0,5 ^{c, e}	[-0,8; -0,2] ^c	< 0,001 ^d
LTOT	80	2,9	0,9	3,5 ^a	k. A.	k. A.	k. A.			
12 Monate										
LTOT und HFT	67	3,3	0,9	2,8 ^a	k. A.	k. A.	k. A.	-0,8 ^{c, f}	[-1,3; -0,3] ^c	< 0,001 ^d
LTOT	71	2,9	0,9	3,6 ^a	k. A.	k. A.	k. A.			
a. Werte aus Abbildung entnommen b. Hedges' g = -0,48; 95 %-KI: [-0,76; -0,19] c. eigene Berechnung von MD und 95 %-KI aus Werten zum Auswertungszeitpunkt, p-Wert und Fallzahlen d. generalisiertes lineares gemischtes Modell mit Kovariablen Behandlungsarm, Alter und Geschlecht e. Hedges' g = -0,52; 95 %-KI: [-0,84; -0,21] f. Hedges' g = -0,57; 95 %-KI: [-0,91; -0,23] HFT: High-Flow-Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LTOT: (Langzeit-)Sauerstofftherapie; MD: Mittelwertdifferenz; mMRC: Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten, die Angaben zum Auswertungszeitpunkt und Studienbeginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren; SD: Standardabweichung										

Zum Zeitpunkt 12 Monate liegen nur noch für 67 (ursprünglich 100; 67 %) bzw. 71 (ursprünglich 100; 71 %) der Patientinnen und Patienten aus der Interventionsgruppe bzw. Vergleichsgruppe Daten vor. Es bleibt unklar, ob die zu diesem Zeitpunkt fehlenden Patientinnen und Patienten adäquat im Auswertungsmodell berücksichtigt wurden. Prinzipiell wäre das durch die Berücksichtigung der vorherigen Zeitpunkte möglich gewesen. Da der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Personen (31 %) nur minimal über der 30 %-Grenze der Nichtverwertbarkeit der Daten liegt und sich die Ergebnisse zwischen den Zeitpunkten numerisch wenig unterscheiden, werden auch die Ergebnisse nach 12 Monaten zur Nutzenbewertung herangezogen.

A3.3.5 Körperliche Belastbarkeit**Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit**

Tabelle 18: Ergebnisse – körperliche Belastbarkeit (HFT in Langzeitanwendung)

Studie Instrument Intervention Vergleich	n	Werte Studienbeginn		Werte nach 12 Monaten		Änderung verglichen zu Studienbeginn		LTOT und HFT vs. LTOT		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Storgaard 2018										
6-Minuten-Gehtest										
LTOT und HFT	67	254,6	89,2	266,5 ^a	8,2 ^{a, b}	k. A.	k. A.	31,3 ^{c, d}	[9,4; 53,2]	0,005 ^e
LTOT	71	245,2	85,0	235,2 ^a	7,5 ^{a, b}	k. A.	k. A.			
Borg Scale nach 6-Minuten-Gehtest (Wertebereich 0–10, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)										
LTOT und HFT	67	6,3	2,3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
LTOT	71	6,2	2,3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
<p>a. Werte aus Abbildung entnommen</p> <p>b. Standardfehler</p> <p>c. eigene Berechnung von MD und 95 %-KI aus Werten nach 12 Monaten, Standardfehlern und Fallzahlen</p> <p>d. Hedges' $g = 0,48$; 95 %-KI: [0,14; 0,82]</p> <p>e. generalisiertes lineares gemischtes Modell mit Kovariablen Behandlungsarm, Ausgangswert, Alter und Geschlecht</p> <p>HFT: High-Flow-Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LTOT: (Langzeit-)Sauerstofftherapie; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten, die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren; n. s. nicht signifikant; SD: Standardabweichung</p>										

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

Studie Instrument (Bereich) Intervention Vergleich	n	Werte Studienbeginn		Werte nach 4 Wochen		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Kurzzeit-HFT vs. Kurzzeit-O ₂		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Chihara 2020										
6-Minuten-Gehtest										
Kurzzeit-HFT	16	224,1	109,4	279,3	103,8	55,2	69,6	55,7 ^a	[-1,3; 112,7] ^a	0,055 ^{a, b}
Kurzzeit-O ₂	16	210,1	93,0	209,6	89,4	-0,5	87,3			
Modified Borg Scale nach 6-Minuten-Gehtest (Wertebereich 0–10, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)										
Kurzzeit-HFT	16	3,6	2,5	3,6	2,4	0,0	1,7	-0,3 ^a	[-1,5; 0,9] ^a	0,60 ^a
Kurzzeit-O ₂	16	3,6	2,1	3,9	1,8	0,3	1,5			
Vitacca 2020										
Modified Borg Scale (Wertebereich 0–10, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)										
Kurzzeit-HFT	71	0,82	1,62	0,53	1,08	k. A.	k. A.	0,15 ^c	[-0,31; 0,62] ^c	0,518 ^c
Kurzzeit-O ₂	66	0,56	1,23	0,42	0,97	k. A.	k. A.			
<p>a. eigene Berechnung von MD und 95 %-KI aus Änderungswerten, p-Wert und Fallzahlen</p> <p>b. Der in der Publikation angegebene p-Wert gehört vermutlich zum nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test und liegt bei 0,04. Da mit den Angaben aus der Publikation keine Relevanzbewertung des Effekts durchgeführt werden konnte, wurde auf die Verwendung des p-Werts verzichtet.</p> <p>c. 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>										

A3.3.6 Aktivitäten des täglichen Lebens

Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 20: Ergebnisse – Aktivitäten des täglichen Lebens (HFT unter wiederholter Belastung)

Studie Instrument (Bereich) Intervention Vergleich	n	Werte Studienbeginn		Werte nach 4 Wochen		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Kurzzeit-HFT vs. Kurzzeit-O ₂		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Vitacca 2020										
Barthel Index (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen einem größeren Belastungsempfinden)										
Kurzzeit-HFT	71	93,38	9,54	93,44	13,11	k. A.	k. A.	-0,03 ^a	[-4,25; 4,2] ^a	0,990 ^a
Kurzzeit-O ₂	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										

A3.3.7 Krankenhausaufenthalte

Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten

Tabelle 21: Ergebnisse – Hospitalisierung (HFT in Langzeitanwendung)

Studie	Zeitpunkt	LTOT und HFT		LTOT		LTOT und HFT vs. LTOT	
		Rate (Anzahl / Personen / Jahr) (N)		Rate (Anzahl / Personen / Jahr) (N)		Rate Ratio[95 %-KI]; p-Wert	
Storgaard 2018	12 Monate	1,08 (100)		1,22 (100)		k. A. [k. A.]; 0,373 ^a	
a. generalisiertes lineares gemischtes Modell mit Kovariablen Behandlungsarm, Alter und Geschlecht HFT: High-Flow-Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LTOT: (Langzeit-)Sauerstofftherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten							

A3.3.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie Storgaard 2018 kann nicht von einer systematischen Erfassung von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen ausgegangen werden, sodass die widersprüchlichen Angaben der Publikation zu SUEs und Abbruch wegen SUEs hier nicht dargestellt werden. In der Studie Chihara 2020 werden keine unerwünschten Ereignisse berichtet. Es ist unklar, ob (S)UEs in der Studie systematisch erfasst werden sollten. In der Studie Vitacca 2020 finden sich zu diesen Endpunkten keine Angaben.

A3.3.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 22: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität (HFT in Langzeitanwendung)

Studie Instrument (Bereich)	n	Werte Studienbeginn		Werte Auswertungs- zeitpunkt		Änderung verglichen zu Studienbeginn		LTOT und HFT vs. LTOT		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Storgaard 2018										
SGRQ, Summenscore (Wertebereich 0–100, höhere Werte entsprechen geringerer Lebensqualität)										
6 Monate										
LTOT und HFT	83	k. A.	k. A.	60,0 ^a	k. A.	k. A.	k. A.	-5,3 ^{b, c}	[-8,6; -2,0] ^b	0,002 ^d
LTOT	80	k. A.	k. A.	65,3 ^a	k. A.	k. A.	k. A.			
12 Monate										
LTOT und HFT	67	k. A.	k. A.	62,3 ^a	k. A.	k. A.	k. A.	-4,4 ^c	[-8,4; -0,4] ^b	0,033 ^d
LTOT	71	k. A.	k. A.	66,7 ^a	k. A.	k. A.	k. A.			
a. Werte aus Abbildung entnommen b. Hedges' g = -0,49; 95 %-KI: [-0,80; -0,18] c. eigene Berechnung von MD und 95 %-KI aus Werten zum Auswertungszeitpunkt, p-Wert und Fallzahlen d. generalisiertes lineares gemischtes Modell mit Kovariablen Behandlungsarm, Alter und Geschlecht e. Hedges' g = -0,36; 95 %-KI: [-0,70; -0,03] HFT: High-Flow-Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LTOT: (Langzeit-)Sauerstofftherapie; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten, die Angaben zum Auswertungszeitpunkt und Studienbeginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren; SD: Standardabweichung; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire										

Zum Zeitpunkt 12 Monate liegen nur noch für 67 (ursprünglich 100; 67 %) bzw. 71 (ursprünglich 100; 71 %) der Patientinnen und Patienten aus der Interventionsgruppe bzw. Vergleichsgruppe Daten vor. Es bleibt unklar, ob die zu diesem Zeitpunkt fehlenden Patientinnen und Patienten adäquat im Auswertungsmodell berücksichtigt wurden. Prinzipiell wäre das durch die Berücksichtigung der vorherigen Zeitpunkte möglich gewesen. Da der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Personen (31 %) nur minimal über der 30 %-Grenze der Nichtverwertbarkeit der Daten liegt und sich die Ergebnisse zwischen den Zeitpunkten numerisch wenig unterscheiden, werden auch die Ergebnisse nach 12 Monaten zur Nutzenbewertung herangezogen.

A3.3.10 Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

A3.3.11 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

A3.3.12 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 [46,47] 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 (pCO_2) oder die arterielle Sauerstoffsättigung (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 herangezogen. Nagata 2018 wurde 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, Bränlich 2015, Bränlich 2019) zur Langzeitanwendung der HFT bei Patientinnen und Patienten mit stabiler COPD eingeschlossen. Die Studie Rea 2010 wurde in die vorliegende Nutzenbewertung zwar eingeschlossen, aber nicht näher betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.2). Ebenso wurde die Studie Nagata 2018 nicht dargestellt (siehe Kapitel 5). Die Publikation Bränlich 2015 [32] wurde aufgrund der NCT-Nummer der Studie Bränlich 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 $PaCO_2$.

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 [48]. 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 [7,20].

A4.3 Würdigung der Anhörung

A4.3.1 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan

Es fand kein Anhörungsverfahren zum Berichtsplan statt.

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.
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.
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.

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. 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>.
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. 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>.
15. 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>.
16. 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.
17. 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).
18. 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>.
19. 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>.
20. Ergan 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>.

21. 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).
22. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 1995 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
23. 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.
24. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
25. 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.
26. 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>.
27. University of Leipzig. Effectiveness of TNI vs. BiPAP in chronic global insufficiency in COPD patients [online]. 2018 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007772>.
28. 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: 20.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804243>.
29. Fisher and Paykel Healthcare. Does home based humidification treatment reduce exacerbation frequency for people with COPD and bronchiectasis? [online]. 2015 [Zugriff: 13.01.2020]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12605000623695.aspx>.
30. Aalborg University Hospital. The effect of oxygen therapy with airvo high-flow heated humidification (HHCOPD) [online]. 2018 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731872>.
31. 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: 20.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322787>.
32. 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>.

33. 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>.
34. 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>.
35. 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>.
36. Spyridon Fortis. HHHFA in COPD patients, with chronic bronchitis: study details [online]. 2019 [Zugriff: 01.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959982>.
37. University Hospital Grenoble. High-flow in hypercapnic stable COPD patients (high-flow) [online]. 2020 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04281316>.
38. Ciro Horn. Pulmonary rehabilitation with nasal-high-flow-support in COPD and effectiveness: the PRINCE study [online]. 2018 [Zugriff: 29.06.2020]. URL: <https://trialregister.nl/trial/7280>.
39. ADIR Association. Nasal high flow to maintain the benefits of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients (PPR-NHF) [online]. 2020 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03882372>.
40. Translational Research Center for Medical Innovation Kobe Hyogo Japan. Study of long-term HFNC for COPD patients with HOT (FLOCOP) [online]. 2020 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03282019>.
41. 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: 20.10.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000032707.
42. Shanghai 10th People's Hospital. High flow nasal cannulae oxygen therapy in respiratory insufficiency patients [online]. 2016 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972021>.
43. Shanghai Tenth People's Hospital. The research of high flow nasal cannulae oxygen therapy in patients with respiratory insufficiency [online]. 2017 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=16076>.
44. Hospital Italiano de Buenos Aires. High flow nasal cannula and aerobic capacity training [online]. 2017 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973945>.
45. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

46. 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>.
47. 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>.
48. 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.
49. Bestall JC, Paul EA, Garrod R et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581-586. <https://dx.doi.org/10.1136/thx.54.7.581>.
50. 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>.
51. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the barthel index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.
52. 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>.
53. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14(5): 377-381.
54. 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>.
55. 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>.
56. 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>.
57. 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.

58. 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>.

59. 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 O₂, 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 PtCO₂ 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 CO₂ 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

Patientenrelevanter Endpunkt	Beschreibung
Instrument	
Atemnot	
mMRC	Mit dem mMRC-Fragebogen wird die belastungsabhängige Atemnot durch den Patienten bzw. die Patientin auf einer Skala von 1-5 gemessen. Kleinere Werte beschreiben eine geringere Symptomatik. [49]
Aktivitäten des täglichen Lebens	
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. [50,51]
Körperliche Belastbarkeit	
6MWT	Der 6-Minuten-Gehtest ist ein Belastungstest. In diesem wird die Strecke gemessen, die der Patient bzw. die Patientin innerhalb von 6 Minuten zügig gehen kann. [52]
Modified Borg Scale	Die Modified Borg Scale ist eine 1-Item-Skala zur Bewertung des Anstrengungsempfindens unter Belastung. Der Score reicht von 0 bis 10. Höhere Werte stehen für größere Belastung. [53]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
MRF-26	Anhand des MRF-26-Fragebogens wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronisch respiratorischer Insuffizienz bestimmt. Aus der Patientenantwort zu 26 Items wird der Gesamtscore errechnet. Dieser reicht von 0 bis 100. Höhere Werte stehen für eine größere Beeinträchtigung. [54,55]
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. [56]
6MWT: 6-Minuten-Gehtest; CAT: COPD Assessment Test; MRF-26: Mageri Respiratory Failure; mMRC: Modified Medical Research Council; SGRQ: St George's Respiratory 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 [57] – 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 [58] – 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) [59]

#	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 [57] – 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

Suchstrategie
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

Suchstrategie
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?