



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

Berichtsplan

Auftrag: N20-02
Version: 1.0
Stand: 02.07.2020

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Projektverlauf	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	5
4.1.1 Population.....	5
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	5
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	5
4.1.4 Studientypen	6
4.1.5 Studiendauer	6
4.1.6 Publikationssprache	6
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	6
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	7
4.2 Informationsbeschaffung	7
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	7
4.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Primärstudien.....	7
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	9
4.3 Informationsbewertung und Synthese	9
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	9
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	10
4.3.3 Metaanalysen	11
4.3.4 Sensitivitätsanalysen	11
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	12
4.3.6 Aussagen zur Beleglage	12
5 Literatur	14
Anhang A – Suchstrategien	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
FVC	Vitalkapazität der Lunge
FEV ₁	forciertes Ein-Sekunden-Volumen
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
LTOT	(Langzeit-)Sauerstofftherapie
PEP	positiver expiratorischer Druck
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

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 Symptom 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 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.

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 bspw. im häuslichen Umfeld, in Pflegeeinrichtungen, Rehabilitationskliniken oder Einrichtungen der vertragsärztlichen Versorgung erfolgen.

3 Projektverlauf

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 chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wird ein externer klinischer Sachverständiger eingebunden.

Während der Berichterstellung werden Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und grundsätzlich 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung für dieses Projekt ist auf der Website des IQWiG dargelegt.

4 Methoden

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

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 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.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention stellt die HFT zur Selbstanwendung dar. Die Selbstanwendung kann bspw. 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.

4.1.3 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.

4.1.4 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 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 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.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 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 1: 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 4.1.1)
E2	Prüfintervention: HFT in Selbstanwendung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Standardbehandlung ohne HFT (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	RCT
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [11] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [12] 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>	

4.1.8 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.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 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 Anhang A. 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.

4.2.2 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 4.2.1), 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.
- WILAMED 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

4.2.3 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 Tabelle 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.

4.3 Informationsbewertung und Synthese

4.3.1 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 4.3.3 bis Abschnitt 4.3.5 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, das heißt, 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.

4.3.2 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.

4.3.3 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 [13] 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 [14]. 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 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [15] angewendet werden.

4.3.4 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 eingestuftes Ergebnis kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt 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 4.3.6).

4.3.6 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 2 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 2: 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.						

5 Literatur

1. Stepphuhn H, Buda S, Wienecke A, Kraywinkel K, Tolksdorf K, Haberland J 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.
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.
4. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18(114): 213-221.
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]. 24.01.2018 [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]. 20.06.2017 [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]. In: UpToDate. 06.03.2020 [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.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 6.0 [online]. 05.12.2019 [Zugriff: 16.03.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Entwurf-fuer-Version-6-0.pdf.
11. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.

12. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
13. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
14. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O 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.
15. 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.
16. 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.

Anhang A – Suchstrategien**Bibliografische Datenbanken*****Suche nach systematischen Übersichten******MEDLINE******Suchoberfläche: Ovid***

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

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [16] – 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.

HTA Database***Suchoberfläche: INAHTA***

#	Searches
1	(high flow*) AND (nasal* OR oxygen* OR humidified*)